
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8101039**

Nederland

⑲ **NL**

- ⑤4 **7-Oxo-1-azabicyclo3,2,0 hept-2-een-2-carbonzuurverbindingen, hun gebruik en bereiding.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07D 487/04, A61K 31/395.
- ⑦1 Aanvrager: Sankyo Company Limited te Tokio.
- ⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.
Octrooi- en Merkenbureau van Exter
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8101039.
- ②2 Ingediend 3 maart 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 3 maart 1980.
- ③3 Land van voorrang: Japan (JP).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 26254/80 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 oktober 1981.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Korte aanduiding: 7-oxo-1-azabicyclo/ $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-2-carbonzuurverbindingen, hun gebruik en bereiding.

De uitvinding heeft betrekking op een reeks nieuwe 7-oxo-
5 1-azabicyclo/ $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-2-carbonzuurverbindingen, hun gebruik als antibiotica en hun bereiding.

De verbindingen volgens de uitvinding bezitten de basisstructuur met formule 17 van het formuleblad, waarin de weergegeven nummering overeenkomt met die welke in het hierna volgende is toegepast om de
10 verbindingen te definiëren.

Het is duidelijk dat de structuur dezelfde is als de structuur van bepaalde penicillineverbindingen, in het bijzonder de 2-penemverbindingen, die de basisstructuur met formule 18 van het formuleblad bezitten, behalve dat het zwavelatoom van de 2-penemverbindingen is vervangen
15 door een koolstofatoom en de verbindingen volgens de uitvinding kunnen derhalve worden aangeduid met "1-carba-2-penem-3-carbonzuurverbindingen" (onder toepassing van het 2-penem getsysteem).

Men heeft een natuurlijk antibioticum met de 7-oxo-1-azabicyclo/ $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-structuur geïsoleerd en dit blijkt een bijzonder
20 krachtige antibiotische werking te bezitten, zoals is beschreven in de Japanse octrooiaanvraag Kokai (dat wil zeggen ter inzage gelegd) No. 73191/76. Dit natuurlijke antibioticum wordt "thienamycin" genoemd en blijkt (5R,6S)-3-(2-aminoethylthio)-6-/ $\sqrt{1-(R)}$ -hydroxyethyl-7-7-oxo-1-azabicyclo/ $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-carbonzuur te zijn, dat wil zeggen een verbinding met
25 formule 19 van het formuleblad.

Gevonden is echter dat de verbindingen van het thienamycin type instabiel zijn, zoals is beschreven in Journal of Antibiotics, 32, 1 (1979) en het is derhalve gewenst naar verbindingen te zoeken die een grotere chemische stabiliteit bezitten onder behoud van de antibiotische
30 werking van thienamycin.

Men heeft nu een reeks 7-oxo-1-azabicyclo/ $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-2-carbonzuurverbindingen gevonden die, evenals thienamycin, krachtige antibiotica zijn, doch die belangrijk stabielere zijn dan thienamycin.

De verbindingen volgens de uitvinding bezitten algemene
35 formule 1 van het formuleblad, waarin:

R^1 een waterstofatoom, een alkylgroep of een arylgroep met één of meer hydroxy-, lagere alkoxy, lagere alkanoyloxy, amino, lagere alkylgesubstitueerde amino-, lagere alkanoylamino-, mercapto- of lagere alkylthiogroepen,

40 X een oxygroep, een thiogroep, een sulfinylgroep of een

sulfonylgroep,

A een tweewaardige of driewaardige verzadigde alifatische koolwaterstofgroep,

p gelijk is aan 1 of 2,

5 R^2 een azido-, nitro- of cyaangroep of een groep met de formule 20, 21 of 22 van het formuleblad (waarin m en n gelijk of verschillend en elk nul of 1 zijn; R een amidinogroep of een groep met formule R^4 , $-N(R^4)_2$ of $-YR^4$; B een groep met formule 23 of een groep met formule 24, D een groep met formule 23, formule 24 of $-Y-$ (mits, wanneer m en n
10 gelijk zijn aan 1, de door B en D weergegeven groepen verschillend zijn) R^4 een waterstofatoom of een alkylgroep, en indien twee of meer groepen zijn weergegeven door R^4 , zij al dan niet gelijk kunnen zijn, en Y een zuurstofatoom of een zwavelatoom voorstelt), en

R^3 een carboxygroep of een beschermde carboxygroep voor-
15 stelt die onder fysiologische omstandigheden kan worden omgezet in een carboxygroep.

In deze verbindingen met formule 1, waarin R^3 een carboxygroep voorstelt en/of waarin R^2 een carboxygroep omvat, kunnen de verbindingen zouten vormen en de uitvinding heeft derhalve eveneens betrekking
20 op de farmaceutisch aanvaardbare zouten van deze verbindingen.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op een werkwijze ter bereiding van de verbindingen met formule 1 en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten, welke werkwijze omvat dat men:

(a) een fosforylideverbinding met formule 2 van het formule-
25 blad (waarin $R^{1'}$ een waterstofatoom, een alkylgroep of een alkylgroep met één of meer hydroxy-, beschermde hydroxy-, alkoxy-, beschermde amino-, lagere alkylgesubstitueerde amino-, beschermde mercapto- of lagere alkylthiogroepen voorstelt,

$R^{2'}$ een door R^2 weergegeven groep met uitzondering van de
30 groep met formule 21 en formule 22, en waarbij elke reactieve amino-, hydroxy-, mercapto- of carboxygroep is beschermd,

$R^{3'}$ een beschermde carboxygroep,

R^5 een alkylgroep of een arylgroep voorstelt, en

X, A en p de bovenstaande betekenissen bezitten) ter
35 vorming van een verbinding met formule 3 van het formuleblad (waarin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X, A en p de hierboven vermelde betekenissen bezitten);

(b) indien nodig de beschermende groep van elke beschermde amino-, hydroxy-, mercapto- of carboxygroep verwijdert;

(c) desgewenst elke vrije aminogroep in R^2 omzet in een groep
40 met formule 21 of formule 22 van het formuleblad, en

8101039

(d) indien de verkregen verbinding een carboxygroep bevat, desgewenst de verbinding omzet in een zout onder vorming van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

De uitvinding heeft eveneens betrekking op een farmaceutisch aanvaardbare samenstelling welke een antibioticum en een farmaceutisch aanvaardbare drager of verdunningsmiddel bevat, waarbij het antibioticum een verbinding met formule 1 van het formuleblad of een farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan is.

In de verbindingen met formule 1, waarin R^1 een alkylgroep voorstelt, kan dit een rechte of vertakte alkylgroep zijn, en bij voorkeur 1 tot 5 koolstofatomen bezitten. Voorbeelden van dergelijke groepen omvatten de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl, isobutyl-, sec.-butyl-, pentyl- en isopentylgroepen.

Wanneer R^1 een alkylgroep met een alkoxy substituent voorstelt, is dit bij voorkeur een lagere alkoxy substituent, bijvoorbeeld een methoxy-, ethoxy-, propoxy-, of isopropoxygroep. Voorbeelden van geschikte alkylgroepen zijn die welke hierboven zijn aangegeven.

Wanneer R^1 een alkanoyloxy gesubstitueerde alkylgroep voorstelt is de alkanoyloxygroep bij voorkeur een lagere alkanoyloxygroep bijvoorbeeld een formyloxy-, acetoxy-, propionyloxy-, butyryloxy- of isobutyryloxygroep, en de alkylgroep is bij voorkeur een van de alkylgroepen die hierboven zijn vermeld.

Wanneer R^1 een amino-gesubstitueerde alkylgroep voorstelt kan de alkylgroep een van de hierboven genoemde zijn. De aminogroep kan ongesubstitueerd zijn of kan 1 of 2 alkylsubstituenten bezitten, bij voorkeur lagere alkylsubstituenten. Dergelijke geschikte alkylgesubstitueerde aminogroepen omvatten de methyl-amino-, dimethylamino-, ethylamino-, diethylamino-, propylamino- en isopropylaminogroepen. De aminogroep van de amino-gesubstitueerde alkylgroep weergegeven door R^1 kan eveneens gesubstitueerd zijn door een alkanoylgroep, die bij voorkeur een lagere alkanoylgroep is, en dergelijke geschikte alkanoylaminogroepen omvatten de formylamino-, acetylamino-, propionylamino-, butyrylamino- en isobutyrylaminogroepen.

Wanneer R^1 een mercaptogesubstitueerde of alkylthiogesubstitueerde alkylgroep voorstelt, kan de alkylgroep één van de hierboven genoemde zijn, terwijl de alkylthiosubstituent bij voorkeur een lagere alkylthiogroep is, bijvoorbeeld een methylthio-, ethylthio, propylthio- of isopropylthiogroep.

A stelt een tweewaardige of driewaardige verzadigde alifatische koolwaterstofgroep voor, die een rechte of vertakte groep kan zijn. Wanneer A een tweewaardige groep voorstelt kan dit een alkyleen of alkyl-

ideengroep en bij voorkeur een C_1 - C_4 alkyleen of alkylideengroep zijn, bijvoorbeeld een methyleen, ethyleen, trimethyleen, propyleen, tetramethyleen, ethylideen of propylideengroep. Wanneer A een driewaardige, verzadigde, alifatische koolwaterstofgroep voorstelt, is dit bij voorkeur een alkaan-
5 α -yl- ω -ylideengroep en bij voorkeur bezit een dergelijke groep 2 tot 5 koolstofatomen.

Wanneer R^2 een groep met formule 20 voorstelt, en m en n beide gelijk zijn aan 0, dan is R^2 gelijk aan R en stelt R een waterstofatoom, een alkylgroep, een aminogroep, een mono- of dialkylaminogroep, een
10 hydroxygroep, een mercaptogroep, een alkoxygroep, een alkylthiogroep of een amidinogroep voor. In dit geval is R bij voorkeur een waterstofatoom, een aminogroep, een mono- of dialkylaminogroep, een hydroxygroep, een mercaptogroep, een alkoxygroep of een alkylthiogroep. Voorkeursmono- en dialkylaminogroepen die kunnen zijn weergegeven door R en derhalve door R^2 zijn
15 groepen waarbij de alkylgroep een lagere alkylgroep, bijvoorbeeld de methylamino-, dimethylamino-, ethylamino-, diethylamino-, propylamino- en isopropylaminogroepen is. Wanneer R, en derhalve R^2 , een alkoxygroep voorstelt, is dit bij voorkeur een lagere alkoxygroep, bijvoorbeeld een methoxy-, ethoxy-, propoxy- of isopropoxygroep. Wanneer R, en derhalve R^2 , een alkyl-
20 thiogroep voorstelt, is dit bij voorkeur een lagere alkylthiogroep, bijvoorbeeld een methylthio-, ethylthio, propylthio- of isopropylthiogroep.

Wanneer m gelijk is aan 0 en n gelijk is aan 1, stelt R^2 een groep met formule R-D- voor en is bij voorkeur een hydrazino-, alkylgesubstitueerde hydrazino-, hydroxyamino-, alkoxyamino-, aminooxy-, alkyl-
25 gesubstitueerde aminooxy-, ~~aminothio-, alkylgesubstitueerde aminothio-~~, carboxy-, alkoxycarbonyl-, thiocarboxy-, (alkylthio)carbonyl-, carbamoyl of alkylgesubstitueerde carbamoylgroep.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde hydrazinogroep voorstelt kunnen één of twee (bij voorkeur twee) alkylsubstituenten aanwezig zijn en deze zijn bij voorkeur lagere alkylgroepen. Voorbeelden van geschikte
30 alkylgesubstitueerde hydrazinogroepen omvatten de methylhydrazino-, N,N-dimethylhydrazino-, ethylhydrazino, N,N-diethylhydrazino-, propylhydrazino- en isopropylhydrazinogroepen.

Wanneer R^2 een alkoxyaminogroep voorstelt is de alkoxygroep bij voorkeur een lagere alkoxygroep en voorbeelden van geschikte alkoxy-
35 aminogroepen omvatten de methoxyamino-, ethoxyamino-, propoxyamino- en isopropoxyaminogroepen.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde aminooxygroep voorstelt, kunnen één of twee alkylsubstituenten aanwezig zijn en dit zijn bij voorkeur lagere alkylgroepen. Voorbeelden van geschikte alkylgesubstitueerde
40 aminooxygroepen omvatten de methylaminooxy-, dimethylaminooxy-, ethylamino-

oxy, diethylaminooxy-, propylaminooxy en isopropylaminooxygroepen.

Wanneer R² een alkylgesubstitueerde aminothiogroep voorstelt kunnen één of twee alkylsubstituenten aanwezig zijn en dit zijn bij voorkeur lagere alkylgroepen. Voorbeelden van geschikte alkylgesubstitueerde aminothiogroepen omvatten de methylaminothio-, dimethylaminothio-, ethylaminothio-, diethylaminothio-, propylaminothio- en isopropylaminothiogroepen.

Wanneer R^2 een alkoxy-carbonylgroep voorstelt is de alkoxy-
groep bij voorkeur een lagere alkoxygroep en voorbeelden van geschikte al-
koxy-carbonylgroepen omvatten de methoxycarbonyl-, ethoxycarbonyl-, propoxy-
carbonyl- en isopropoxycarbonylgroepen.

Wanneer R^2 een (alkylthio)carbonylgroep voorstelt is de alkylgroep bij voorkeur een lagere alkylgroep en voorbeelden van geschikte (alkylthio)carbonylgroepen omvatten de (methylthio)carbonyl-, (ethylthio)carbonyl-, (propylthio)carbonyl- en (isopropylthio)carbonylgroepen.

15 Wanneer R² een alkylgesubstitueerde carbamoylgroep voorstelt kunnen één of twee alkylsubstituenten aanwezig zijn, die bij voorkeur lagere alkylgroepen zijn. Voorbeelden van geschikte alkylgesubstitueerde carbamoylgroepen omvatten de methylcarbamoyl-, dimethylcarbamoyl-, ethylcarbamoyl-, diethylcarbamoyl-, propylcarbamoyl- en isopropylcarbamoylgroepen.

Wanneer m en n beiden gelijk zijn aan 1 stelt R^2 een groep met formule R-B-D- voor, waarin B en D verschillend zijn. Van de groepen R^2 weergegeven door deze formule, verdienen de alkanoylamino-, (thioalkanoyl)amino-, ureido-, thioureido-, alkanoyloxy-, carbamoyloxy-, alkylgesubstitueerde carbamoyloxy-, thiocarbamoyloxy-, alkylgesubstitueerde thiocarbamoyloxy-, alkoxycarbonyloxy-, (alkylthio)carbonyloxy-, alkylthio(thiocarbonyl)oxy-, alkanoylthio-, (thioalkanoyl)thio-, thiocarbamoylthio-, alkylgesubstitueerde thiocarbamoylthio-, carbamoylthio-, alkylgesubstitueerde carbamoylthio-, alkoxy(thiocarbonyl)thio-, alkylthio(thiocarbonyl)thio-, carbazoyl-, alkylgesubstitueerde carbazoyl-, guanidinocarbonyl-, thiocarbazoyl- en alkylgesubstitueerde thiocarbazoylgroepen de voorkeur.

Wanneer R^2 een alkanoylaminogroep voorstelt is de alkanoylgroep bij voorkeur een lagere alkanoylgroep en voorbeelden van geschikte alkanoylaminogroepen omvatten de formylamino-, acetylamino-, propionylamino-, butyrylamino- en isobutyrylamino-groepen.

35 Wanneer R² een (thioalkanoyl)aminogroep voorstelt is de thioalkanoylgroep bij voorkeur een lagere thioalkanoylgroep en voorbeelden van dergelijke geschikte thioalkanoylaminogroepen omvatten de thioacetyl-, thiopropionylamino-, thiobutyrylamino- en thioisobutyrylamino-groepen.

Wanneer R^2 een alkanoyloxygroep voorstelt is de alkanoyl-
40 groep bij voorkeur een lagere alkanoylgroep en voorbeelden van dergelijke

geschikte alkanoyloxygroepen omvatten de formyloxy-, acetoxy-, propionyloxy-, butyryloxy- en isobutyryloxygroepen.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde carbamoyloxygroep voorstelt kunnen één of twee alkylsubstituenten aanwezig zijn die bij voorkeur lagere alkylgroepen zijn. Voorbeelden van geschikte alkylgesubstitueerde carbamoyloxygroepen omvatten de methylcarbamoyloxy-, dimethylcarbamoyloxy-, ethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy-, propylcarbamoyloxy en isopropylcarbamoyloxygroepen.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde thiocarbamoyloxygroep voorstelt kunnen één of twee alkylsubstituenten, die bij voorkeur lagere alkylgroepen zijn, aanwezig zijn. Voorbeelden van dergelijke alkylgesubstitueerde thiocarbamoyloxygroepen omvatten de methyl(thiocarbamoyl)oxy-, dimethyl(thiocarbamoyl)oxy-, ethyl(thiocarbamoyl)oxy- en diethyl(thiocarbamoyl)oxygroepen.

Wanneer R^2 een alkoxy-carbonyloxygroep voorstelt is de alkoxygroep bij voorkeur een lagere alkoxygroep en voorbeelden van dergelijke alkoxy-carbonyloxygroepen omvatten de methoxy-carbonyloxy-, ethoxy-carbonyloxy-, propoxy-carbonyloxy- en isopropoxy-carbonyloxygroepen.

Wanneer R^2 een (alkylthio)carbonyloxy/^{groep} voorstelt is de alkylgroep bij voorkeur een lagere alkylgroep en voorbeelden van dergelijke (alkylthio)carbonyloxygroepen omvatten de (methylthio)carbonyloxy-, (ethylthio)carbonyloxy-, (propylthio)carbonyloxy- en (isopropylthio)carbonyloxygroepen.

Wanneer R^2 een alkylthio(thiocarbonyl)oxygroep voorstelt is de alkylgroep bij voorkeur een lagere alkylgroep en voorbeelden van dergelijke alkylthio(thiocarbonyl)oxygroepen omvatten de methylthio(thiocarbonyl)oxy-, ethylthio(thiocarbonyl)oxy-, propylthio(thiocarbonyl)oxy- en isopropylthio(thiocarbonyl)oxygroepen.

Wanneer R^2 een alkanoylthiogroep voorstelt is de alkanoylgroep bij voorkeur een lagere alkanoylgroep en voorbeelden van dergelijke alkanoylthiogroepen omvatten de formylthio-, acetylthio-, propionylthio-, butyrylthio- en isobutyrylthiogroepen.

Wanneer R^2 een thioalkanoylthiogroep voorstelt is de alkanoylgroep bij voorkeur een lagere alkanoylgroep en voorbeelden van dergelijke thioalkanoylthiogroepen omvatten de thioacetylthio-, thiopropionthio-, thiobutyrylthio- en thioisobutyrylthiogroepen.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde thiocarbamoylthiogroep voorstelt kunnen één of twee alkylsubstituenten aanwezig zijn, die bij voorkeur lagere alkylgroepen zijn. Voorbeelden van dergelijke alkylgesubstitueerde thiocarbamoylthiogroepen omvatten de methyl(thiocarbamoyl)thio-, di-

methyl(thiocarbamoyl)thio-, ethyl(thiocarbamoyl)thio- en diethyl(carbamoyl)thiogroepen.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde carbamoylthiogroep voorstelt kunnen één of twee alkylsubstituenten aanwezig zijn die bij voorkeur lagere alkylgroepen zijn. Voorbeelden van dergelijke alkylgesubstitueerde carbamoylgroepen omvatten de methylcarbamoylthio-, dimethylcarbamoylthio-, ethylcarbamoylthio- en diethylcarbamoylthiogroepen.

Wanneer R^2 een alkoxy(thiocarbonyl)thiogroep voorstelt is de alkoxygroep bij voorkeur een lagere alkoxygroep en voorbeelden van dergelijke alkoxy(thiocarbonyl)thiogroepen omvatten de methoxy(thiocarbonyl)thio-, ethoxy(thiocarbonyl)thio-, propoxy(thiocarbonyl)thio- en isopropoxy(thiocarbonyl)thiogroepen.

Wanneer R^2 een alkylthio(thiocarbonyl)thiogroep voorstelt is de alkylgroep bij voorkeur een lagere alkylgroep en voorbeelden van dergelijke alkylthio(thiocarbonyl)thiogroepen omvatten de methylthio(thiocarbonyl)thio-, ethylthio(thiocarbonyl)thio-, propylthio(thiocarbonyl)thio-, en isopropylthio(thiocarbonyl)thiogroepen.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde carbazoylgroep voorstelt kunnen één of meer (bij voorkeur 1 of 2) alkylsubstituenten aanwezig zijn, die bij voorkeur lagere alkylgroepen zijn en deze zijn bij voorkeur op de 3-plaats van de carbazoylgroep aanwezig. Voorbeelden van dergelijke alkylgesubstitueerde carbazoylgroepen omvatten de 3-methylcarbazoyl-, 3,3-dimethylcarbazoyl-, 3-ethylcarbazoyl-, 3,3-diethylcarbazoyl-, 3-propylcarbazoyl- en 3-isopropylcarbazoylgroepen.

Wanneer R^2 een alkylgesubstitueerde thiocarbazoylgroep voorstelt kunnen één of meer (bij voorkeur 1 of 2) alkylsubstituenten aanwezig zijn, die bij voorkeur lagere alkylgroepen zijn en deze zijn bij voorkeur aanwezig op de 3-plaats van de carbazoylgroep. Voorbeelden van dergelijke alkylgesubstitueerde thiocarbazoylgroepen omvatten de 3-methyl(thiocarbazoyl)-, 3,3-dimethyl(thiocarbazoyl)-, 3-ethyl(thiocarbazoyl)-, 3,3-diethyl(thiocarbazoyl)-, 3-propyl(thiocarbazoyl)- en 3-isopropyl(thiocarbazoyl)groepen.

Anderzijds kan R^2 een groep met formules 21 of formule 22 zijn, waarin de groepen weergegeven door R^4 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, waterstofatomen of alkylgroepen, bij voorkeur lagere alkylgroepen, zoals de methyl-, ethyl-, propyl- of isopropylgroepen.

De hierboven genoemde groepen verdienen de voorkeur wanneer p gelijk is aan 1. Wanneer p gelijk is aan 2 zijn de twee groepen weergegeven door R^2 bij voorkeur aanwezig op het ω -koolstofatoom van de koolwaterstofgroep A en een van de groepen R^2 is bij voorkeur een aminogroep;

de andere groep R^2 is bij voorkeur een carboxygroep, een alkoxy-carbonylgroep (meer in het bijzonder een lagere alkoxy-carbonylgroep, zoals een methoxy-carbonyl-, ethoxy-carbonyl-, propoxy-carbonyl- of isopropoxy-carbonylgroep), een thiocarboxygroep, een (alkylthio)carbonylgroep (meer in het bijzonder
5 een lagere (alkylthio)carbonylgroep, bijvoorbeeld een (methylthio)carbonyl-, (ethylthio)carbonyl-, (propylthio)carbonyl- of (isopropylthio)carbonylgroep), een carbamoyl of alkylgesubstitueerde carbamoylgroep (waarin de alkylsubstituent of substituenten bij voorkeur lagere alkylgroepen, bijvoorbeeld een methylcarbamoyl-, dimethylcarbamoyl-, ethylcarbamoyl-, diethylcarbamoyl-,
10 propylcarbamoyl- of isopropylcarbamoylgroep zijn), of een carbazoyl- of alkylgesubstitueerde carbazoylgroep (waarin de alkylsubstituent of substituenten bij voorkeur lagere alkylgroepen en bij voorkeur op de 3-plaats van de carbazoylgroep aanwezig zijn, bijvoorbeeld een 3-methylcarbazoyl-, 3,3-dimethylcarbazoyl-, 3-ethylcarbazoyl-, 3,3-diethylcarbazoyl-, 3-propylcarba-
15 zoyl- of 3-isopropylcarbazoylgroep).

R^3 kan een carboxygroep of een beschermde carboxygroep die onder fysiologische omstandigheden kan worden omgezet in een vrije carboxygroep, voorstellen. Voorbeelden van geschikte, beschermde carboxygroepen omvatten de alkanoyloxy-methoxy-carbonylgroepen (waarin de alkanoylgroep bij
20 voorkeur een lagere alkanoylgroep is, bijvoorbeeld de acetoxymethoxy-carbonyl-, propionyloxy-methoxy-carbonyl-, butyryloxy-methoxy-carbonyl-, isobutyryloxy-methoxy-carbonyl- of pivaloyloxy-methoxy-carbonylgroepen), een 1-alkoxy-carbonyloxyethoxy-carbonylgroep (waarin de alkoxygroep bij voorkeur een lagere alkoxygroep is, bijvoorbeeld een 1-methoxy-carbonyloxyethoxy-carbonyl-, 1-ethoxy-carbonyloxyethoxy-carbonyl-, 1-propoxy-carbonyloxyethoxy-carbonyl- of 1-isopropoxy-carbonyloxyethoxy-carbonylgroep) of een fthalidyloxy-carbonylgroep.
25

De meer de voorkeur verdienende verbindingen met formule 1 zijn die waarin:

R^1 een waterstofatoom, een lagere alkylgroep of een gesubstitueerde lagere alkylgroep, waarin de substituent een hydroxygroep, een lagere alkanoyloxygroep, een aminogroep, een lagere alkylgesubstitueerde amino- of een lagere alkanoylaminogroep,
30

X een oxygroep, een thiogroep, een sulfinylgroep of een sulfonylgroep,

35 A een tweewaardige of driewaardige verzadigde alifatische koolwaterstofgroep voorstelt,

p gelijk is aan 1 (wanneer A tweewaardig is) of 2 (wanneer A driewaardig is), waarbij

wanneer p gelijk is aan 1 R^2 een waterstofatoom, een
40 aminogroep, een lagere alkylgesubstitueerde aminogroep, een hydrazinogroep,

een lagere alkylgesubstitueerde hydrazinogroep, een lagere alkanoylamino-
 groep, een ureidogroep, een hydroxyaminogroep, een lagere alkoxyaminogroep,
 een azidogroep, een nitrogroep, een hydroxygroep, een lagere alkoxygroep,
 een lagere alkanoyloxygroep, een carbamoyloxygroep, een lagere alkylgesub-
 5 stitueerde carbamoyloxygroep, een aminooxygroep, een lagere alkylgesubsti-
 tueerde aminooxygroep, een aminothiogroep, een lagere alkylgesubstitueerde
 aminothiogroep, een carboxygroep, een lagere alkoxycarbonylgroep, een cyaan-
 groep, een thiocarboxygroep, een lagere alkylgesubstitueerde thiocarbonyl-
 groep, een carbamoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde carbamoylgroep,
 10 een carbazoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde carbazoylgroep, een
 guanidinocarbonylgroep, of een groep met formule 21 of formule 22 van het
 formuleblad (waarin de groepen weergegeven door R^4 gelijk of verschillend
 kunnen zijn en elk een waterstofatoom of een lagere alkylgroep voorstellen),
 voorstelt, of wanneer p gelijk is aan 2, één van de groepen weergegeven
 15 door R^2 een aminogroep is en de andere groep een carboxygroep, een lagere
 alkoxycarbonylgroep, een carbamoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde
 carbamoylgroep, een carbazoylgroep of een lagere alkylgesubstitueerde carba-
 zoylgroep met 1 of 2 substituenten op de 3-plaats, en
 R^3 een carboxygroep, een lagere alkanoyloxymethoxycarbo-
 20 nylgroep of een ftalidyloxycarbonylgroep voorstelt.

De uitdrukking "lagere alkyl" betekent een alkylgroep met
 1 tot 6 koolstofatomen en andere lagere groepen zijn op soortgelijke wijze
 samengesteld.

De verbindingen met formule 1 die de meeste voorkeur ver-
 25 dienen zijn die waarin:

R^1 een waterstofatoom, een hydroxymethylgroep, een 1-hy-
 droxyethylgroep of een 1-hydroxy-1-methylethylgroep,

X een oxygroep, een thiogroep, een sulfinylgroep of een
 sulfonylgroep voorstelt,

30 p gelijk is aan 1 of 2,

A een verzadigde alifatische koolwaterstofgroep voorstelt
 die wanneer p gelijk is aan 1, tweewaardig is en 1 tot 4 koolstofatomen be-
 zit of, wanneer p gelijk is aan 2, driewaardig is en 2 tot 5 koolstofatomen
 bezit,

35 wanneer p gelijk is aan 1, stelt R^2 een waterstofatoom,
 een aminogroep, een hydrazinogroep, een ureidogroep, een azidogroep, een
 nitrogroep, een carbamoylgroep, een carbazoylgroep, een guanidinocarbonyl-
 groep, een formimidoylaminogroep, of een aceetimidoylaminogroep voor, of

wanneer p gelijk is aan 2, is één van de groepen weerge-
 40 geven door R^2 een aminogroep en de andere groep een carboxygroep, een car-

bamoylgroep of een carbazoylgroep, en

R^3 een carboxygroep, een pivaloyloxymethoxycarbonylgroep of een ftalidyloxycarbonylgroep voorstelt.

De verbindingen met formule 1 kunnen voorkomen in de vorm
5 van verschillende optische isomeren en stereoisomeren, door de aanwezigheid van asymmetrische koolstofatomen. Hoewel alle isomeren zijn weergegeven met een enkele formule heeft de onderhavige uitvinding niet alleen betrekking op mengsels van de isomeren doch eveneens op de afzonderlijke isomeren. Voorkeursverbindingen zijn die waarin het koolstofatoom op de 5-plaats van
10 het azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-systeem dezelfde configuratie bezit als het overeenkomende koolstofatoom in de penicillinen, dat wil zeggen de R-configuratie.

De carbonzuurverbindingen met formule 1, waarin R^3 een carboxygroep voorstelt kunnen worden omgezet in de farmaceutisch aanvaard-
15 bare zouten, bijvoorbeeld anorganische metaalzouten (zoals de lithium, natrium, kalium of magnesiumzouten), de ammoniumzouten en de organische aminezouten (zoals de cyclohexylammonium, diisopropylammonium en triethylammoniumzouten). Van deze zouten verdienen de natrium en kaliumzouten de voorkeur.

20 Voorbeelden van verbindingen met formule 1 zijn hierna weergegeven. Waar nodig zijn de verbindingen volgens de uitvinding in het hierna volgende aangeduid met de in de onderstaande lijst gegeven cijfers.

1. 3-(Aminomethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
2. 3-(Formimidoylaminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 5 3. 3-(Azidomethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
4. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(ureidomethylthiomethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
5. 3-Aminooxyethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 10 6. 3-(Carbamoyloxyethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
7. 3-(carbamoylmethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 15 8. 3-(carbazoylmethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
9. 3-(Aminothiomethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
10. 3-(2-Aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 20 11. 3-(2-Formimidoylaminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
12. 3-(2-Azidoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 25 13. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(2-ureidoethylthiomethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
14. 3-(2-Aminooxyethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
15. 3-(2-Carbamoyloxyethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 30 16. 3-(2-Carbamoylethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
17. 3-(2-Carbazoylethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 35 18. 3-(2-Aminothioethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.

19. 3-(2-Amino-2-carboxyethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
20. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-ethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 5 21. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-ethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
22. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-ethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
23. 3-(2-Amino-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 10 24. 3-(2-Formimidoylamino-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
25. 3-(2-Azido-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 15 26. 6-(1-Hydroxyethyl)-3-(1-methyl-2-ureidoethyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
27. 3-(2-Aminooxy-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
28. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 20 29. 3-(2-Carbamoyl-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
30. 3-(2-Carbazoyl-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 25 31. 3-(2-Aminothio-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
32. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methylethyl)thiomethyl-6-(hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
33. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 30 34. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
35. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 35 36. 3-(3-Aminopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.

37. 3-(3-Formimidoylaminopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
38. 3-(3-Azidopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 5 39. 6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-3-(3-ureïdopropylthiomethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
40. 3-(3-Aminooxypropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
41. 3-(3-Carbamoyloxypropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 10 42. 3-(3-Carbamoylpropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
43. 3-(3-Carbazoylpropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 15 44. 3-(3-Aminothiopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
45. 3-(Aminomethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
46. 3-(Formimidoylaminomethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 20 47. 3-(Azidomethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
48. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(ureïdomethylsulfinylmethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 25 49. 3-(Aminooxymethylsulfinylmethyl)-6-(hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
50. 3-Carbamoyloxymethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
51. 3-(Carbamoylmethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 30 52. 3-(Carbazoylmethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
53. 3-(Aminothiometylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 35 54. 3-(2-Aminoethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.

55. 3-(2-Formimidoylaminoethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
56. 3-(2-Azidoethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 5 57. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(2-ureidoethylsulfinylmethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
58. 3-(2-Aminooxyethylsulfinylmethyl)-6-(hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
59. 3-(2-Carbamoyl^{oxy}ethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 10 60. 3-(2-Carbamoylethylsulfinylmethyl)-6-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
61. 3-(2-Carbazoylethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 15 62. 3-(2-Aminothioethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
63. 3-(2-Amino-2-carboxyethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
64. 3-(2-Amino-2-carbamoylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 20 65. 3-(2-Amino-2-carbazoylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
66. 3-(2-Amino-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 25 67. 3-(2-Formimidoylamino-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
68. 3-(2-Azido-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
69. 6-(1-Hydroxyethyl)-3-(1-methyl-2-ureidoethyl)-sulfinylmethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 30 70. 3-(2-Aminooxy-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
71. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 35 72. 3-(2-Carbamoyl-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.

73. 3-(2-Carbazoyl-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
74. 3-(2-Aminothio-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 5 75. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
76. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 10 77. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
78. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
79. 3-(3-Aminopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 15 80. 3-(3-Formimidoylaminopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
81. 3-(3-Azidopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 20 82. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(3-ureidopropylsulfinylmethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
83. 3-(3-Aminoxypropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
84. 3-(3-Carbamoyloxypropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 25 85. 3-(3-Carbamoylpropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
86. 3-(3-Carbazoylpropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 30 87. 3-(3-Aminothiopropylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
88. 3-(Aminomethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
89. 3-(Formimidoylaminomethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.
- 35 90. 3-(Azidomethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carbonzuur.

91. 6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-3-(ureïdomethylsulfonylmethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
92. 3-(Aminooxymethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 5 93. 3-(Carbamoyloxymethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
94. 3-(Carbamoylmethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
95. 3-(Carbazoylmethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 10 96. 3-(Aminothiometylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
97. 3-(2-Aminoethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 15 98. 3-(2-Formimidoylaminoethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
99. 3-(2-Azidoethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
100. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(2-ureïdoethylsulfonylmethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 20 101. 3-(2-Aminooxyethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
102. 3-(2-Carbamoyloxyethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 25 103. 3-(2-Carbamoylethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
104. 3-(2-Carbazoylethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
105. 3-(2-Aminothioethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 30 106. 3-(2-Amino-2-carboxyethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
107. 3-(2-Amino-2-carbamoylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 35 108. 3-(2-Amino-2-carbazoylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.

109. 3-(2-Amino-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
110. 3-(2-Formimidoylamino-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 5 111. 3-(2-Azido-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
112. 6-(1-Hydroxyethyl)-3-(1-methyl-2-ureïdoethyl)sulfonylmethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
113. 3-(2-Aminooxy-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 10 114. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
115. 3-(2-Carbamoyl-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 15 116. 3-(2-Carbazoyl-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
117. 3-(2-Aminothio-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
118. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 20 119. 3-(2-Amino-2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
120. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 25 121. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
122. 3-(3-Aminopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
123. 3-(3-Formimidoylaminopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 30 124. 3-(3-Azidopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
125. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(3-ureïdopropylsulfonylmethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 35 126. 3-(3-Aminooxypropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.

127. 3-(3-Carbamoyloxypropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
128. 3-(3-Carbamoylpropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 5 129. 3-(3-Carbazoylpropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
130. 3-(3-Aminothiopropylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
131. 3-(Aminomethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 10 132. 3-(Formimidoylaminoethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
133. 3-(Azidomethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 15 134. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(ureidomethyloxymethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
135. 3-(Aminooxymethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
136. 3-(Carbamoyloxymethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 20 137. 3-(Carbamoylmethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
138. 3-(Carbazoylmethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 25 139. 3-(Aminothiomehyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
140. 3-(2-Aminoethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
141. 3-(2-Formimidoylaminoethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 30 142. 3-(2-Azidoethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
143. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(2-ureidoethyloxymethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.
- 35 144. 3-(2-Aminooxyethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ene-2-carboxylic acid.

145. 3-(2-Carbamoyloxyethylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
146. 3-(2-Carbamoylethylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 5 147. 3-(2-Carbazoylethylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
148. 3-(2-Aminothioethylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
149. 3-(2-Amino-2-carboxyethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 10 150. 3-(2-Amino-2-carbamoylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
151. 3-(2-Amino-2-carbazoylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 15 152. 3-(2-Amino-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
153. 3-(2-Formimidoylamino-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
154. 3-(2-Azido-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 20 155. 6-(1-Hydroxyethyl)-3-(1-methyl-2-ureidoethyl)oxymethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
156. 3-(2-Aminooxy-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 25 157. 3-(2-Carbamoyloxy-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
158. 3-(2-Carbamoyl-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
159. 3-(2-Carbazoyl-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 30 160. 3-(2-Aminothio-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
161. 3-(2-Amino-2-carboxy-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.
- 35 162. 3-(2-Amino-2-methoxy carbonyl -1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur.

163. 3-(2-Amino-2-carbamoyl-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
164. 3-(2-Amino-2-carbazoyl-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 5 165. 3-(3-Aminopropylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
166. 3-(3-Formimidoylamino-propylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur-
167. 3-(3-Azidopropylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 10 168. 6-(1-Hydroxyethyl)-7-oxo-3-(3-ureïdopropylloxymethyl)-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
169. 3-(3-Aminooxypropylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 15 170. 3-(3-Carbamoyloxypropylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
171. 3-(3-Carbamoylpropylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
172. 3-(3-Carbazoylpropylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 20 173. 3-(3-Aminothiopropylloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
174. 3-(2-Aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
- 25 175. 3-(2-Ethoxyethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
176. 3-(Ethylthiomethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carbonzuur.
177. Pivaloyloxymethyl 3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carboxylaat.
- 30 178. Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylaminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carboxylaat.
179. Pivaloyloxymethyl 3-(2-carbamoylethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carboxylaat.
- 35 180. Pivaloyloxymethyl 3-(2-aminoethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-~~een~~-2-carboxylaat.

181. Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylaminoethylsulfinylmethyl)-
6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxy-
laat.
182. Pivaloyloxymethyl 3-(2-carbamoylethylsulfinylmethyl)-6-(1-
5 hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxylaat.
183. Pivaloyloxymethyl 3-(2-aminoethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydro-
xyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxylaat.
184. Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylaminoethylsulfonylmethyl)-
6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxy-
10 laaat.
185. Pivaloyloxymethyl 3-(2-carbamoylethylsulfonylmethyl)-6-(1-
hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxylaat.
186. Pivaloyloxymethyl 3-(2-amino-1-methylethyl)thiomethyl-6-
(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxylaat.
- 15 187. Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)thio-
methyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-
carboxylaat.
188. Pivaloyloxymethyl 3-(2-carbamoyl-1-methylethyl)thiomethyl-
6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxy-
20 laaat.
189. Pivaloyloxymethyl 3-(2-amino-1-methylethyl)sulfinylmethyl-
6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxy-
laat.
190. Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)sulfi-
25 nylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-
carboxylaat.
191. Pivaloyloxymethyl 3-(2-carbamoyl-1-methylethyl)sulfinyl-
methyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-
carboxylaat.
- 30 192. Pivaloyloxymethyl 3-(2-amino-1-methylethyl)sulfonylmethyl-
6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-carboxy-
laat.
193. Pivaloyloxymethyl 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)sulfo-
nylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-
35 carboxylaat.
194. Pivaloyloxymethyl 3-(2-carbamoyl-1-methylethyl)-sulfonylme-
thyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-*een*-2-car-
boxylaat.

De voorkeursverbindingen van deze verbindingen zijn de verbindingen met de nummers 10, 11, 19, 20, 23, 24, 32, 33, 36, 37, 54, 55, 63, 66, 67, 75, 76, 97, 98, 106, 107, 109, 110, 118, 119, 140, 141, 149, 152, 153, 161, 162, 177, 178, 186 en 187. De verbindingen die meer de voor-
5 keur verdienen zijn verbinding no. 10 en zijn pivaloyloxymethylester (verbinding no. 177), verbinding no. 11 en zijn pivaloyloxymethylester (verbinding no. 178), verbinding no. 23 en zijn pivaloyloxymethylester (verbinding no. 186) en verbinding no. 24 en zijn pivaloyloxymethylester (verbinding no. 187). De verbinding die de meeste voorkeur verdient is verbinding no. 10.

10 Voorkeursisomeren van de bovengenoemde verbindingen zijn die met de (5R, 6S), of (5R, 6R) configuratie en in die verbindingen waarin R^1 een alkylgroep met een substituent (zoals een hydroxygroep, een aminogroep of een aceetamidogroep) op de alfa-plaats voorstelt is deze alfa-substituent bij voorkeur in de R-configuratie.

15 De verbindingen met formule 1 kunnen worden bereid door een fosforylideverbinding met formule 2 (waarin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, R^5 , X, A en p de bovengenoemde betekenissen bezitten) te verhitten ter vorming van een verbinding met formule 3, en daarna indien nodig, de beschermende groepen te verwijderen en, indien nodig, een verbinding waarin $R^{2'}$ een aminogroep
20 voorstelt om te zetten in een verbinding waarin $R^{2'}$ een groep met formule 21 of formule 22 (waarin R^4 de eerderevermelde betekenissen bezit) voorstelt.

De ringsluitingsreactie van verbinding met formule 2 ter vorming van een verbinding met formule 3 wordt op geschikte wijze uitgevoerd in een oplosmiddel, waarvan de aard niet kritisch is, mits het geen nadelige
25 invloed uitoefent op de ringsluitingsreactie. Geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers, zoals tetrahydrofuran of dioxan, gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride of chloroform, en aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen of toluen. De temperatuur waarop de fosforylideverbinding met formule 2 wordt verhit om ringsluiting te bewerkstelligen kan
30 variëren over een groot gebied, doch is bij voorkeur tussen 30 en 200°C. De voor deze ringsluitingsreactie benodigde tijd zal afhankelijk zijn van de reaktietemperatuur, doch de reactie zal gewoonlijk beëindigd zijn in 1 tot 40 uren. Om nevenreacties te voorkomen wordt de ringsluitingsreactie bij voorkeur uitgevoerd onder een stroom inert gas (zoals argon of stikstof)
35 en in tegenwoordigheid van een katalytische hoeveelheid van een anti-oxydatiemiddel (zoals hydrochinon).

Na beëindiging van de reactie kan de verkregen verbinding met formule 3 op bekende wijze worden gewonnen uit het reaktiemengsel, bijvoorbeeld door het oplosmiddel af te destilleren en het verkregen residu
40 te zuiveren door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie.

De aldus verkregen verbinding met formule 3 kan daarna worden onderworpen aan reacties om de beschermende groepen te verwijderen, zoals algemeen bekend is en in het hiernavolgende nader is beschreven.

De omzetting van een verbinding met formule 3 of formule 1, waarin $R^{2'}$ of R^2 een aminogroep of een alkylgesubstitueerde aminogroep voorstelt in een verbinding waarin deze groep een groep met formule 21 of formule 22 voorstelt, kan worden uitgevoerd door deze verbinding met formule 3 of formule 1 te laten reageren met een verbinding met formule 4, of met een verbinding met formule 5 (waarin R^4 de hierboven genoemde betekenissen bezit, R^6 een lagere alkylgroep, bijvoorbeeld een methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl- of isobutylgroep, en X een halogeenion voorstelt). Deze reactie is nader beschreven in het hierna volgende.

De bereiding van de fosforylideverbinding met formule 2, toegepast als het uitgangsmateriaal in de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding, en de verschillende trappen van de werkwijze volgens de uitvinding, worden hierna toegelicht aan de hand van reaktieschema A van het formuleblad, waarin R^1 , $R^{1'}$, R^2 , $R^{2'}$, R^3 , $R^{3'}$, X, A, p en R^5 de hierboven genoemde betekenissen bezitten,

R^7 een waterstofatoom of een voor het β -lactam stikstofatoom beschermende groep,

Hal een halogeenatoom, en

X' een oxygroep of een thiogroep voorstelt.

Voorbeelden van groepen die kunnen worden weergegeven door $R^{1'}$ en $R^{2'}$ in de bovenstaande formules, behalve die welke overeenkomen met de reeds voor R^1 en R^2 genoemde groepen, omvatten: als beschermde hydroxygroepen alkanoyloxygroepen (bijvoorbeeld die welke reeds voor R^2 zijn genoemd), aralkyloxycarbonyloxygroepen (bijvoorbeeld benzyloxycarbonyloxy- of p-nitrobenzyloxycarbonyloxy) of tri(lagere alkyl)silyloxygroepen (bijvoorbeeld tert.butyldimethylsilyloxy), als beschermde aminogroepen gesubstitueerde acetylaminogroepen (bijvoorbeeld de lagere alkanoylaminogroepen die voor R^2 zijn genoemd, of de fenylacetylaminogroepen en fenoxycetylaminogroepen) of aralkyloxycarbonylaminogroepen (bijvoorbeeld benzyloxycarbonylaminogroepen of p-nitrobenzyloxycarbonylaminogroepen), als beschermde hydrazinogroepen, aralkoxycarbonylhydrazinogroepen (bijvoorbeeld benzyloxycarbonylhydrazino of p-nitrobenzyloxycarbonylhydrazino), als beschermde mercaptogroepen, lagere alkanoylthiogroepen (bijvoorbeeld acetylthio, propionylthio, butyrylthio of isobutyrylthio), als beschermde hydroxyaminogroepen, lagere alkanoyloxyaminogroepen (bijvoorbeeld acetoxylamino of propionyloxyamino) of aralkyloxycarbonyloxyaminogroepen (bijvoorbeeld benzyloxycarbonyloxyamino of p-nitrobenzyloxycarbonyloxyamino), als beschermde aminooxygroepen, aralkyloxy-

carbonylaminoxygroepen (bijvoorbeeld benzyloxycarbonylaminoxy of p-nitrobenzyloxycarbonylaminoxy), als beschermde carboxygroepen, lagere alkoxy-carbonylgroepen (bijvoorbeeld methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl of propoxycarbonyl), aralkyloxycarbonylgroepen (bijvoorbeeld benzyloxycarbonyl, p-
5 nitrobenzyloxycarbonyl of p-methoxybenzyloxycarbonyl), de benzhydryloxy-carbonylgroep, gehalogeneerde (lagere alkoxy)carbonylgroepen (bijvoorbeeld 2,2-dibroomethoxycarbonyl of 2,2,2-trichloorethoxycarbonyl) of gesubstitu-
eerde of niet-gesubstitueerde fenacyloxycarbonylgroepen (bijvoorbeeld fena-
cyloxycarbonyl of p-broomfenacyloxycarbonyl), en als beschermde guanidino-
10 carbonylgroepen, benzyloxycarbonylguanidinocarbonyl of p-nitrobenzyloxycar-
bonylguanidinocarbonyl).

Voorbeelden van beschermde carboxygroepen die kunnen worden weergegeven door $R^{3'}$ omvatten die welke hiervoor in verband met de groepen weergegeven door $R^{1'}$ en $R^{2'}$ zijn genoemd. Wanneer R^3 een beschermde
15 carboxygroep voorstelt kan dit elk van deze groepen zijn die onder fysio-
logische omstandigheden kan worden verwijderd.

Voorbeelden van de alkylgroepen die kunnen worden voorge-
steld door R^5 omvatten de butyl- en octylgroepen, terwijl voorbeelden van
de arylgroepen die kunnen worden weergegeven door R^5 de fenyl- en tolyl-
20 groepen omvatten.

Voorbeelden van beschermende groepen voor het β -lactam-
stikstofatoom, die kunnen worden weergegeven door R^7 , omvatten de trialkyl-
silylgroepen (bijvoorbeeld tert.butyl dimethylsilyl) en de tetrahydropyranyl-
groep.

25 Voorbeelden van de halogeenatomen die kunnen worden weer-
gegeven door Hal omvatten de chloor- en broomatomen.

De 4-allylazetidionverbindingen met formule 6, die worden
toegepast als uitgangsstoffen in dit reactieschema kunnen worden bereid
volgens de werkwijze beschreven in de Japanse octrooiaanvraag Kokai (dat
30 wil zeggen, ter inzage gelegd) No. 7251/1980.

Het reactieschema zal nu nader worden beschreven:

Trap 1(a)

De verbinding met formule 7a wordt bereid uit de verbin-
ding met formule 6 door reactie met een epoxidatiemiddel in tegenwoordigheid
35 van een oplosmiddel. Er bestaat geen bijzondere beperking ten aanzien van
de aard van het epoxidatiemiddel dat in deze reactie wordt toegepast, mits
het een epoxyde kan vormen uit een ethylenische verbinding. Voorbeelden van
voorkeursepoxidatiemiddelen omvatten: organische peroxiden, zoals permie-
zuur, perazijnzuur, perbenzoëzuur, m-chloorperbenzoëzuur of perftaalzuur,
40 en waterstofperoxyde. De aard van het oplosmiddel is eveneens niet kritisch,

mits het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Voorbeelden van geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride of chloroform, ethers, zoals tetrahydrofuran of dioxan, aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen of toluen, en vetzuren, zoals mierzuur, 5 of azijnzuur. Er bestaat eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de reactietemperatuur en de reactie zal gewoonlijk worden uitgevoerd bij een temperatuur die kan variëren van -30°C tot $+50^{\circ}\text{C}$. De voor de reactie benodigde tijd zal variëren afhankelijk van de aard van de uitgangsverbinding met formule 6 en het epoxidatiemiddel, evenals van de reactietempera- 10 tuur, doch de reactie zal gewoonlijk binnen een periode van ongeveer 1 uur tot 24 uren zijn voltooid.

Na beëindiging van de reactie kan de gewenste verbinding met formule 7a op bekende wijze worden gewonnen uit het reactiemengsel. De overmaat epoxidatiemiddel kan bijvoorbeeld worden ontleed door toevoeging 15 van een waterige oplossing van natriumbisulfiet. Het mengsel wordt daarna uitgegoten in water en geëxtraheerd met een organisch oplosmiddel. Het organische extract wordt gewassen, bijvoorbeeld met waterig natriumbicarbonaat en verzadigde waterige natriumchloride, waarna het boven watervrij natriumsulfaat wordt gedroogd. Na afdestilleren van het oplosmiddel kan het 20 verkregen residu worden gezuiverd door herkristallisatie en/of kolomchromatografie.

Anderzijds kan het epoxyde met formule 7a worden bereid door de halogeenhydrinverbinding met formule 7b, verkregen in trap (1b) te behandelen met een organische of anorganische base bij een temperatuur 25 van 0° tot 30°C gedurende een geschikte periode, bijvoorbeeld 10 tot 60 minuten, hoewel dit niet in het reactieschema is weergegeven.

Trap 2(a)

In deze trap laat men het epoxyde met formule 7a, verkregen in trap 1(a), reageren met een nucleofiel middel met formule 14 (waarin 30 $R^{2'}$, p, X' en A de eerdere vermelde betekenissen bezitten) of met een reactief derivaat daarvan, in een geschikt oplosmiddel.

Geschikte reactieve derivaten van het nucleofiele middel met formule 14 omvatten de alkalimetaal- of aardalkalimetaalzouten (bijvoorbeeld de lithium, natrium, kalium, calcium, of magnesiumzouten), het zilver- 35 zout of een zout met een organische base (bijvoorbeeld een zout met triethylamine, N-methylmorpholine of tetraethylammoniumhydroxyde). De aard van het in deze reactie toegepaste oplosmiddel is niet kritisch, mits het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride en chloroform, en ethers, 40 zoals diethylether en tetrahydrofuran. Er bestaat geen bijzondere beperking

ten aanzien van de reactietemperatuur en de reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij een temperatuur van -10°C tot $+100^{\circ}\text{C}$. De voor de reactie benodigde tijd zal variëren afhankelijk van de reactiemiddelen en de reactietemperatuur, doch de reactie zal gewoonlijk zijn voltooid in een periode
5 van 10 minuten tot 2 uren.

De reactie kan eveneens worden uitgevoerd door het epoxyde met formule 7a te laten reageren met het nucleofiele middel met formule 14 in tegenwoordigheid van een base (zoals n-butyllithium) of een Lewiszuur (zoals boriumtrifluordiethyletheraat).

10 Na beëindiging van de reactie kan het gewenste produkt met formule 8a op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen. Het reactiemengsel wordt bijvoorbeeld eerst verdund met een niet met water mengbaar organisch oplosmiddel (zoals ethylacetaat, diethylether, benzeen of chloroform), en, desgewenst geneutraliseerd. Het mengsel wordt daarna ge-
15 wassen met water en gedroogd, waarna het oplosmiddel wordt afgedestilleerd. Tenslotte wordt het verkregen residu gezuiverd door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie ter vorming van het gewenste produkt.
Trap 3(a)

In deze trap wordt een verbinding met formule 9 bereid
20 door de secundaire alcohol met formule 8a te oxideren tot de overeenkomende ketonverbinding, in tegenwoordigheid van een geschikt oplosmiddel.

De aard van het oxidatiemiddel dat in deze trap wordt toegepast is niet kritisch, mits het in staat is een secundaire alcohol om te zetten in een keton. Voorbeelden van dergelijke oxidatiemiddelen omvatten
25 de chromaten, manganaten, hypohalogeenzuurzouten, halogenen, N-halogeenamiden, N-halogeenimiden, zuurstof en een combinatie van dimethylsulfoxyde en een zuuranhydride. De aard van het in deze reactie toegepaste oplosmiddel is niet kritisch, mits het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Geschikte oplosmiddelen omvatten: gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleen-
30 chloride en chloroform, ketonen zoals aceton en methylethylketon, ethers zoals tetrahydrofuran en dioxan, en esters zoals methylacetaat en ethylacetaat. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in aceton of dioxan bij een temperatuur van 0°C tot 10°C gedurende 5 minuten tot 2 uren, onder toepassing, als oxydatiemiddel, van chroomzuuranhydride (in het bijzonder Jones'
35 reagens, dat een oplossing is van chroomzuuranhydride in 6-10N zwavelzuur) of pyridiniumchlorochromaat.

Anderzijds kan de reactie bij voorkeur worden uitgevoerd bij een temperatuur van -20°C tot $+30^{\circ}\text{C}$ gedurende 1 minuut tot 96 uren onder toepassing van een gecombineerd oxydatiemiddel dat bestaat uit dimethyl-
40 sulfoxyde, een carbodiimide (zoals dicyclohexylcarbodiimide) en een zuur

8101039

(zoals fosforzuur, azijnzuur, trifluorazijnzuur of dichloorazijnzuur) - de Moffat oxydatie.

Na beëindiging van de reactie kan het gewaste produkt met formule 9 op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen. De
5 overmaat oxydatiemiddel wordt bijvoorbeeld ontleed en daarna wordt het reactiemengsel verdund met een niet met water mengbaar organisch oplosmiddel (zoals die welke in de voorgaande trap zijn vermeld), gewassen met water en gedroogd. Het oplosmiddel wordt daarna afgedestilleerd en het verkregen residu gezuiverd door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie ter vorming van de gewenste verbinding met formule 9.

Trap 1(b)

Dit is de eerste trap van een alternatieve wijze voor de bereiding van de verbinding met formule 9. In deze trap laat men de verbinding met formule 2 reageren met een hypohalogeenzuurvormend reactiemiddel
15 in tegenwoordigheid van een geschikt oplosmiddel.

Geschikte hypohalogeenzuur-vormende reactiemiddelen omvatten: een combinatie van water en een halogeneringsmiddel zoals N-broom-succinimide, N-chloorsuccinimide of N-broomaceetamide, en hypohalogeenzuur-zouten, zoals natriumhypochloriet of kaliumhypochloriet. Voorkeursoplos-
20 middelen voor toepassing in deze reactie omvatten mengsels van water en met water mengbare organische oplosmiddelen, zoals dialkylsulfoxyden (bijvoorbeeld dimethylsulfoxyde) of glycolethers (bijvoorbeeld 1,2-dimethoxyethaan).

Na beëindiging van deze reactie kan de gewenste verbinding met formule 7b op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen.
25 Elke overmaat van het hypohalogeenzuurvormende reactiemiddel wordt bijvoorbeeld ontleed en daarna wordt het reactiemengsel verdund met een niet met water mengbaar organisch oplosmiddel, gewassen met water en gedroogd, waarna het oplosmiddel wordt afgedestilleerd. Het verkregen residu wordt gezuiverd door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie, ter
30 vorming van het gewenste produkt.

Trap 2(b)

In deze reactie wordt een verbinding met formule 8b bereid uit de verbinding met formule 7b door oxydatie. De reactieomstandigheden, reactiemiddelen en daaropvolgende behandeling van het reactiemengsel zijn
35 zoals beschreven voor trap 3(a).

Trap 3(b)

Indeze trap wordt de verbinding met formule 8b bereid in trap 2(b) omgezet in de gewenste verbinding met formule 9 door reactie met een nucleofiel reactiemiddel met formule 14 of een reactieve verbinding
40 daarvan in tegenwoordigheid van een geschikt oplosmiddel. De reactieomstan-

digheden, reactiemiddelen en daaropvolgende behandeling van het reactiemengsel zijn zoals reeds beschreven voor trap 2(a).

Trap 1(c)

De verbinding met formule 8b kan eveneens worden bereid
5 in één enkele trap uit de verbinding met formule 6, zonder de trappen 1b en 2(b), door de verbinding met formule 6 te behandelen met zilverchromaat en een halogeen (zoals chloor, broom of jodium). Deze reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een aprotisch organisch oplosmiddel (zoals methyleenchloride, chloroform, benzeen of tetrahydrofuran) bij een temperatuur van
10 -30°C tot $+50^{\circ}\text{C}$. Na beëindiging van de reactie kan de gewenste verbinding met formule 8b op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen. De gevormde vaste stof wordt bijvoorbeeld afgefiltreerd en het filtraat gewassen met natriumthiosulfaat om overmaat halogeen te verwijderen. Daarna wordt het filtraat gewassen met water en gedroogd en vervolgens wordt het oplos-
15 middel afgedestilleerd. Het residu kan worden gezuiverd door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie ter vorming van de gewenste verbinding met formule 8b in een vrijwel zuivere vorm.

Trap 4

In deze trap wordt de verbinding met formule 9, indien
20 nodig, omgezet in de verbinding met formule 10 door een thiogroep weergegeven door X' om te zetten in een sulfinyl- of sulfonylgroep en/of de beschermende groep R⁷ op het β -lactamstikstofatoom te verwijderen.

De verwijdering van de beschermende groep R⁷ kan worden
uitgevoerd op bekende wijze. Wanneer deze beschermende groep een trialkyl-
25 silylgroep (bijvoorbeeld tert.butyldimethylsilyl) is, kan deze worden verwijderd door de verbinding te behandelen met een halogeenwaterstofzuur (bijvoorbeeld chloorwaterstofzuur, broomwaterstofzuur of fluorwaterstofzuur) of met een fluoride anion-leverende verbinding, zoals een tetraalkylammoniumfluoride, kaliumfluoride, of natriumfluoride. Wanneer de beschermende groep
30 een tetrahydropyranylgroep is dan kan deze worden verwijderd door de verbinding te behandelen met een waterige oplossing van een anorganisch zuur, bijvoorbeeld verdund zoutzuur of verdund zwavelzuur.

Deze verwijdering wordt bij voorkeur uitgevoerd in tegenwoordigheid van een polair oplosmiddel, bijvoorbeeld een vetzuurdialkylamide,
35 zoals dimethylformamide of diethylaceetamide, dimethylsulfoxyde, een waterige alcohol, zoals waterige ethanol of waterige methanol, of een waterige ether, zoals waterige tetrahydrofuran of waterige dioxan. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een temperatuur van -10°C tot $+30^{\circ}\text{C}$, gedurende een periode die kan variëren van 10 minuten tot 3 uren. Na beëindiging van de
40 reactie kan het gewenste produkt op bekende wijze uit het reactiemengsel

8101039

worden gewonnen, bijvoorbeeld door het reactiemengsel te verdunnen met een niet met water mengbaar oplosmiddel, dit te neutraliseren, te wassen met water en te drogen, waarna het oplosmiddel wordt afgedestilleerd. Het verkregen residu kan daarna worden gezuiverd door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie.

De omzetting van de thiogroep, weergegeven door X', in een sulfinylgroep of sulfonylgroep kan, indien nodig, worden uitgevoerd door de verbinding, waarin X' een thiogroep voorstelt, te behandelen met een oxidatiemiddel. Omstandigheden, reactiemiddelen en daaropvolgende behandeling van het produkt zijn dezelfde als die welke reeds zijn beschreven in verband met trap 1(a).

Trap 5

In deze trap laat men de verbinding met formule 10, bereid in trap 4, reageren met een glyoxylzuurester met formule 15 (waarin R^{3'} de eerderevermelde betekenissen bezit) of met een hemi-acetaalverbinding van deze ester met formule 15.

Wanneer een hemi-acetaalverbinding wordt toegepast is dit bij voorkeur een hemi-acetaal van de ester met formule 15 met een lagere alkanol zoals methanol of ethanol. De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in tegenwoordigheid van een oplosmiddel, bijvoorbeeld: een vetzuurdialkylamide, zoals dimethylformamide of dimethylacetamide, of een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen of xyleen. De reactietemperatuur is niet kritisch, doch bij voorkeur wordt een temperatuur van 25°C tot de terugvloei temperatuur van het oplosmiddel toegepast. De reactie wordt gewoonlijk en bij voorkeur uitgevoerd onder een stroom inert gas (bijvoorbeeld stikstof of argon) om nevenreacties te voorkomen. De voor de reactie benodigde tijd zal afhankelijk zijn van de reactietemperatuur en andere factoren, zoals de aard van het oplosmiddel en van de reactiemiddelen, doch in het algemeen zal de reactie beëindigd zijn binnen een periode van 2 tot 10 uren. Wanneer de glyoxylzuurester met formule 15 wordt toegepast in de vorm van een hydraat kan het door de reactie gevormde water, indien nodig, worden verwijderd door azeotropische destillatie of met behulp van een moleculaire zeef.

Na beëindiging van de reactie kan het gewenste produkt met formule 11 op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen. Het organische oplosmiddel wordt bijvoorbeeld eerst afgedestilleerd van het reactiemengsel, waarna het residu wordt gezuiverd door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie.

Trap 6

In deze trap wordt de verbinding met formule 11, bereid

in trap 5, gehalogeneerd, gewoonlijk in tegenwoordigheid van een oplosmiddel, ter vorming van de verbinding met formule 12.

Er bestaat geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het in deze trap toegepaste halogeneringsmiddel, mits het hydroxyverbindingen kan halogeneren zonder andere delen van het molecuul aan te tasten. Voorbeelden van voorkeurshalogeneringsmiddelen omvatten: fosfortrihalogeniden, zoals fosfortrichloride of fosfortribromide, fosforpentahalogeniden, zoals fosforpentachloride of fosforpentabromide, fosforoxyhalogeniden, zoals fosforoxychloride of fosforoxybromide, thionylhalogeniden, zoals thionylchloride of thionylbromide, en oxyalylhalogeniden, zoals oxalylchloride of oxalylbromide.

De reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in tegenwoordigheid van een zuurbindend middel, dat gewoonlijk een organische base, zoals triethylamine, pyridine of 2,6-lutidine, is.

De aard van het in deze reactie toegepaste oplosmiddel is niet kritisch, mits het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Voorkeursoplosmiddelen zijn ethers, zoals diethylether, tetrahydrofuran, of dioxan, of gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride of chloroform. De reactietemperatuur kan variëren over een breed gebied, bij voorkeur van -40°C tot $+40^{\circ}\text{C}$, en de reactieduur zal afhankelijk zijn van de aard van het halogeneringsmiddel en de reactietemperatuur, doch zal in het algemeen liggen tussen 15 minuten en 5 uren.

Na beëindiging van de reactie kan de verbinding met formule 12 op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen. Het reactiemengsel wordt bijvoorbeeld eerst verdund met een inert, organisch oplosmiddel en het neergeslagen hydrohalogenide van de als zuurbindend middel toegepaste organische base wordt afgefiltreerd. Het oplosmiddel wordt daarna afgedestilleerd van het verkregen filtraat en het residu gezuiverd door herkristallisatie of herprecipitatie ter vorming van de gewenste verbinding. Deze afscheidings- en zuiveringsbewerking is echter niet noodzakelijk en desgewenst kan het residu verkregen door onder verminderde druk het halogeneringsmiddel en het organische oplosmiddel eenvoudig af te destilleren, zondere verdere zuivering worden toegepast in trap 7.

Trap 7

In deze trap laat men de verbinding met formule 12, bereid in trap 6, reageren met een fosfineverbinding met formule 16 (waarin R^5 de eerdervermelde betekenissen bezit) in een oplosmiddel in tegenwoordigheid van een base ter vorming van een fosforylideverbinding met formule 2.

Deze reactie is een onderdeel van een zogenoemde Wittigreactie en de verkregen fosforylideverbinding is het uitgangsmateriaal voor

de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding ter bereiding van de verbindingen met formule 1.

Het fosfine met formule 16 dat de meeste voorkeur verdient voor toepassing in deze reactie, is trifenylfosfine. Er bestaat geen
5 bijzondere beperking ten aanzien van de base en voorbeelden van basen die kunnen worden toegepast omvatten: organische basen, zoals triethylamine, pyridine en 2,6-lutidine, en alkalimetaalcarbonaten, zoals natriumcarbonaat, of kaliumcarbonaat. De aard van het toegepaste oplosmiddel is eveneens niet
10 kritisch, mits het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Geschikte oplosmiddelen omvatten: ethers, zoals tetrahydrofuran of dioxan, aromatische koolwaterstoffen, zoals benzeen, toluen of xyleen, gehalogeneerde koolwaterstoffen, zoals methyleenchloride of chloroform, vetzuurdialkylaminen, zoals dimethylformamide of dimethylacetamide, en dimethylsulfoxyde. De reactietemperatuur is eveneens niet kritisch en kan variëren over een breed
15 gebied, bijvoorbeeld van -30°C tot $+120^{\circ}\text{C}$. De voor de reactie benodigde tijd zal voornamelijk afhankelijk zijn van de reactietemperatuur, doch de reactie zal gewoonlijk zijn beëindigd in 0,5 tot 10 uren. Het verdient de voorkeur een katalytische hoeveelheid van een antioxydatiemiddel (zoals hydrochinon) in het reactiemengsel op te nemen, om, indien nodig, oxydatie te
20 voorkomen.

Na afloop van de reactie kan de fosforylideverbinding met formule 2 op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen. Een geschikte winning omvat dat men: het reactiemengsel verdunt met water, het mengsel verdunt met een niet met water mengbaar organisch oplosmiddel, de
25 organische oplosmiddellaag scheidt en deze wast met water, de organische oplosmiddeloplossing droogt en het oplosmiddel afdestilleert. Het verkregen residu kan worden gezuiverd door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie ter vorming van de gewenste fosforylideverbinding met formule 2.

30 Trap 8

In deze trap wordt de fosforylideverbinding met formule 2 onderworpen aan een ringsluitingsreactie.

Deze reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in tegenwoordigheid van een inert oplosmiddel of mengsel van oplosmiddelen, bijvoorbeeld: een ether zoals tetrahydrofuran of dioxan, een gehalogeneerde koolwaterstof, zoals methyleenchloride of chloroform, of een aromatische koolwaterstof, zoals benzeen, toluen of xyleen. De temperatuur waarop de fosforylideverbinding wordt verhit bedraagt bij voorkeur 30°C tot 200°C . De
35 voor de reactie benodigde tijd zal voornamelijk afhankelijk zijn van de reactietemperatuur, doch bedraagt gewoonlijk 1 tot 40 uren. De reactie wordt
40

bij voorkeur uitgevoerd onder een stroom inert gas (zoals argon of stikstof) om nevenreacties te voorkomen. Om eveneens oxydatiereacties te voorkomen wordt het verhitten bij voorkeur uitgevoerd in tegenwoordigheid van een katalytische hoeveelheid van een antioxydatiemiddel zoals hydrochinon.

- 5 Deze ringsluitingsreactie kan plaatsvinden tijdens trap 7 indien de temperatuur waarbij deze trap wordt uitgevoerd geschikt is, waarbij in dat geval een afzonderlijke trap 7 uiteraard niet noodzakelijk is.

Na beëindiging van de reactie kan de gewenste verbinding met formule 3 op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen, bij-
10 voorbeeld door het oplosmiddel af te destilleren en daarna het verkregen residu te zuiveren door herkristallisatie, herprecipitatie of kolomchromatografie.

Trap 9

- Deze trap kan al dan niet noodzakelijk zijn, doch dient
15 om de beschermende groepen (indien aanwezig) te verwijderen en desgewenst een aminogroep weergegeven door R^2 in het produkt om te zetten in een groep met formule 21 of met formule 22, waarin R^4 de eerdere vermelde betekenissen bezit.

Een carbonzuurverbinding met formule 1, waarin R^3 een car-
20 boxygroep voorstelt, kan worden verkregen door de carboxybeschermende groep die deel uitmaakt van de groep $R^{3'}$ in de verbinding met formule 3 te verwijderen. De verwijdering van de beschermende groep kan worden uitgevoerd met bekende middelen die, zoals algemeen bekend is, veranderen afhankelijk van de aard van de beschermende groep.

- 25 Wanneer de beschermende groep kan worden verwijderd door reductie (bijvoorbeeld wanneer het een gehalogeneerde alkylgroep, aralkylgroep of benzhydrylgroep betreft), dan kan de verwijdering worden uitge-
voerd door de verbinding eenvoudig in aanraking te brengen met een reductie-
middel, waarvan de aard zal veranderen afhankelijk van de aard van de te
30 verwijderen beschermende groep. Wanneer de beschermende groep een gehalogeneerde alkylgroep (bijvoorbeeld 2,2-dibroomethyl of 2,2,2-trichloorethyl) is, is het voorkeursreductiemiddel een combinatie van zink en azijnzuur. Wanneer de beschermende groep een aralkylgroep is (zoals benzyl of p-nitrobenzyl) of een benzhydrylgroep, is een voorkeursreductiemiddel een combi-
35 natie van waterstof en een geschikte katalysator (zoals palladium-op-kool) of een alkalimetaalsulfide (zoals natriumsulfide of kaliumsulfide). Ver-
wijdering van de beschermende groep wordt bij voorkeur uitgevoerd in tegen-
woordigheid van een oplosmiddel waarvan de aard niet kritisch is, mits het de reactie niet nadelig beïnvloedt. Voorkeursoplosmiddelen omvatten: alco-
40 holen, zoals methanol of ethanol, ethers, zoals tetrahydrofuran of dioxan,

vetzuren, zoals azijnzuur, en mengsels van water of van een fosfaatbuffer (pH ongeveer 7,0) met deze organische oplosmiddelen. De reactietemperatuur zal gewoonlijk liggen in een gebied van 0°C tot ongeveer kamertemperatuur. De voor de reactie vereiste tijd zal afhankelijk zijn van de aard van het
5 uitgangsmateriaal en van het reductiemiddel, doch de reactie zal gewoonlijk zijn voltooid in 5 minuten tot 12 uren.

Wanneer hydroxygroepen, aminogroepen, hydroxyaminogroepen, aminooxygroepen, of guanidinogroepen, weergegeven door of aanwezig in de groepen weergegeven door R^{1'} en/of R^{2'} in de verbinding met formule 3 zijn
10 beschermd door aralkyloxycarbonylgroepen, dan worden deze beschermende groepen tegelijk met de carboxybeschermende groepen verwijderd.

Na beëindiging van de reactie ter verwijdering van de carboxybeschermende groep kan het gewenste produkt op bekende wijze worden gewonnen uit het reactiemengsel. Onoplosbare, in het reactiemengsel neer-
15 geslagen stoffen, worden bijvoorbeeld afgefiltreerd en de organische fase gewassen met water, waarna het oplosmiddel wordt afgedestilleerd. Het residu kan, indien nodig, daarna worden gezuiverd door herkristallisatie, preparatieve dunne-laagchromatografie of kolomchromatografie. Wanneer het gewenste produkt van deze trap oplosbaar is in water, dan worden de onoplos-
20 bare stoffen afgefiltreerd en, indien nodig, het filtraat geconcentreerd onder verminderde druk, waarna de oplossing wordt onderworpen aan kolomchromatografie onder toepassing van een poreus absorberend hars (zoals Diaion HP-20AG, een produkt van Mitsubishi Chemical Industries Ltd). Fracties met het gewenste produkt worden daarna verzameld en gevriesdroogd.

25 Wanneer de groep R^{1'} in de verbinding met formule 3 een beschermde hydroxygroep omvat en/of de groep R^{2'} een beschermde hydroxygroep is of omvat, dan is de beschermende groep bij voorkeur een acylgroep of een trialkylsilylgroep.

Wanneer de beschermde hydroxygroep een lagere alkanoyloxy-
30 groep (bijvoorbeeld acetoxgroep) is, dan kan de verwijdering van de beschermende groep worden uitgevoerd door de verbinding te behandelen met een base in tegenwoordigheid van een waterig oplosmiddel. Er bestaat geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het oplosmiddel en elk van de voor hydrolysereacties gewoonlijk toegepaste oplosmiddelen kan worden toe-
35 gepast. Voorkeursoplosmiddelen omvatten water en mengsels van water met organische oplosmiddelen, zoals alcoholen (bijvoorbeeld methanol, ethanol of propanol) of ethers (bijvoorbeeld tetrahydrofuran of dioxan). Er is eveneens geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van de base, mits deze niet inwerkt op andere delen van de verbinding, in het bijzonder
40 de β -lactamring. Voorkeursbasen zijn alkalimetaalcarbonaten, zoals natrium-

carbonaat of kaliumcarbonaat. De reactietemperatuur is eveneens niet kritisch, hoewel deze gewoonlijk wordt gehouden onder kamertemperatuur (bijvoorbeeld van 0°C tot kamertemperatuur) om nevenreacties te beheersen. De voor de reactie benodigde tijd zal afhankelijk zijn van de aard van de uitgangsstoffen en van de reactietemperatuur, doch ligt gewoonlijk tussen 1 en 6 uren.

Wanneer de beschermde hydroxygroep een aralkyloxycarbonylgroep is (bijvoorbeeld benzyloxycarbonyloxy of p-nitrobenzyloxycarbonyloxy) dan kan de verwijdering van de beschermende groep worden uitgevoerd door de verbinding in aanraking te brengen met een reductiemiddel. Redcutiemid-
delen en reactieomstandigheden die kunnen worden toegepast voor deze verwijdering zijn dezelfde die reeds zijn beschreven voor de verwijdering van aralkylgroepen van beschermde carboxygroepen weergegeven door $R^{3'}$ en de carboxybeschermende en hydroxybeschermende groepen kunnen derhalve, mits de beschermende groepen op geschikte wijze zijn gekozen, gelijktijdig worden
verwijderd.

Wanneer de beschermde hydroxygroep een tri(lagere alkyl)silyloxygroep is (bijvoorbeeld tert.butyl dimethylsilyloxy) dan kan de verwijdering van de beschermende groep worden uitgevoerd door de verbinding te behandelen met tetrabutylammoniumfluoride, gewoonlijk in tegenwoordigheid van een oplosmiddel. Er bestaat geen bijzondere beperking ten aanzien van de aard van het in deze reactie toegepaste oplosmiddel, doch voorkeursoplosmiddelen zijn ethers, zoals tetrahydrofuran en dioxan. De reactie wordt gewoonlijk uitgevoerd bij ongeveer kamertemperatuur en zal 10 tot 18 uren duren.

Wanneer $R^{1'}$ in de verbinding met formule 3 een beschermde aminogroep omvat en/of $R^{2'}$ een beschermde aminogroep is of omvat, dan zijn de beschermde groepen bij voorkeur gesubstitueerde acetylamino- of aralkyloxycarbonylaminogroepen.

Wanneer de beschermde aminogroep een acetylamino- of fenylacetylamino- of fenoxycetylamino- groep is (bijvoorbeeld een fenylacetylamino- of fenoxycetylamino- groep) dan kan de beschermende groep worden verwijderd door de verbinding in aanraking te brengen met een acylase. Deze enzymatische reactie kan worden uitgevoerd volgens de werkwijze beschreven met betrekking tot N-acylthienamycin in de Japanse octrooiaanvraag Kokai No. 46890/79. Het voorkeursacylase is penicilline amidehydase, dat bijvoorbeeld wordt gevormd door Escherichia Coli.

Wanneer de beschermde aminogroep een aralkyloxycarbonylaminogroep is (zoals een benzyloxycarbonylaminogroep of p-nitrobenzyloxycarbonylaminogroep), dan kan de verwijdering van de beschermende groep worden uitgevoerd door de verbinding in aanraking te brengen met een reductiemiddel. De aard van het toegepaste reductiemiddel en de reactieomstandigheden

zijn dezelfde als die welke reeds zijn beschreven in verband met de verwijdering van de aralkylgroepen van beschermde carboxygroepen $R^{3'}$ en dergelijke groepen kunnen derhalve gelijktijdig met de verwijdering van de carboxybeschermende groepen worden verwijderd.

- 5 Wanneer $R^{2'}$ in de verbinding met formule 3 een beschermde carboxygroep is of omvat, dan is de beschermde carboxygroep bij voorkeur een alkoxycarbonylgroep, een aralkyloxycarbonylgroep of een benzhydryloxy-carbonylgroep.

- 10 Wanneer de beschermde carboxygroep een alkoxycarbonylgroep is (bijvoorbeeld methoxycarbonyl of ethoxycarbonyl) dan kan de verwijdering van de beschermende groep worden uitgevoerd onder toepassing van dezelfde hydrolysereactie met een base zoals is beschreven met betrekking tot de omzetting van lagere alkanoyloxygroepen in hydroxygroepen voor $R^{1'}$ en $R^{2'}$.
Wanneer de beschermde carboxygroep een aralkoxycarbonylgroep is (zoals een
15 benzyloxycarbonyl- of p-nitrobenzyloxycarbonylgroep) of een benzhydryloxy-carbonylgroep dan kan de verwijdering van de beschermende groep worden uitgevoerd met behulp van dezelfde reductiewerkwijze zoals reeds is beschreven met betrekking tot de verwijdering van de aralkylcarboxybeschermende groepen van de groep $R^{3'}$.

- 20 Evenzo is, wanneer $R^{2'}$ een beschermde hydrazinogroep is of omvat, de beschermende groep een aralkyloxycarbonylgroep en deze kan met dezelfde reductiewerkwijze worden verwijderd.

- 25 Wanneer $R^{1'}$ in de verbinding met formule 3 een beschermde mercaptogroep is en/of $R^{2'}$ een beschermde mercaptogroep is of omvat, dan is de beschermende groep bij voorkeur een lagere alkanoylgroep. De beschermende groep kan met dezelfde hydrolysereactie onder toepassing van een base worden verwijderd, zoals reeds is beschreven met betrekking tot de omzetting van lagere alkanoyloxy (beschermde hydroxy) groepen in vrije hydroxygroepen voor $R^{1'}$ en $R^{2'}$.

- 30 Wanneer $R^{2'}$ een beschermde hydroxyaminogroep is, dan is de beschermende groep bij voorkeur een lagere alkanoylgroep of een aralkyloxycarbonylgroep. Lagere alkanoylbeschermende groepen kunnen worden verwijderd volgens dezelfde hydrolysebewerking.

- 35 Wanneer de beschermde hydroxyaminogroep een aralkyloxycarbonyloxyaminogroep (bijvoorbeeld benzyloxycarbonyloxyamino- of p-nitrobenzyloxycarbonyloxyamino) is dan kan de beschermende groep worden verwijderd met dezelfde reductiebewerking zoals reeds is beschreven voor de verwijdering van aralkylgroepen en beschermde carboxygroepen $R^{3'}$.

- 40 Wanneer $R^{2'}$ een beschermde aminooxygroep is, dan is de beschermende groep bij voorkeur een aralkyloxycarbonylgroep en deze kan

eveneens worden verwijderd met dezelfde reductiebewerking zoals reeds is beschreven voor de verwijdering van aralkylgroepen van beschermde carboxygroepen $R^{3'}$.

5 Wanneer $R^{2'}$ in de verbindingen met formule 3 een beschermde guanidino groep voorstelt, dan is de beschermende groep bij voorkeur een aralkyloxycarbonylgroep en deze kan worden verwijderd met dezelfde reductiebewerking zoals reeds is beschreven voor de verwijdering van aralkylgroepen van beschermde carboxygroepen $R^{3'}$.

10 Verbindingen met formule 1 waarin R^2 een groep met formule 21 of een groep met formule 22 voorstelt kunnen worden bereid door de overeenkomende verbinding met formule 3 of formule 1, waarin R^2 of $R^{2'}$ een aminogroep of een lagere alkylgesubstitueerde aminogroep is, te laten reageren met een imide-ester met formule 4 of met formule 5 (waarin R^4 , R^6 en X^- de eerderevermelde betekenissen bezitten).

15 Deze reactie kan worden uitgevoerd door de verbinding met formule 1 of formule 3, waarin R^2 of $R^{2'}$ een aminogroep of een lagere alkylgesubstitueerde aminogroep voorstellen in aanraking te brengen met de imide-ester met formule 4 of formule 5 onder alkalische omstandigheden, bij voorkeur bij een pH van 8 tot 9. Er bestaat geen beperking ten aanzien van de
20 aard van het toegepaste alkalische reactiemiddel om deze alkalische omstandigheden te verkrijgen, doch voorkeursreactiemiddelen zijn: alkalimetaalhydroxyden, zoals natriumhydroxyde of kaliumhydroxyde, aardalkalimetaalhydroxyden, zoals calciumhydroxyde of bariumhydroxyde, en alkalimetaalcarbonaten zoals natriumcarbonaat of kaliumcarbonaat. De reactie wordt bij
25 voorkeur uitgevoerd in een waterig oplosmiddel. Voorkeursoplosmiddelen zijn water en mengsels van water met organische oplosmiddelen zoals alcoholen (bijvoorbeeld methanol, ethanol of propanol), ethers (bijvoorbeeld tetrahydrofuran of dioxan), vetzuurdialkylamiden (bijvoorbeeld dimethylformamide of dimethylaceetamide) of nitrillen (bijvoorbeeld acetonitril). De reactie
30 wordt bij voorkeur uitgevoerd bij een betrekkelijk lage temperatuur, bijvoorbeeld van 0°C tot kamertemperatuur. De voor deze reactie benodigde tijd zal afhankelijk zijn van de aard van de uitgangsstoffen en van de reactietemperatuur, doch is gewoonlijk 5 minuten tot 1 uur.

Na beëindiging van de reactie kan het gewenste produkt
35 op bekende wijze uit het reactiemengsel worden gewonnen. Een dergelijke winning omvat dat men: het reactiemengsel neutraliseert, onderwerpt aan kolomchromatografie onder toepassing van een poreus absorberend hars (zoals Diaion HP-20AG, een produkt van Mitsubishi Chemical Industries, Ltd), de fracties met het gewenste produkt verzamelt en deze fracties droogt uit
40 bevroren toestand ter vorming van het produkt. Daarna kan het produkt verder

8101039

worden gezuiverd door bijvoorbeeld herkristallisatie of herprecipitatie.

De aldus verkregen verbinding kan, indien noodzakelijk, worden omgezet in de carbonzuurverbinding door de carboxybeschermende groep op bekende wijze te verwijderen.

5 Wanneer de groepen X' en X in de verbindingen van het bovenstaande reactieschema thiogroepen voorstellen, dan kunnen deze worden omgezet in sulfinylgroepen of sulfonylgroepen door een oxydatiereactie, waarbij de reactieomstandigheden en daaropvolgende behandeling zijn zoals beschreven in trap 1(a).

10 Wanneer de fosforylideverbinding met formule 2 wordt onderworpen aan een oxydatiereactie, dan is het noodzakelijk de fosforylide binding te beschermen door protonering in tegenwoordigheid van meer dan 1 mol anorganisch zuur (zoals zoutzuur of broomwaterstofzuur) of trifluor-azijnzuur per mol fosforylideverbinding.

15 De verbindingen met formule 1 en hun zouten bezitten een krachtige antibacteriële werking. Deze werking is onderzocht met een agar-plaat verdunningswerkwijze en de resultaten tonen dat zij een antibacteriële werking ten opzichte van een groot aantal pathogene microorganismen, omvattende zowel gram-positieve microorganismen (zoals Staphylococcus aureus en Bacillus subtilis) en gram-negatieve microorganismen (zoals Escherichia Coli, Shigella dysenteriae Shiga, Klebsiella pneumoniae, slikaarde en Pseudomonas aeruginosa) bezitten. De minimale remmende concentraties van een verbinding volgens de uitvinding, verbinding No. 10, ten opzichte van een aantal microorganismen zijn in Tabel A weergegeven.

T A B E L A

	Microorganisme	Minimale remmende concentratie (MIC) ug/ml
25	<u>Bacillus subtilis</u>	0,05
30	<u>Staphylococcus aureus</u>	≥ 0,01
	<u>Staphylococcus epidermidis</u>	0,01
	<u>Escherichia coli</u>	0,20
	<u>Micrococcus luteus</u>	≥ 0,006
	<u>Klebsiella pneumoniae</u>	0,20
35	<u>Proteus mirabilis</u>	0,78
	<u>Proteus vulgaris</u>	0,39
	<u>Serratia marcescens</u>	0,78
	<u>Enterobacter cloacae</u>	0,78
40	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	3,13

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen derhalve worden toe-
gepast voor de behandeling van ziekten veroorzaakt door deze pathogene
microorganismen. De verbindingen volgens de uitvinding kunnen dan oraal
(bijvoorbeeld in de vorm van tabletten, capsules, korrels, poeders of
5 siropen) of parenteraal (bijvoorbeeld door intraveneuze injectie of intra-
musculaire injectie) worden toegediend. De dosering zal variëren afhanke-
lijk van de leeftijd, lichaamsgewicht en conditie van de patiënt en van de
wijze en aard van de toediening, doch de verbindingen volgens de uitvinding
kunnen gewoonlijk worden toegediend in een dagelijkse dosering van 250 tot
10 3000 mg voor volwassenen, als een enkele dosering of als verdeelde dosering-
en.

De uitvinding wordt nader toegelicht in de hiernavolgende voor-
beelden die de bereiding van verschillende verbindingen volgens de uitvin-
ding beschrijven.

15 VOORBEELD I

Natrimzout van 3-ethylthiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-
carbonsuur (natriumzout van verbinding no. 176).

De bereiding is schematisch weergegeven in reactieschema 2, waar-
in PNB een groep met formule 35, Me een methylgroep, Et een ethylgroep,
20 t-Bu een tert.butylgroep, Ph een fenylgroep voorstelt.

(a) 4-Allyl-1-tert.butyldimethylsilyl-azetidin-2-on.

Men lost 1,98 g 4-allyl-azetidin-2-on (formule 25) op in 15 ml
watervrij N,N-dimethylformamide. Aan de oplossing voegt men achtereenvol-
gens 3,35 g tert.butyldimethylsilylchloride en 3,25 ml triethylamine onder
25 koelen met ijs toe. Men roert het mengsel, onder koelen met ijs, 2uren en
verdunt daarna met ethylacetaat, wast vijfmaal met water en droogt boven
magnesiumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af en zuivert het ver-
kregen residu door silicagelchromatografie, elueert met een 5:1 volume-
mengsel van benzeen en ethylacetaat, en verkrijgt 3,45 g (opbrengst 85,6%)
30 van de gewenste silylverbinding met formule 26.

NMR Spectrum (CDCl₃) δ ppm:

0,25 (6H, singulet);
0,95 (9H, singulet);
1,83 - 2,65 (2H, multiplet);
35 2,56 (1H, dubbel doublet, J = 15 en 3,5 Hz);
3,08 (1H, dubbel doublet, J = 15 en 6 Hz);
3,38 - 3,73 (1H, multiplet);
4,77 - 4,97 (1H, multiplet);
5,08 (1H, singulet);
40 5,32 - 5,97 (1H, multiplet).

8101039

(b) 1-tert.butyltrimethylsilyl-4-(2,3-epoxypropyl)-azetidin-2-on.

Men lost 3,4 g van de silylverbinding met formule 26 op in 70 ml chloroform, en voegt 5,30 g m-chloorperbenzoëzuur toe bij kamertemperatuur. Nadat uit het mengsel een uniforme oplossing is gevormd laat men deze 48 uren staan. Daarna verdunt men de oplossing met ethylacetaat, wast tweemaal met een waterige oplossing van natriumbisulfiet (om de overmaat peroxyzuur te verwijderen), wast achtereenvolgens met een waterige oplossing van natriumchloride, een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en een waterige oplossing van natriumchloride, en droogt daarna boven magnesiumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af en zuivert het verkregen mengsel met silicagelchromatografie, elueert met een 2:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat, en verkrijgt 3,12 g (opbrengst 84,6%) van de gewenste epoxyverbinding met formule 27.

N.M.R. (CDCl_3) δ ppm:

- 0,23 (6H, singulet);
0,95 (9H, singulet);
1,63 - 2,93 (6H, multiplet);
3,22 (1H, dubbel doublet, $J = 16$ en 6 Hz);
3,53 - 3,93 (1H, multiplet).

(c) 1-tert.butyltrimethylsilyl-4-(3-ethylthio-2-hydroxy)propyl-azetidin-2-on

Men lost 2,02 g van de epoxyverbinding met formule 27 op in 100 ml watervrij tetrahydrofuran. Aan de oplossing voegt men langzaam 1,24 ml ethylmercaptan en 5,2 ml n-butyllithium (1 ml = 1,62 mmol), onder koelen met ijs en roeren, toe. Men blijft 2 uren, onder koelen met ijs, roeren. Daarna verdunt men het mengsel met ethylacetaat, en, nadat 0,6 ml azijnzuur is toegevoegd, wast met water. De organische laag wast men achtereenvolgens met een waterige oplossing van natriumchloride, een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en een waterige oplossing van natriumchloride, en droogt boven magnesiumsulfaat. Daarna destilleert men het oplosmiddel onder verminderde druk af en zuivert het verkregen residu met silicagelchromatografie en elueert met een 1:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat ter verkrijging van 2,20 g (opbrengst 86,5%) van de gewenste hydroxyverbinding met formule 28. Deze hydroxyverbinding met formule 28 is een mengsel van optische isomeren, doordat twee optisch actieve plaatsen in het molecuul aanwezig zijn.

(d) 1-tert.butyltrimethylsilyl-4-ethylthiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on.

Men lost 1,75 g van de hydroxyverbinding met formule 28 op in 20 ml watervrij dimethylsulfoxyde. Nadat 4,19 g dicyclohexylcarbodiimide is toegevoegd roert men het mengsel bij kamertemperatuur en voegt 5 druppels dichloorazijnzuur toe. Daarna laat men het mengsel 10 minuten bij

kamertemperatuur staan, waarna men verdunt met ethylacetaat, vijfmaal wast met water en achtereenvolgens met een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en een waterige oplossing van natriumchloride en daarna droogt boven magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel destilleert men af onder verminderde druk
5 en men zuivert het verkregen residu met silicagelchromatografie en elueert met een 5:1^{volume}/mengsel van benzeen en ethylacetaat, en verkrijgt 1,23 g (opbrengst 70,9%) van de gewenste ketoverbinding met formule 29.

NMR Spectrum (CDCl₃) δ ppm:

- 0,25 (6H, singulet);
10 0,92 (9H, singulet);
1,18 (3H, triplet, J = 8 Hz);
2,45 (2H, kwartet, J = 8 Hz);
2,38 - 3,43 (6H, multiplet);
3,68 - 4,15 (1H, multiplet).

15 (e) 4-Ethylthiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Men voegt 10 ml van een oplossing van 0,25N zoutzuur in methanol toe aan 1,22 g van de ketoverbinding met formule 29, en roert het mengsel 3,5 uren bij kamertemperatuur. Na afloop van de reactie giet men het reactiemengsel uit in een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en
20 extraheert driemaal met ethylacetaat. De gecombineerde extracten droogt men boven magnesiumsulfaat en men dampt het oplosmiddel af onder verminderde druk. Het verkregen residu zuivert men met silicagelchromatografie en elueert met ethylacetaat, ter vorming van 558 mg (opbrengst 73,6%) van de gewenste desilylverbinding met formule 30.

- 25 NMR Spectrum (CDCl₃) δ ppm:
1,18 (3H, triplet, J = 7,5 Hz);
2,40 (2H, kwartet, J = 7,5 Hz);
2,32 - 3,13 (6H, multiplet);
3,58 - 3,93 (1H, multiplet);
30 6,85 (1H, ^{brede}/singulet).

(f) 4-Ethylthiomethylcarbonylmethyl-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxy-carbonylmethyl)-azetidin-2-on.

Men lost 116 mg van de p-nitrobenzylester van glyoxylzuur op in 40 ml benzeen. Daarna dehydrateert men de oplossing 3 uren onder toepassing van een Dien Stark inrichting. Het verkregen mengsel koelt men af
35 tot kamertemperatuur en voegt 52 mg van de desilylazetidinverbinding met formule 30 toe. Daarna kookt men het mengsel 8 uren onder terugvloeiokoeling om het te dehydrateren. Na afloop van de reactie destilleert men het oplosmiddel af en zuivert het verkregen residu door preparatieve dunne-laagchromatografie en elueert met een 10:10:1 volumemengsel van diethylether, diiso-
40

8101039

propylether en isopropanol, en verkrijgt 63,3 mg (opbrengst 57,5%) van de gewenste hydroxyverbinding met formule 31.

(g) 4-Ethylthiomethylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-tri-fenylfosforanyldeemethyl)-azetidin-2-on.

5 Men lost 523 mg van de hydroxyverbinding met formule 31 op in 40 ml watervrij tetrahydrofuran. Men voegt 0,46 ml 2,6-lutidine en 0,29 ml thionylchloride aan het mengsel toe onder argonatmosfeer bij -20°C. Daarna roert men het mengsel 45 minuten bij -10 tot -20°C. Na afloop van de reactie destilleert men het oplosmiddel af onder verminderde druk ter
10 vorming van de ruwe chloorverbinding. Deze chloorverbinding lost men op in 40 ml watervrij tetrahydrofuran en voegt 702 mg trifenylfosfine en 0,31 ml 2,6-lutidine toe. Men roert het mengsel 20 uren bij 55 tot 60°C. Na verdun- ning met ethylacetaat wast men het mengsel tweemaal met water en droogt daarna boven magnesiumsulfaat. Het oplosmiddel dampt men af en men zuivert
15 het verkregen ruwe produkt door preparatieve dunne-laagchromatografie en elueert met een 2:1 volumemengsel van benzeen en aceton, en verkrijgt 218 mg (opbrengst 25,8%) van de gewenste fosforanverbinding met formule 32.

(h) p-Nitrobenzylester van 3-ethylthiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur.

20 Men voegt een katalytische hoeveelheid hydrochinon toe aan een oplossing van 121 mg van de fosforanverbinding met formule 32 in 10 ml xyleen. Men kookt het mengsel onder terugvloeiakoeling op een oliebad met een badtemperatuur van 147°C gedurende 1 uur, terwijl argon door het mengsel wordt gevoerd. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde
25 druk en zuivert het residu met silicagelchromatografie en elueert met een 5:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat, ter vorming van 8,2 mg (opbrengst 11,9%) van de gewenste azabicyclohepteenverbinding met formule 33.

Ultraviolet Absorptie Spectrum $\lambda_{\max}$: 276 nm

NMR Spectrum (CDCl₃) δ ppm:

30 1,20 (3H, triplet, J = 7 Hz, S-CH₂-CH₃);
2,46 (2H, kwartet, J = 7 Hz, -S-CH₂CH₃);
2,73 - 3,83 (6H, multiplet, C₄-CH₂, C₆-CH₂, S-CH₂-C);
3,88 - 4,50 (1H, multiplet, C₅-H);
5,28 en 5,50 (2H, AB-kwartet, J = 14 Hz, benzyl CH₂);
35 7,70 (2H, doublet, J = 8,5 Hz, $\emptyset$ NO₂);
8,30 (2H, doublet, J = 8,5 Hz, $\emptyset$ NO₂);

(i) Natriumzout van 3-ethylthiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur, (natriumzout van verbinding no. 176).

Men lost 8,2 mg van de azabicyclohepteenverbinding met
40 formule 33 op in 2 ml watervrij tetrahydrofuran. Na toevoeging van 2 ml van

een fosfaatbuffer met pH 6,98 voegt men 27,2 mg 10%'s (gew/gew) palladium-
op-kool aan het mengsel toe en reduceert katalytisch in een waterstofatmos-
feer. Men roert het mengsel 2 uren, waarna men de onoplosbare stoffen af-
filtreert en wast het verkregen filtraat twee keer, elke keer met 4 ml ethyl-
5 acetaat, ter vorming van een fosfaatbufferoplossing met de gewenste ver-
binding met formule 34 (dat wil zeggen het natriumzout van verbinding no.
176).

Ultraviolet Absorptie Spectrum λ_{max} : 267 nm

VOORBEELD II

Natriumzout van (5R,6S)-3-(2-Ethoxyethylthiomethyl)-6- γ -(S)-hydroxyethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (natriumzout van verbinding no. 175) (bereiding volgens reactieschema 3)

- 5 (a) (3S,4R)-3- γ -(S)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl-4-(2,3-epoxypropyl)-azetidin-2-on

Men voegt 954 mg (5,53 mmol) m-chloorperbenzoëzuur toe aan een oplossing van 826 mg (3,07 mmol) (3S, 4R)-4-allyl-3- γ -(S)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl-azetidin-2-on (formule 36) in
10 30 ml chloroform. Men laat het mengsel 15 uren bij kamertemperatuur staan en verdunt daarna met ethylacetaat, wast achtereenvolgens met een verzadigde, waterige oplossing van natriumbisulfiet (driemaal) een waterige oplossing van natriumchloride (éénmaal), een waterige oplossing van natriumbicarbonaat (tweemaal) en een
15 waterige oplossing van natriumchloride (tweemaal). Daarna droogt men boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af en zuivert het verkregen residu door snelle chromatografie door 50 g silicagel, en elueert met een 3:2 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 650 mg (opbrengst 74%) van de ge-
20 wenste epoxyazetidine (formule 37) in de vorm van een olie.

N.M.R. spectrum (CDCl₃) δ ppm:

- 0,10 γ 6H, singulet, OSi(Me)₂ γ ;
0,85 (9H, singulet, tert.Bu);
1,21 (3H, doublet, J=6,5 Hz, CH₃CH.OSi);
25 1,5 - 3,0 (5H, multiplet, epoxypropyl);
2,88 (1H, multiplet, 3H);
3,52 (1H, multiplet, 4-CH);
4,00 (1H, multiplet, CH₃CH.OSi);
6,82 (1H, doublet, J= 4,5 Hz, NH).

- 30 (b) (3S, 4R)-3- γ -(S)-tert.Butyldimethylsilyloxyethyl-4- γ 3-(2-ethoxyethyl)thio-2-hydroxypropyl-azetidin-2-on

Aan een oplossing van het epoxyazetidin (formule 37) (591 mg, 2,07 mmol) in 12 ml droog tetrahydrofuran voegt men, onder koelen met ijs, 0,264 g (2,48 mmol) 2-ethoxyethaanthiol en daarna
35 1,5 ml (2,48 mmol) n-butyllithium in hexaan toe, waarna men het mengsel, onder koelen met ijs, 2 uren roert. Aan het reaktiemengsel voegt men daarna 0,3 ml azijnzuur, ethylacetaat en water toe,

en scheidt de organische laag af en wast achtereenvolgens met een waterige oplossing van natriumchloride, een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en een waterige oplossing van natriumchloride, en droogt deze daarna boven natriumsulfaat. Het oplosmiddel destil-
 5 leert men af en het verkregen residu zuivert men door snelle chromatografie op 35 g silicagel en elueert met een 2:3 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 730 mg (opbrengst 90,4%) van het gewenste produkt (formule 38) in de vorm van een olie.

- 10 N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:
 0,08 (6H, singulet, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$);
 0,84 (9H, singulet, tert.Bu);
 1,14 (3H, triplet, $J=7,0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$);
 1,20 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OSi})$);
 15 1,5 - 1,9 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{CHOH}$);
 3,2 - 3,9 (7H, multiplet, CH_2OCH_2 , $-\text{CH}_2\text{CHOH}$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OSi})$);
 3,9 - 4,3 (1H, multiplet, 4-CH);
 6,70 (1H, doublet, $J=6,5$ Hz, NH).

- Aan een oplossing van 720 mg (1,84 mmol) van het ethoxy-
 20 ethylthioazetidinon (formule 38) in 16 ml dimethylsulfoxyde voegt men 1,33 g (6,44 mmol) dicyclohexylcarbodiimide en 0,16 ml dichloorazijnzuur toe, waarna men het mengsel 30 minuten bij kamertemperatuur roert. Daarna verdunt men het reaktiemengsel met ethylacetaat, wast achtereenvolgens met water, een waterige oplossing van na-
 25 triumbicarbonaat en een waterige oplossing van natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Daarna destilleert men het oplosmiddel af en lost het verkregen residu op in 13 ml ethylacetaat. De oplossing laat men staan onder koelen met ijs en men verwijdt de onoplosbare stoffen. De in ethylacetaat oplosbare stoffen zuivert men
 30 door snelle chromatografie op 75 g silicagel en elueert met een 1:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 560 mg (opbrengst 78,2%) van het gewenste produkt (formule 39) in de vorm van een olie.

- N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:
 35 0,1 (6H, singulet, $\text{Si}(\text{Me})_2$);
 0,85 (9H, singulet, tert.Bu);
 (c) (3S,4R)-3-[1-(S)-tert.butyl dimethylsilyloxyethyl]-4-
 (2-ethoxyethylthio)methylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

8101039

- 1,12 (3H, triplet, $J=6,5$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$);
 1,23 (3H, doublet, $J=6,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OSi})-$);
 2,60 (2H, triplet, $J=6,5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$);
 3,25 (2H, singulet, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$);
 5 6,55 (1H, brede singulet, NH).

(d) (3S, 4R)-3-(1-(S)-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl-4-(2-ethoxyethylthio)methylcarbonylmethyl-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-azetidin-2-on

Men dehydrateert 715 mg (3,146 mmol) p-nitrobenzylglyoxy-
 10 laat hydraat in 350 ml benzeen in een vat voorzien van een dehydratatie-inrichting, en concentreert daarna het mengsel tot een volume van ongeveer 30 ml, en voegt de in trap (c) bereide ethoxyethylthio-azetidinon (formule 39) toe. Men kookt het mengsel onder terugvloeikoeling 4 uren, waarna men benzeen van het mengsel afdestilleert en het verkregen residu zuivert door silicagel preparatieve
 15 dunne-laagchromatografie (20 x 40 cm 2 2 mm) en elueert met een 3:7 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 573 mg (opbrengst 61%) van de gewenste alcohol (formule 40) in de vorm van een olie.

- 20 N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:
 0,05 (6H, singulet, $\text{Si}(\text{Me})_2$);
 0,76 (9H, singulet, tert.Bu);
 1,05 (3H, triplet, $J=6,5$ Hz, CH_2CH_3);
 1,13 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}.\text{OSi}$);
 25 2,55 (2H, triplet, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$);
 3,18 (2H, singulet, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$);
 5,20 (2H, singulet, $-\text{CH}_2.\text{C}_6\text{H}_4$);
 7,50 (2H, doublet, $J=8,6$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
 8,16 (2H, doublet, $J=8,5$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

30 (e) (3S, 4R)-3-(1-(S)-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl-4-(2-ethoxyethylthio)methylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylideenmethyl)-azetidin-2-on

Aan een oplossing van 570 mg (0,952 mmol) van de alcohol (formule 40) in 30 ml droog tetrahydrofuran voegt men 306 mg
 35 (2,856 mmol) 2,6-lutidine en 340 mg (2,856 mmol) thionylchloride bij $-15 \pm 5^\circ\text{C}$ onder een stroom argongas toe, en roert het mengsel 20 minuten bij $-15 \pm 5^\circ\text{C}$. Men destilleert lutidine en

tetrahydrofuran onder verminderde druk af en voegt aan het verkregen residu 20 ml droog tetrahydrofuran, 499 mg (1,904 mmol) trifenylfosfine en 204 mg (1,904 mmol) 2,6-lutidine toe en roert het verkregen mengsel één nacht bij 55°C. Daarna verdunt men het reactiemengsel met ethylacetaat, wast met een waterige oplossing van natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af en zuivert het verkregen residu door snelle chromatografie op 100 g silicagel en elueert met een 7:3 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 239 mg (opbrengst 30%) van de gewenste trifenylfosforan (formule 41) in de vorm van een olie.

(f) (3S, 4R)-4-(2-Ethoxyethylthio)methylcarbonylmethyl-3- β -1-(S)-hydroxyethyl-7-1-(1 -p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenylfosforanylidenemethyl)-azetidin-2-on.

Aan een oplossing van 100 mg trifenylfosforan (formule 41) in 15 ml methanol voegt men 10% 's zoutzuur onder koelen met ijs toe, en roert het mengsel daarna, onder koelen met ijs, 30 minuten en daarna 40 minuten bij kamertemperatuur. Men voegt 50 ml van een verzadigde, waterige oplossing van natriumbicarbonaat aan het mengsel onder koelen met ijs toe. Daarna extraheert men het mengsel met ethylacetaat, wast met een waterige oplossing van natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af en zuivert het verkregen residu door snelle chromatografie op 5 g silicagel en elueert met ethylacetaat onder vorming van 85 mg (opbrengst 98,4%) van de gewenste hydroxyethylazetidinon (formule 42) in de vorm van een olie.

(g) p-Nitrobenzylester van (5R, 6S)-3-(2-ethoxyethylthio)methyl-6- β -1-(S)-hydroxyethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur

Men verwijdert water uit 50 ml xyleen in een vat voorzien van een dehydratatieinrichting en concentreert daarna het xyleen tot 35 ml. Men voegt daarna een katalytische hoeveelheid hydrochinon en 75 mg ethoxyethylazetidinon (formule 42) toe en kookt het mengsel 40 minuten onder terugvloeiakoeling. Men destilleert xyleen onder verminderde druk af en zuivert het verkregen residu door snelle chromatografie op 13 g silicagel en elueert met een 1:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat, onder vorming van 24 mg (51,7%) van de gewenste azabicyclohepteen (formule 43).

Ultraviolet absorptie spectrum (methyleenchloride) λ_{max} : 270nm.

N.M.R. spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 1,04 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz, CH_3CHOH);
- 1,23 (3H, triplet, $J=7,5$ Hz, OCH_2CH_3);
- 5 2,58 (2H, triplet, $J=7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$);
- 5,16 en 5,48 (2H, AB-kwartet, $J=14$ Hz, Benzylachtige CH_2);
- 7,62 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 8,22 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 2,8 - 4,4 (12H, multiplet, gemengd).

10 Infrarood Absorptie Spectrum (CHCl_3) cm^{-1} : 3400, 1780, 1725

(h) Natriumzout van (5R, 6S)-3-(2-ethoxyethylthiomethyl)-6- β -1-(S)-hydroxyethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (natriumzout van verbinding no. 175)

- Aan een oplossing van 37 mg van de p-nitrobenzylester (formule 43) in 2,8 mg tetrahydrofuran voegt men 2,8 ml fosfaatbuffer (pH 7,1) en 80 mg 10% 's palladium op kool toe. Men roert het mengsel 3 uren onder een stroom waterstof. Daarna verwijdert men de palladium op kool uit het mengsel, en wast de overblijvende oplossing met ethylacetaat. De waterlaag concentreert men tot een vierde van zijn oorspronkelijke volume door verdampen onder verminderde druk. Het concentraat zuivert men onder toepassing van HP-20AG-chromatografie (capaciteit 10 ml), oplosmiddel 5% 's waterige aceton) onder vorming van 8 mg (uit de 5% 's acetonfractie) en 3 mg (uit de waterfractie) van het gewenste produkt (formule 44). De opbrengst bedraagt 29%.

N.M.R. Spectrum (D_2O) δ ppm:

- 1,00 (3H, triplet, $J=6,0$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$);
- 1,10 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz, CH_3CHOH);
- 2,3 - 4,3 (13H, multiplet).

30 VOORBEELD III

(5R, 6S)-3-(2-Aminoethylthiomethyl)-6- β -1-(R)-hydroxyethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (verbinding no. 10)

De bereiding van deze verbinding is schematisch weergegeven in reaktieschema 4, waarin PNZ een groep met formule 54 voorstelt.

35 (a) (3S, 4R)-4-Allyl-3- β -1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-azetidin-2-on.

Aan een oplossing van 592 mg (3,815 mmol) (3S, 4R)-4-allyl-3- β -1-(R)-hydroxyethyl-azetidin-2-on (formule 45) in 10ml droog

methyleenchloride voegt men 932 mg (7,63 mmol) dimethylaminopyridine onder koelen met ijs toe. Daarna voegt men zeer langzaam (meer dan 6 uren) aan het mengsel een oplossing van 4,11 g (19,08 mmol) p-nitrobenzyloxycarbonylchloride in droog methyleenchloride
 5 bij kamertemperatuur toe. Na 1 uur roeren verdunt men het reactiemengsel met 600 ml ethylacetaat, wast achtereenvolgens met een waterige oplossing van natriumchloride, een 5%'s gew/vol. waterige oplossing van kopersulfaat, een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en een waterige oplossing van natriumchloride, waarna
 10 men deze droogt boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af en zuivert het verkregen residu door silicagel kolomchromatografie op 60 g silicagel, onder vorming van 776 mg (opbrengst 60,9%) van het gewenste produkt (formule 46) in de vorm van een olie uit de fraktie geëluëerd met een 9:1 volumemengsel van benzeen
 15 en ethylacetaat.

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 1,35 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH.OSi}$);
- 2,26 (2H, triplet, $J = 6,5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$);
- 2,86 (1H, dubbel doublet, $J = 7,0$ en $2,0$ Hz, 3-CH);
- 20 3,50 (1H, triplet, doublet, $J = 6,5$ en $2,0$ Hz, 4-CH);
- 5,17 (2H, singulet, $-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 6,44 (1H, brede singulet, NH);
- 7,50 (2H, doublet, $J = 9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 8,20 (2H, doublet, $J = 9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

25 (b) (3S, 4R)-4-(3-broom-2-hydroxypropyl)-3- β -(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl-azetidin-2-on

Aan een oplossing van 0,755 g 4-allylazetidin-2-on. (formule 46) in 10 ml dimethylsulfoxyde voegt men 0,644 g N-broomsuccinimide en 0,102 ml water bij kamertemperatuur toe en roert het
 30 verkregen mengsel 1,5 uren. Daarna verdunt men het reactiemengsel met 200 ml chloroform, wast achtereenvolgens met water, een waterige oplossing van natriumbisulfit, water en een waterige oplossing van natriumchloride, waarna men deze droogt boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde druk en
 35 onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van silicagel en elueert met een 1:4 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat, ter vorming van 0,65 g (opbrengst 48%) hydroxyacetidin-2-on. (formule 47).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 1,37 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz, CH_3);
- 1,6 - 2,1 (2H, multiplet, $-\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{Br}$);
- 3,5 - 4,1 (2H, multiplet, $4-\text{CH}, -\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{Br}$);
- 5 5,22 (2H, singulet, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$);
- 6,87 (1H, doublet, $J=8,0$ Hz, NH);
- 7,55 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 8,26 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

(c) (3S, 4R)-4-broomethylcarbonylmethyl-3- β -(R)-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyethyl-azetidin-2-on

- Men voegt bij kamertemperatuur een waterige oplossing van chroomzuur (1,78 ml) toe aan een mengsel van 0,592 g hydroxy-azetidin-2-on (formule 47), 1,5 ml tetrahydrofuran, 1,5 ml benzeen en 30 ml diethylether, waarna men het mengsel 3 uren roert. Men voegt 0,13 g methanol aan het reaktiemengsel toe om de overmaat chroomzuur te verwijderen. Daarna verdunt men het mengsel met 360 ml ethylacetaat, wast achtereenvolgens met water en een waterige oplossing van natriumchloride, en droogt boven natriumsulfaat. Daarna destilleert men het oplosmiddel onder verminderde druk af en onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van silicagel en elueert met een 1:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 0,461 g (opbrengst 78%) van het gewenste broomethylazetidin-2-on (formule 48).

25 N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 1,36 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, CH_3);
- 2,95 (2H, singulet, CH_2CO);
- 3,77 (2H, singulet, CH_2Br);
- 5,12 (2H, singulet, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 30 6,48 (1H, singulet, NH);
- 7,44 (2H doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 8,20 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

(d) (3S, 4R)-4-(2-p-Nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)-thiomethyl-carbonylmethyl-3- β -(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl-azetidin-2-on

Men voegt 0,036 g 2-(p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)mercaptopan toe aan een mengsel van 0,05 g broomethylazetidin-2-on

(formule 48) en 1,5 ml droog tetrahydrofuran. Men koelt het mengsel af tot -78°C en voegt een oplossing (0,079 ml) van n-butyllithium in n-hexaan toe. Men roert het mengsel 1,5 uren bij deze temperatuur, waarna men 0,016 g zijnzuur toevoegt. Men verdunt het mengsel met 30 ml ethylacetaat, wast achtereenvolgens met water en een waterige oplossing van natriumchloride en droogt daarna boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van silicagel en elueert met een 1:4 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat, onder vorming van 0,065 g (opbrengst 92%) van de gewenste azetidin-2-on (formule 49).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm :

- 1,34 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, CH_3);
- 2,56 (2H, triplet, $J=7,0$ Hz, SCH_2CH_2);
- 15 2,8 - 3,1 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{COCH}_2\text{S}$);
- 3,18 (2H, singulet, COCH_2S);
- 3,40 (2H, drievoudig doublet $J=7,0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$);
- 3,7 - 4,2 (1H, multiplet, 4 - CH);
- 5,14 (2H, singulet, $-\text{OCOO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 20 5,19 (2H, singulet, $-\text{NHCOO}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 5,54 (1H, triplet, $J=7,0$ Hz, CH_2NH);
- 6,70 (1H, singulet, azetidinon -NH);
- 7,48 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$)
- en
- 25 8,15 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
- 7,50 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$)
- en
- 8,18 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

(e) (3S, 4R)-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thio-methylcarbonylmethyl-3-/-1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl/azetidin-2-on

Men kookt een oplossing van 0,0377 g p-nitrobenzylglyoxylaathydraat in 22 ml benzeen onder terugvloeiakoeling in een vat voorzien van een dehydratatieinrichting. (Dien Stark inrichting) en concentreert tot ongeveer 1 ml van het benzeenvolume. Men voegt een oplossing van 0,05 g van het azetidin-2-on (formule 49) in 0,3 ml dioxan toe en roert het mengsel 2 uren. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde druk, onderwerpt het verkregen

olieachtige residu aan snelle chromatografie en elueert met een 1:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 0,042 g (opbrengst 62%) van het gewenste hydroxyazetidin-2-on (formule 50).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 5 1,33 (3H doublet, $J=5,5$ Hz, CH_3);
 5,15 (2H, singulet, $\text{OCOOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$);
 5,20 (2H, singulet, $\text{NHCOOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$);
 5,33 (2H, singulet, $\text{CHCOOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$);
 7,52 (6H, doublet, $J=9,0$ Hz, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2 \times 3$);
 10 8,19 (6H, doublet, $J=9,0$ Hz, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2 \times 3$).

(f) (3S, 4R)-4-(2-p-Nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethyl-carbonylmethyl-3- β -(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylideenmethyl)-azetidin-2-on

- 15 Men koelt een oplossing van 0,042 g van het hydroxyazetidin-2-on (formule 50) in 3 ml droog tetrahydrofuran tot -15°C onder een argonatmosfeer. Men voegt achtereenvolgens 0,0166 g 2,6-lutidine en een oplossing van 0,0184 g thionylchloride in 2 ml droog tetrahydrofuran aan bovenstaande oplossing toe, waarna men het mengsel
 20 20 minuten bij deze temperatuur roert. Daarna dampst men het reactiemengsel in tot droog bij kamertemperatuur onder verminderde druk om tetrahydrofuran, thionylchloride en 2,6-lutidine te verwijderen. Men voegt aan het verkregen residu 2 ml droog tetrahydrofuran, 0,027 g trifenyfosfine en 0,011 g 2,6-lutidine toe en roert daarna
 25 het mengsel 5 uren op een oliebad met een badtemperatuur van 55°C . Daarna verdunt men het reactiemengsel met 30 ml ethylacetaat, wast met een waterige oplossing van natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Men dampst het oplosmiddel af onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromato-
 30 grafie onder toepassing van silicagel en elueert met een 3:7 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 0,045 g (opbrengst 83%) van het gewenste fosforanylideenazetidinon (formule 51).

- (g) p-Nitrobenzylester van (5R, 6S)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethyl-6- β -(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl-7-oxo-1-azabicyclo β 3.2.0 β hept-2-een-2-carbonzuur

Men kookt 250 ml toluen onder terugvloei koeling in een vat

voorzien van een dehydratatieinrichting (Dien Stark inrichting) en concentreert tot ongeveer 160 ml. Men voegt aan het concentraat een katalytische hoeveelheid hydrochinon en 0,34 g fosforanylideen-azetidin-2-on (formule 51) toe en kookt het mengsel daarna 30 minuten/onder terugvloei-
 5 ten/onder een argonatmosfeer. Men destilleert bij kamertemperatuur onder verminderde druk toluen af uit het reaktiemengsel, onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van silicagel en elueert met een 7:3 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat onder vorming van 0,21 g (opbrengst 83%)
 10 van het gewenste azabicyclohepteen (formule 52).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 1,49 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz, CH_3);
- 2,60 (2H, triplet, $J=6,0$ Hz, SCH_2CH_2);
- 2,8 - 3,9 (7H, multiplet, 4-CH, 6-CH, $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$);
- 15 3,9 - 4,4 (1H, multiplet, 5-CH);
- 5,26 (2H, singulet, $\text{OCOOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$);
- 5,34 (2H, singulet, $\text{NHCOOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$);
- 5,26 en 5,59 (2H, AB-kwartet, $J=14$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$);
- 5,76 (1H, triplet $J=7,0$ Hz, NH);
- 20 7,35 - 7,90 (6H, multiplet, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2 \times 3$);
- 8,30 (6H, doublet, $J=9,0$ Hz, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2 \times 3$).

(h) (5R, 6S)-3-(2-Aminoethylthiomethyl)-6- β -(R)-hydroxyethyl-7-oxo-azabicyclo β -3.2.0 β hept-2-een-2-carbonzuur

Aan een oplossing van 0,1 g van azabicyclohepteenverbinding
 25 (formule 52) in 7 ml droog tetrahydrofuran voegt men 0,1 g 10%'s palladium op kool toe, en aan het verkregen mengsel voegt men 7 ml van een fosfaatbufferoplossing (pH 7,0) toe. Daarna roert men 2 uren onder een waterstofatmosfeer. Men filtreert het palladium op kool van het reaktiemengsel af en wast het filtraat met ethylacetaat in een scheidtrechter. Men concentreert de oplossing tot een-
 30 derde van zijn oorspronkelijke volume bij kamertemperatuur onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen concentraat aan HP-20AG chromatografie en elueert met een 2%'s vol./vol. waterige acetonoplossing ter vorming van 0,022 g (opbrengst 60%) van het
 35 gewenste carbonzuur (formule 53).

Ultraviolet Absorptie Spectrum (ethanol):

$$\lambda_{\text{max}} = 273 \text{ nm } (\epsilon = 6500).$$

N.M.R. Spectrum (D_2O) δ ppm:

1,30 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz, CH_3);

2,40 - 4,50 (11H, multiplet);

4,75 (NH_3 en OH).

5 VOORBEELD IV

(5R, 6S)-3-(2-Aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (verbinding no. 174).

10 De bereiding van bovenstaande verbinding is schematisch weergegeven in reaktieschema 5 van het formuleblad.

(a) (3S, 4R)-4-Allyl-1-tert.butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-azetidin-2-on

Men lost 2343 mg (3S, 4R)-4-allyl-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-azetidin-2-on (formule 55) op in 50 ml watervrij dimethylformamide.

15 Aan de oplossing voegt men 5259 mg tert.butyldimethylsilylchloride en 500 ml triethylamine onder roeren en onder koelen met ijs toe. Men laat het mengsel daarna 2 uren onder koelen met ijs staan en daarna 22 uren bij kamertemperatuur. Na afloop van de reactie verdunt men het reaktiemengsel met ethylacetaat, wast vijfmaal met
20 water en droogt boven magnesiumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde druk en zuivert het verkregen residu met silicagelchromatografie en elueert met een 5:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat ter vorming van 3455 mg (opbrengst 88,0%) van de gewenste siluilverbinding (formule 56) in
25 de vorm van een olie.

N.M.R. Spectrum ($CDCl_3$) δ ppm:

0,21 (3H, singulet, Me_2Si)

en

0,25 (3H, singulet, Me_2Si);

30 0,93 (9H, singulet, tert.BuSi);

1,18 (3H, singulet, Me_2C)

en

1,24 (3H, singulet, Me_2C);

1,83 - 2,54 (3H multiplet, $-CH-CH_2-CH=$ en OH);

35 2,75 (1H, doublet, $J=2$ Hz, 3-CH);

3,25 - 3,71 (1H, multiplet, 4-CH);

4,80 - 5,23 (2H, multiplet, $-CH=CH_2$);

5,35 - 6,09 (1H, multiplet, $CH_2-CH=CH_2$).

8101039

(b) (3S, 4R)-4-(3-Broom-2-hydroxypropyl)-1-tert.butyltrimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-azetidin-2-on

Men lost 619 mg van het silylbeschermd allylazetidin-2-on (formule 56) op in 12 ml watervrij dimethylsulfoxyde. Aan de oplossing voegt men 0,11 ml water en 621 mg N-broomsuccinimide onder
5 koelen met ijs toe. Men roert het mengsel 1,5 uren bij kamertemperatuur. Na afloop van de reactie verdunt men het reaktiemengsel met ethylacetaat, wast met water en daarna tweemaal met een verzadigde waterige oplossing van natriumbisulfiet om de overmaat N-broom-
10 succinimide te ontleiden. Daarna wast men het mengsel achtereenvolgens vijfmaal met water en eenmaal met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride, en droogt daarna boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel onder verminderde druk af en zuivert het verkregen residu met silicagelchromatografie en elueert
15 met een 1:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat, ter vorming van 753 mg (opbrengst 90,7%) van de gewenste broomhydrinverbinding (formule 57).

thyl

(c) (3S, 4R)-4-Broommethylcarbonylme-1-tert.butyltrimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-azetidin-2-on

20 Men lost 741 mg van de broomhydrinverbinding (formule 57) op in 50 ml watervrij methyleenchloride. Men voegt 2,12 g pyridiniumchloorchromaat aan de oplossing toe en roert het mengsel daarna 4 uren bij kamertemperatuur. Na afloop van de reactie verdunt men het reaktiemengsel met ethylacetaat en filtreert met een Celite
25 (Handelsmerk) filterhulpmiddel om de onoplosbare stoffen te verwijderen. Men wast de verkregen organische laag vijfmaal met water en droogt boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde druk en zuivert het verkregen residu met silica-
30 gelchromatografie en elueert met een 2:1 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat ter vorming van 385 mg (opbrengst 52,1%) van de gewenste 2-ketonverbinding (formule 58) in de vorm van een olie.

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

0,21 (3H, singulet, Me_2Si)

en

35 0,25 (3H, singulet, Me_2Si);

0,93 (9H, singulet, tert.BuSi);

1,23 (6H, singulet, Me_2C);

- 2,78 (1H, dubbel doublet, J=9 en 16 Hz, $-\underline{\text{CH}}_2\text{S}-$)
 en
 3,20 (1H, dubbel doublet, J=4 en 16 Hz, $-\underline{\text{CH}}_2\text{S}-$);
 2,83 (1H, brede singulet, OH);
 5 2,85 (1H, doublet, J=2 Hz, 3-CH);
 3,80 (2H, singulet, BrCH_2S);
 3,58 - 3,90 (1H, multiplet, 4-CH).
- (d) (3S, 4R)-1-tert.Butyldimethylsilyl-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-
4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonyl-
 10 methyl-azetidin-2-on
- Men lost 364 mg van de 2-ketonverbinding (formule 58) en
 296 mg 2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethylmercaptopan op in 10 ml
 watervrij tetrahydrofuran en koelt het mengsel daarna onder argon-
 atmosfeer tot -78°C . Men voegt langzaam 0,65 ml van een oplossing
 15 van n-butyllithium in hexaan (1,62 mmol/ml) aan de oplossing toe en
 blijft 1,5 uren roeren bij -78°C . Na afloop van de reactie voegt
 men aan het reaktiemengsel bij -78°C 0,15 ml azijnzuur toe. Men
 verdunt het mengsel met ethylacetaat, wast tweemaal met een verza-
 digde waterige oplossing van natriumchloride en droogt boven na-
 20 triumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel onder verminderde
 druk af en zuivert het verkregen residu met silicagelchromatogra-
 fie en elueert met een 1:1 volumemengsel van benzeen en ethyl-
 acetaat ter vorming van 328 mg (opbrengst 61,6%) van de gewenste
 cysteamineverbinding (formule 59) in de vorm van een olie.
- 25 N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:
 0,24 (6H, singulet, Me_2Si);
 0,94 (9H, singulet, tert.BuSi);
 1,26 (6H, singulet, Me_2C);
 2,45 - 3,18 (4H, multiplet, $\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{CO}$, 3-CH en OH);
 30 2,63 (2H, triplet, J=6 Hz, $-\text{S}-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2-$);
 3,28 (2H, singulet, $\text{CO}-\underline{\text{CH}}_2-\text{S}$);
 3,36 (2H kwartet, J=6 Hz, $\text{NH}-\underline{\text{CH}}_2\text{CH}_2-$);
 3,68 - 3,90 (1H, multiplet, 4-CH);
 5,20 (2H, singulet, benzyl CH_2);
 35 5,68 (1H, brede singulet, NH);
 7,55 (2H, doublet, J=10 Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$)
 en
 8,28 (2H, doublet, J=10 Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

(e) (3S, 4R)-3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Aan 327 mg van de cysteamineverbinding (formule 59) voegt men 32 ml van een oplossing van 0,25N zoutzuur in methanol toe en
 5 roert het mengsel 2 uren bij kamertemperatuur. Na afloop van de reactie giet men het reaktiemengsel uit in een mengsel van een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en ethylacetaat en roert het mengsel 30 minuten. Daarna extraheert men de waterlaag
 10 tweemaal met ethylacetaat. Men droogt de verkregen ethylacetaatlaag boven natriumsulfaat en destilleert het oplosmiddel af. Men zuivert het verkregen residu door silicagelchromatografie (elutiemiddel:ethylacetaat) ter vorming van 182 mg (opbrengst 70,2%) van de gewenste desilylverbinding (formule 60).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 15 1,21 (3H, singulet, Me_2C)
 en
 1,30 (3H, singulet, Me_2C);
 2,40 - 3,15 (4H, multiplet, $\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CO}$, OH en 3-CH);
 2,63 (2H, triplet, $J=7$ Hz, $-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2$);
 20 3,30 (2H, singulet, $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{S}-$);
 3,35 (2H, kwartet, $J=7$ Hz, $\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$);
 3,68 - 4,13 (1H, multiplet, 4-CH);
 5,20 (2H, singulet, benzyl CH_2);
 5,79 (1H, triplet, $J=7$ Hz, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$);
 25 6,85 (1H, brede singulet, NH-1);
 7,55 (2H, doublet, $J=10$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$)
 en
 8,24 (2H, doublet, $J=10$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).

30 (f) (3S, 4R)-3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-1-(2-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

Men kookt een oplossing van 1328 mg p-nitrobenzylglyoxylaet in 200 ml benzeen 3 uren onder terugvloei koeling met een Dien Stark inrichting om de oplossing te dehydrateren en concentreert tot 20
 35 ml. De oplossing koelt men af tot kamertemperatuur en daarna voegt men een oplossing van 1269 mg van de desilylverbinding (formule 60) in 10 ml watervrij tetrahydrofuran en voegt 200 ml benzeen toe.

Men kookt het mengsel 9 uren onder terugvloeikoeling met een Dien Stark inrichting om te dehydrateren en concentreert tot 20 ml. Na afloop van de reactie destilleert men het oplosmiddel af en zuivert het residu met silicagelchromatografie (elutiemiddel:ethylacetaat) ter vorming van 1626 mg (opbrengst 86,8%) van de gewenste hydroxy-verbinding (formule 61).

(g) (3S, 4R)-3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanylidenmethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on

10 Men lost 802 mg van de hydroxyverbinding (formule 61) op in 32 ml watervrij tetrahydrofuran. Aan de oplossing voegt men bij -20°C onder argonatmosfeer een oplossing van 0,19 2,6-lutidine en 0,11 ml thionylchloride in 3 ml tetrahydrofuran toe. Men roert het mengsel 20 minuten bij een temperatuur van -20 tot -25°C en daarna 15 20 minuten bij kamertemperatuur. Na afloop van de reactie verdunt men het mengsel met 100 ml benzeen en filtreert de onoplosbare stoffen af. Men concentreert het filtraat door verdampen onder verminderde druk. Het concentraat verdunt men azeotropisch met tolueen. Men lost de verkregen ruwe chloorverbinding op in 40 ml watervrij 20 tetrahydrofuran en voegt 658 mg trifenyfosfine en 0,28 ml 2,6-lutidine aan de oplossing toe. Daarna roert men het mengsel 4,5 uren bij 40-45°C en laat daarna één nacht bij kamertemperatuur staan. Men verdunt het mengsel met ethylacetaat, wast tweemaal met water en droogt boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af 25 onder verminderde druk en zuivert het verkregen ruwe produkt met silicagelchromatografie (elutiemiddel:ethylacetaat) ter vorming van 514 mg (opbrengst 46,5%) van de gewenste fosforanverbinding (formule 62). Men verkrijgt tevens 194 mg (25,6%) van de azabicyclohepteenverbinding (formule 63) die door ringsluiting is gevormd uit de 30 fosforanverbinding (formule 62).

(h) p-Nitrobenzylester van (5R, 6S)-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur

Aan een oplossing van 507 mg van de fosforanverbinding 35 (formule 62) in 10 ml watervrij tetrahydrofuran voegt men 200 ml benzeen toe. Nadat 25,3 mg hydrochinon is toegevoegd kookt men het mengsel onder terugvloeikoeling en onder een argonatmosfeer 3,5

uren in een Dien Stark inrichting om te dehydrateren en concentreert tot 50 ml. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde druk en zuivert het verkregen residu met silicagelchromatografie, en elueert met een 1:2 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat, ter vorming van
 5 334 mg (opbrengst 95,8%) van de gewenste azabicyclohepteenverbinding (formule 63).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 1,26 (3H, singulet, Me_2C)
 en
 10 1,35 (3H, singulet, Me_2C);
 1,93 (1H, brede singulet, OH);
 2,35 (2H, triplet, $J=7$ Hz, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$);
 2,85-3,73 (7H, multiplet, $4-\text{CH}_2$, $\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{}$, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $6-\text{CH}$);
 3,83-4,33 (1H, multiplet, $5-\text{CH}$);
 15 5,09 (2H, singulet, $\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2$);
 5,09 en 5,38 (2H, AB-kwartet, $J=13$ Hz, COOCH_2);
 7,41 (2H, doublet, $J=9$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
 7,63 (1H, singulet, NH);
 8,10 (2H, doublet, $J=9$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$).
 20 (i) (5R, 6S)-3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur

Aan een oplossing van 529 mg van de azabicyclohepteenverbinding (formule 63) in 37 ml watervrij tetrahydrofuran voegt men 37 ml fosfaatbuffer (pH 6,98) en 1611 mg 10%'s palladium op kool toe. Men reduceert
 25 het mengsel katalytisch 2 uren onder een waterstofatmosfeer onder roeren bij kamertemperatuur. Na afloop van de reductie filtreert men de onoplosbare stoffen af onder toepassing van een Celite (Handelsmerk) filterhulpmiddel. Men wast de onoplosbare stoffen driemaal, elke keer met 10 ml fosfaatbuffer. Men wast het verkregen filtraat driemaal, elke keer met
 30 20 ml ethylacetaat, en concentreert de waterlaag tot 15 ml. Men brengt het concentraat op een HP-20AG chromatografiekolom (inhoud 200 ml) en, nadat genoeg met water is gewassen, elueert men met een 2%'s vol/vol waterige acetonoplossing. De frakties met een positieve ninhydrinreactie verzamelt men en concentreert men ter vorming van 104 mg. (opbrengst 40,1%)
 35 van de gewenste azabicyclohepteenverbinding (formule 64).

N.M.R. Spectrum (D_2O) δ ppm:

- 1,28 (3H, singulet, Me_2C)
 en
 1,32 (3H, singulet, Me_2C);

8101039

2,53-4,35 (10H, multiplet).

Ultraviolet absorptiespectrum (H_2O) λ_{max} : 275 nm.

Voorbeeld V

(5R, 6S)-3-[-2-amino-1-(R)-methylethyl]thiomethyl-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-
5 7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-een-2-carbonzuur (verbinding no. 23)

De bereiding van deze verbinding is weergegeven in reactieschema 6 van het formuleblad waarin SiT een tert.butyldimethylsilylgroep voorstelt.

(a) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-4-isomethyl-
10 carbonylmethyl-azetidin-2-on (formule 66)

Aan een suspensie van 6,57 g zilverchromaat en 9,0 g van een 4A moleculaire zeef in 90 ml methyleenchloride voegt men 6,97 g jodium en 0,25 ml pyridine bij 0°C toe en roert het mengsel 10 minuten. Men voegt druppelsgewijze gedurende 5 minuten aan de met ijs gekoelde suspensie
15 een oplossing van 1,62 g (3S,4R)-4-allyl-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on (65), in 10 ml methyleenchloride toe, en roert het mengsel 60 minuten bij 0°C. Daarna verwijderd men het koelbad en roert het reactiemengsel 2 uren bij kamertemperatuur. Men filtreert het verkregen donkerbruine mengsel door een kussen van een Celite (Handels-
20 merk) filterhulpmiddel. Men wast het filtraat met een 5% 's gew/gew. waterige oplossing van natriumthiosulfaat en een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride, en droogt boven natriumsulfaat. Het na concentratie verkregen ruwe produkt zuivert men door snelle silicagel-kolomchromatografie en elueert met een 3:2 volumemengsel van cyclohexaan
25 en ethylacetaat onder vorming van 1,78 g (opbrengst 71,9%) van de gewenste 2-ketoverbinding (formule 66) in de vorm van een olie.

Infrarood absorptiespectrum ($CHCl_3$), cm^{-1} :

1760 (β -lactam), 1710 (keton).

N.M.R. Spectrum ($CDCl_3$) δ ppm:

30 0,08 (6H, singulet, $CH_3-Si-CH_3$);
0,90 (9H, singulet, tert.Bu);
1,25 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, $CH_3-CH-OSi$);
2,67-3,48 (3H, multiplet);
3,68-4,38 (2H, multiplet);
35 3,83 (2H, singulet, $COCH_2I$);
6,53 (1H, brede singulet, NH).

(b) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl]thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (formule 67)

Aan een oplossing van 4,21 g [1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoethyl]mercaptan in 16 ml tetrahydrofuran en 32 ml methanol voegt men achtereenvolgens 1,31 g vast natriumbicarbonaat en een oplossing van 2,65 g zilvernitraat in 130 ml methanol onder koelen met ijswater toe, en roert het mengsel daarna 5 minuten. Aan de verkregen suspensie voegt men een oplossing van 3,20 g van de 2-ketoverbinding (formule 66) in 32 ml methanol bij 0°C toe. Daarna roert men het reactiemengsel 16 uren op een oliebad (bij 40°C). Men verdunt het verkregen mengsel met ethylacetaat en filtreert door een kussen van een Celite (Handelsmerk) filterhulpmiddel. Men wast het filtraat tweemaal met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat.

15 Het na concentratie verkregen ruwe produkt zuivert men door snelle silica-gelkolomchromatografie en elueert met een 1:2 volumemengsel van cyclohexaan en ethylacetaat onder vorming van 2,90 g (opbrengst 67,3%) van het gewenste azetidin-2-on (formule 67) in de vorm van een olie.

Infrarood absorptiespectrum (CHCl₃) cm⁻¹:

20 1760 (β-lactam), 17,25 (ester).

N.M.R. Spectrum (CDCl₃) δ ppm:

0,05 (6H, singulet, CH₃-Si-CH₃);
 0,83 (9H, singulet, tert.Bu);
 1,22 (3H, doublet, J=6,0 Hz, CH₃-CH-OSi);
 25 1,27 (3H, doublet, J=6,0 Hz, CH₃-CH-S);
 2,60-3,43 (6H, multiplet);
 3,33 (2H, brede singulet, -CO-CH₂-S-);
 3,77-4,38 (2H, multiplet);
 5,16 (2H, singulet, benzyl CH₂);
 30 5,57 (1H, triplet, CH₂NH);
 6,47 (1H, singulet, azetidin NH);
 7,45 (2H, doublet, J=9,0 Hz, -C₆H₄-NO₂);
 8,17 (2H, doublet, J=9,0 Hz, -C₆H₄-NO₂).

(c) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-4-[1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl]thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (68)

Men kookt een oplossing van 2,37 g p-nitrobenzylglyoxylaathydraat

in 700 ml benzeen onder terugvloeiakoeling in een vat voorzien van een dehydratatie-inrichting (Dien Stark inrichting) en concentreert tot een benzeenvolume van ongeveer 500 ml. Men voegt een oplossing van 2,89 g van het azetidin-2-on (formule 67) in 20 ml tetrahydrofuran toe en kookt
5 het mengsel 7 uren onder terugvloeiakoeling. Men destilleert het oplosmiddel onder verminderde druk af en onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie door silicagel en elueert met een 3:2 volumemengsel van cyclohexaan en ethylacetaat onder vorming van 3,88 g (opbrengst 97,5%) van het gewenste hydroxyazetidin-2-on (formule 68).

10 Infrarood absorptiespectrum (CHCl_3) cm^{-1} :

1770 (β -lactam), 1730 (ester).

(d) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyl dimethylsilyloxyethyl]-4-(1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxy carbonylaminoethyl)thiomethyl carbonylmethyl)-1-(1-p-nitrobenzyloxy carbonyl-1-trifenyfosforanylideemethyl)-azetidin-2-on (69)

15 Men koelt een oplossing van 3,87 g hydroxyazetidin-2-on (formule 68) in 100 ml droog tetrahydrofuran tot -24°C af onder een argonatmosfeer, Men voegt achtereenvolgens 1,8 ml 2,6-lutidine en 1,1 ml thionylchloride aan de oplossing toe en roert het mengsel daarna 20 minuten bij dezelfde
20 temperatuur en 20 minuten bij kamertemperatuur. Men verdunt het reactiemengsel met benzeen en filtreert door een kussen van een Celite (Handelsmerk) filterhulpmiddel. Het filtraat dampst men in tot droog bij kamertemperatuur onder verminderde druk. Men voegt aan het verkregen residu 100 ml droog tetrahydrofuran, 2,67 g trifenyloafine en 1,20 ml 2,6-lu-
25 tidine toe en roert het mengsel 5 uren bij een badtemperatuur van 40°C . Men verdunt het reactiemengsel met 500 ml ethylacetaat, wast met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Men dampst het oplosmiddel af onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder
30 toepassing van silicagel en elueert met een 4:1 volumemengsel van benzeen en aceton en verkrijgt 2,75 g (opbrengst 53,9%) van de gewenste fosforanylideenazetidinon (formule 69) in de vorm van een amorf poeder.

Infrarood absorptiespectrum (CHCl_3) cm^{-1} :

1735 (β -lactam, ester).

35 (e) (3S,4R)-3-[1-(R)-hydroxyethyl]-4-[1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxy carbonylaminoethyl]thiomethyl carbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxy carbonyl-1-trifenyfosforanylideemethyl)-azetidin-2-on (70)

Aan een oplossing van 2,71 g van de ylideverbinding (formule 69) in 270 ml methanol voegt men 108 ml 10%'s zoutzuur onder koelen met ijswater toe. Daarna verwijdert men het koelbad en roert het reactiemengsel 2 uren bij kamertemperatuur. Men giet het reactiemengsel druppelsgewijze
5 uit in een mengsel van 50 g natriumbicarbonaat, 500 ml water en 500 ml ethylacetaat, onder koelen met ijswater, en verzadigt het mengsel daarna met natriumchloride. Men scheidt de waterlaag en extraheert met meer ethylacetaat. De gecombineerde organische fasen wast men met een waterige oplossing van natriumbicarbonaat en een verzadigde waterige oplossing van
10 natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Het na concentratie verkregen ruwe produkt zuivert men door snelle silicagel kolomchromatografie en elueert met een 1:1 volumemengsel van cyclohexaan en aceton, en verkrijgt 2,16 g (opbrengst 89,8%) van de verbinding met formule 70 in de vorm van een amorf poeder.

15 Infrarood absorptiespectrum (CHCl_3) cm^{-1} :

1735 (β -lactam, ester).

(f) p-nitrobenzylester van (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3-[1-(R)-methyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl]thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-een-2-carbonzuur (71)

20 Men kookt 700 ml benzeen onder terugvloei-koeling in een vat voorzien van een dehydratatie-inrichting (Dien Stark inrichting) en concentreert tot ongeveer 500 ml. Men voegt een katalytische hoeveelheid hydrochinon en 2,14 g van het fosforanyliden-azetidin-2-on (formule 70) toe aan het concentraat en kookt het mengsel daarna 3 uren onder terugvloei-
25 koeling in een argonatmosfeer. Men destilleert benzeen van het reactiemengsel bij kamertemperatuur onder verminderde druk af en onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van silicagel en elueert met een 2:1 volumemengsel van benzeen en aceton en verkrijgt 1,23 g (opbrengst 83,4%) van het gewenste azabicyclohepteen
30 (formule 71).

Infrarood absorptiespectrum (CHCl_3) cm^{-1} :

1790 (β -lactam), 1730 (ester).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

1,23 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz $\text{CH}_3\text{-CH-Si}$);
35 1,33 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-S-}$);
2,58-3,43 (7H, multiplet);
3,75 (2H, brede singulet, $\text{CH}_2\text{-S}$);

- 3,88-4,40 (2H, multiplet);
 5,13 (2H, singulet, $-\text{NHCOOCH}_2-$);
 5,12 en 5,43 (2H, AB-kwartet, $J=14,0$ Hz, $-\text{COOCH}_2-$);
 7,43 (2H, doublet, $J=8,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
 5 7,57 (2H, doublet, $J=8,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
 8,18 (4H, doublet, $J=8,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \times 2$).
 (g) (5R,6S)-3-[2-amino-1-(R)-methylethyl]-thiomethyl-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (72)

Men voegt een oplossing van 502 mg van de azabicyclohepteenver-
 10 binding (formule 71) in 35 ml droog tetrahydrofuran toe aan 1,5 g 10%'s
 palladium op kool, en voegt daarna 35 ml van een fosfaatbufferoplossing
 (pH 7,0) aan het mengsel toe. Daarna hydrogeneert men het verkregen mengsel
 30 minuten onder een waterstofdruk van 2,7 atm. bij een temperatuur van
 10°C. Men filtreert de palladium op kool uit het reactiemengsel af en wast
 15 het filtraat met diëthylether in een scheidtrechter. Men concentreert
 de oplossing bij 10°C onder verminderde druk tot de helft van zijn oor-
 spronkelijke volume en onderwerpt het verkregen concentraat aan HP-20AG
 chromatografie en elueert met een 2%'s vol./vol. waterige acetonoplossing
 en verkrijgt 76,9 mg (opbrengst 31,3%) van het gewenste carbonzuur
 20 (formule 72),

Verbinding no. 23.

Infrarood absorptiespectrum (KBr plaatje cm^{-1}) :

1755.

Ultraviolet absorptiespectrum (H_2O) λ_{max} :

25 274 mg ($\epsilon=7028$)

N.M.R. Spectrum (D_2O) δ ppm:

- 1,33 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{Si}$);
 1,37 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_3-\text{CH}-\text{S}$);
 2,95-3,53 (6H, multiplet);
 30 3,53 (2H, brede singulet, $\text{CH}_2-\text{S}-$);
 4,00-4,47 (2H, multiplet, 6-CH en $\text{S}-\text{CH}-\text{CH}_2$).

Voorbeeld VI

- (5R,6S)-3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-aza-
bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (verbinding no. 10) en
 35 (5R,6S)-3-(2-formimidoylaminoethylthiomethyl)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-
oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (verbinding no. 11)

De bereiding van deze verbindingen is schematisch weergegeven in

reactieschema 7 van het formuleblad.

- (a) (3S,4R)-4-(3-broom-2-hydroxypropyl)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on (formule 73)

Aan een oplossing van 3,01 g (3S,4R)-4-allyl-3-[1-(R)-tert.butyl-
5 dimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on (formule 65) in 60 ml dimethylsulfo-
xyde voegt men, gedurende een periode van 10 minuten, 3,19 g N-broom-
succinimide en 0,53 ml water, onder koelen op een ijswaterbad, toe, en
roert het verkregen mengsel daarna 2 uren bij kamertemperatuur. Daarna ver-
dunt men het reactiemengsel met ethylacetaat, wast achtereenvolgens met
10 water, een waterige oplossing van natriumbisulfiet, water en een waterige
oplossing van natriumchloride, en droogt boven natriumsulfaat. Men destil-
leert het oplosmiddel af onder verminderde druk en onderwerpt het ver-
kregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van
silicagel en elueert met een 1:1 volumemengsel van cyclohexaan en ethyl-
15 acetaat, en verkrijgt 1,85 g (opbrengst 45,2%) van de gewenste broomhydrin-
verbinding (formule 73). Dit produkt is een diastereomeer mengsel door
de gevormde hydroxygroep, en de verbinding is zonder scheiding van de
isomeren aan de volgende reactie onderworpen.

- (b) (3S,4R)-4-broom^mmethylcarbonylmethyl-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on (formule 74)

Men lost 1,85 g van de broomhydrinverbinding (formule 73) op in
200 ml watervrij methyleenchloride. Aan de verkregen oplossing voegt men
7,61 g pyridiniumchlorochromaat toe en roert het mengsel daarna 1 nacht
bij kamertemperatuur. Na afloop van de reactie verdunt men het reactie-
25 mengsel met ethylacetaat en filtreert door een kussen van een Celite (Han-
delsmerk) filterhulpmiddel om de onoplosbare stoffen te verwijderen.
Men wast de verkregen organische laag vijfmaal met water en droogt daarna
boven natriumsulfaat. Men destilleert het oplosmiddel af onder verminderde
druk en zuivert het verkregen residu door silicagelchromatografie en
30 elueert met een 1:1 volumemengsel van cyclohexaan en ethylacetaat, ter
vorming van 1,44 g (opbrengst 77,2%) van de gewenste 2-ketonverbinding
(formule 74) in de vorm van een olie.

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 0,07 (6H, singulet, $\text{CH}_3\text{-SiCH}_3$);
35 0,87 (9H, singulet, tert.Bu);
1,20 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-OSi}$);
2,77-3,22 (3H, multiplet);

3,63-4,45 (2H, multiplet);

3,97 (2H, singulet, COCH_2Br);

6,32 (1H, brede singulet, NH).

(b') (3S,4R)-4-broom^mmethylcarbonylmethyl-3-[1-(R)-tert.butylldimethyl-
5 silyloxyethyl]-azetidin-2-on (formule 74)

Aan een suspensie van 1,10 g zilverchromaat en 1,5 g van een
4A moleculaire zeef in 10 ml methyleenchloride voegt men 0,46 ml broom
en 0,04 ml pyridine bij 0°C toe en roert het mengsel 10 minuten. Daarna
voegt men druppelsgewijze in 5 minuten een oplossing van 274 mg
10 (3S,4R)-4-allyl-3-[1-(R)-tert.butylldimethylsilyloxyethyl]-azetidin-2-on
(formule 65) in 5 ml methyleenchloride toe, onder koelen met ijs. Daar-
na roert men het mengsel 1 uur bij 0°C. Daarna verwijdert men het koel-
bad en roert het reactiemengsel 2 uren bij kamertemperatuur.

Men filtreert het verkregen donkerbruine mengsel door een kussen
15 van een Celite (Handelsmerk) filterhulpmiddel. Men wast het filtraat met
een 5% 's gew./gew. waterige oplossing van natriumthiosulfaat en een ver-
zadigde waterige oplossing van natriumchloride, en droogt boven natrium-
sulfaat. Het na concentratie verkregen ruwe produkt zuivert men door snel-
le silicagelkolomchromatografie en elueert met een 1:1 volumemengsel van
20 cyclohexaan en ethylacetaat onder vorming van 147 mg (opbrengst 39,8%)
van de gewenste 2-ketoverbinding (formule 74) in de vorm van een olie met
dezelfde eigenschappen als het produkt van trap (b).

(c) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butylldimethylsilyloxyethyl]-4-(2-p-nitro-
25 benzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-
on (formule 75)

Men voegt 0,536 g 2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)ethylmercaptan
toe aan een mengsel van 0,635 g broommethylazetidin-2-on (formule 74)
en 20 ml droog tetrahydrofuran. Men koelt het mengsel tot -78°C af en
voegt een oplossing van 1,18 ml n-butyllithium in n-hexaan toe. Men roert
30 het mengsel 1,5 uren bij die temperatuur en voegt 0,22 ml azijnzuur aan
het reactiemengsel toe. Daarna verdunt men het mengsel met 380 ml ethyl-
acetaat en wast achtereenvolgens met water en een waterige oplossing van
natriumchloride en droogt daarna boven natriumsulfaat. Men destilleert
het oplosmiddel onder verminderde druk af en onderwerpt het verkregen
35 olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van sili-
cagel en elueert met een 1:4 volumemengsel van benzeen en ethylacetaat,
ter vorming van 0,718 g (opbrengst 76,3%) van de gewenste azetidin-2-on
(formule 75).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

- 0,10 (6H, singulet, CH_3SiCH_3);
- 0,83 (9H, singulet, tert.Bu);
- 1,16 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH-OSi}$);
- 5 2,58 (2H, triplet, $J=5,0$ Hz, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2$);
- 2,8-3,0 (2H, multiplet, $\text{CH}_2\text{-CO-}$ H_2S);
- 3,15 (2H, singulet, COCH_2S);
- 3,6-4,3 (1H, multiplet, 4-CH);
- 5,10 (2H, singulet, benzyl CH_2);
- 10 5,52 (1H, triplet, $J=7,0$ Hz, CH_2NH);
- 6,56 (1H, brede singulet, azetidin NH);
- 7,56 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$);
- 8,22 (2H, doublet, $J=9,0$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2$).
- (c') (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2-p-nitro-
- 15 benzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-
on (formule 75)

Aan een oplossing van 523 mg (2,042 mmol) 2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)ethylmercaptan in 2 ml tetrahydrofuran en 4 ml methanol voegt men achtereenvolgens 172 mg (2,042 mmol) vast natriumbicarbonaat

20 en een oplossing van 347 mg (2,042 mmol) zilvernitraat in 16 ml methanol onder koelen met ijswater toe. Aan de verkregen suspensie voegt men een oplossing van 420 mg (1,021 mmol) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-4-joodmethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (formule 66) in 4 ml methanol toe. Men roert het reactiemengsel 16 uren op een oliebad

25 (badtemperatuur 35° tot 45°C). Daarna verdunt men het mengsel met ethylacetaat en filtreert door een Celite (Handelsmerk) filterhulpmiddel, Men wast het filtraat éénmaal met water en éénmaal met een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride, en droogt boven natriumsulfaat. Daarna dampst men het oplosmiddel af ter vorming van een olie (530 mg).

30 Deze ruwe stof onderwerpt men aan chromatografie op silicagel (15 g) ter vorming van 397 mg (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (formule 75) in de vorm van een olie met dezelfde eigenschappen als het produkt van trap (c).

- (d) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-1-(1-hydroxy-1-p-nitrobenzyloxycarbonylmethyl)-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-azetidin-2-on (formule 76)

Men kookt een oplossing van 0,604 g p-nitrobenzylglyoxylaathydraat
5 in 300 ml benzeen onder terugvloei koeling in een vat voorzien van een
dehydratatie-inrichting (Dien Stark inrichting) en concentreert tot een
benzeenvolume van ongeveer 12 ml. Men voegt een oplossing van 0,718 g
azetidin-2-on (formule 75) in 2 ml benzeen toe en kookt het mengsel daar-
na 6 uren onder terugvloei koeling. Men destilleert het oplosmiddel af
10 onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen olieachtige residu
aan snelle chromatografie en elueert met een 1:1:2 volumemengsel van
n-hexaan, aceton en ethylacetaat, en verkrijgt 0,62g (opbrengst 66,2%) van
het gewenste hydroxyazetidin-2-on (formule 76).

- (e) (3S,4R)-3-[1-(R)-tert.butyldimethylsilyloxyethyl]-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-trifenyfosforanyliden)methyl-azetidin-2-on (formule 77)
- 15

Men koelt een oplossing van 0,05 g van het hydroxyazetidin-2-on
(formule 76) in 3 ml droog tetrahydrofuran in een argonatmosfeer tot
20 -24°C af. Men voegt achtereenvolgens 0,0214 g 2,6-lutidine en 0,0238 g
thionylchloride aan de bovenstaande oplossing toe en roert het verkregen
mengsel 20 minuten bij deze temperatuur en daarna 20 minuten bij kamer-
temperatuur. Men verdunt het reactiemengsel met benzeen en filtreert door
een kussen van een Celite (Handelsmerk) filterhulpmiddel. Men dampet het
25 filtraat in tot droog bij kamertemperatuur onder verminderde druk. Aan
het verkregen residu voegt men 2 ml droog tetrahydrofuran, 34,9 mg tri-
fenylfosfine en 14,3 mg 2,6-lutidine toe, waarna men het mengsel 5 uren
roert bij een badtemperatuur van 55°C. Men verdunt het reactiemengsel
met 30 ml ethylacetaat, wast met een verzadigde waterige oplossing van
30 natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Men dampet het oplosmiddel
af onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen olieachtige residu
aan snelle chromatografie onder toepassing van silicagel en elueert met
een 4:1 volumemengsel van benzeen en aceton, ter vorming van 25 mg
(opbrengst 37,7%) van het gewenste fosforanylidenazetidinon (formule 77)
35 als een amorf poeder.

(f) (3S,4R)-3-[1-(R)-hydroxyethyl]-4-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethylcarbonylmethyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylfosforanylideenmethyl)-azetidin-2-on (formule 78)

Aan een oplossing van 24 mg van de ylide-verbinding (formule 77) in 3 ml methanol voegt men, onder koelen in een bad met ijswater, 1 ml 10% 's zoutzuur toe. Daarna verwijdt men het koelbad en roert het reactiemengsel 40 minuten bij kamertemperatuur. Daarna giet men het reactiemengsel druppelsgewijze uit in een waterig mengsel van 1 g natriumbicarbonaat, 10 ml water en 10 ml ethylacetaat, en verzadigt het mengsel daarna met natriumchloride. Men scheidt de waterlaag af en extraheert met meer ethylacetaat. De gecombineerde organische fasen wast men met natriumbicarbonaat en verzadigde waterige natriumchloride en droogt boven natriumsulfaat. Het na concentratie verkregen ruwe produkt zuivert men met snelle silicagelkolomchromatografie en elueert met een 1:1 volumemengsel van cyclohexaan en aceton, ter vorming van 16 mg (opbrengst 75,5%) van de gewenste hydroxyverbinding (formule 78) in de vorm van een amorf poeder.

(g) p-nitrobenzylester van (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-ene-2-carbonzuur (formule 79)

Men kookt 150 ml benzeen onder terugvloeiakoeling in een vat voorzien van een dehydratatie-inrichting (Dien Stark inrichting) en concentreert tot ongeveer 100 ml. Men voegt aan het concentraat een katalytische hoeveelheid hydrochinon en 170 mg fosforanylideen-azetidin-2-on (formule 78) toe en kookt het mengsel daarna 3 uren onder terugvloeiakoeling in een argonatmosfeer. Men destilleert het benzeen uit het reactiemengsel af bij kamertemperatuur onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen olieachtige residu aan snelle chromatografie onder toepassing van silicagel en elueert met een 7:3 volumemengsel van benzeen en aceton, en verkrijgt 90 mg (opbrengst 78%) van het gewenste azabicyclohepteen (formule 79).

N.M.R. Spectrum (CDCl_3) δ ppm:

1,35 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz, CH_3CHO);
2,60 (2H, triplet, $J=6,5$ Hz, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$);
2,9-3,4 (6H, multiplet);
3,6-3,8 (2H, multiplet);
4,0-4,4 (2H, multiplet);

5,18 (2H, singulet, NHCOCCH_2);
 5,15 en 5,48 (2H, AB-kwartet, $J=14,0$ Hz, C-COCCH_2);
 7,60 (4H, doublet, $J=8,5$ Hz, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$);
 8,18 (4H, doublet, $J=8,5$, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \times 2$).

- 5 (h) (5R,6S)-3-(2-aminoëthylthiomethyl)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-een-2-carbonzuur (formule 53)

Men voegt een oplossing van 935 mg van de azabicyclohepteen-verbinding (formule 79) in 62 ml droog tetrahydrofuran toe aan 2,8 g 10% 's palladium op kool, en daarna voegt men 62 ml van een fosfaatbufferoplossing (pH 7,0) aan het mengsel toe. Daarna hydrogeneert men het verkregen mengsel 30 minuten bij een temperatuur van 10°C onder een waterstofdruk van 2,7 atm. Men filtreert de palladium op kool uit het reactiemengsel af en wast het filtraat met diëthylether in een scheidtrechter. Men concentreert de waterige oplossing tot de helft van zijn oorspronkelijke volume bij 10°C onder verminderde druk en onderwerpt het verkregen concentraat aan HP-20AG chromatografie en elueert met een 2% 's vol./vol. waterige acetonoplossing onder vorming van 201 mg (opbrengst 45,1%) van het gewenste carbonzuur (formule 53), Verbinding no. 10.

N.M.R. Spectrum (D_2O) δ ppm:

- 20 1,28 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz, CH_3CHO);
 2,5-4,4 (11H, multiplet).

- (i) (5R,6S)-3-(2-formimidoylaminoëthylthiomethyl)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-een-carbonzuur (formule 80)

Men brengt een oplossing van 40 mg (5R,6S)-3-(2-aminoëthylthiomethyl)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-een-2-carbonzuur in 15 ml van een fosfaatbuffer (pH 7,0; 0,1N) op pH 8,5 door bij 0°C een 2N waterige oplossing van natriumhydroxyde toe te voegen. Aan deze oplossing voegt men, terwijl de pH van het mengsel op 8,5 wordt gehouden, 220 mg methylformimidaathydrochloride toe en blijft 10 minuten roeren bij 0°C . Men chromatografeert de oplossing op HP-20AG (hoog poreus adsorptiemiddel) (vochtig 40 ml) en droogt de met 2% vol./vol. aceton/water geëluëerde fraktie uit bevroren toestand onder vorming van 12 mg (5R,6S)-3-(2-formimidoylaminoëthylthiomethyl)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-een-2-carbonzuur, Verbinding no. 11.

35 N.M.R. Spectrum (D_2O) δ ppm:

1,28 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 2,5-4,4 (11H);
 7,81 (1H, singulet).

8101039

Voorbeeld VII

(a) p-nitrobenzylester van (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethylsulfinylmethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur.

5 Men voegt een oplossing van 22 mg m-chloorperbenzoëzuur in 2 ml methyleenchloride druppelsgewijze toe aan 60 mg van de p-nitrobenzylester van (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur (formule 28), bereid zoals beschreven in trap (g) van voorbeeld VI, in
10 3 ml methyleenchloride, onder koelen met ijswater. Na afloop van de toevoeging roert men het reactiemengsel 30 minuten bij 0 tot 5°C. Men verdunt het verkregen mengsel, dat neergeslagen materiaal bevat, met 100 ml ethylacetaat en wast de oplossing daarna achtereenvolgens met een 5% gew./vol. waterige oplossing van natriumbisulfiet (eenmaal), een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat (tweemaal) en een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride (driemaal). Daarna droogt men de oplossing boven natriumsulfaat, waarna men de oplosmiddelen verdamppt onder verminderde druk bij kamertemperatuur onder vorming van een
15 vaste stof. Deze vaste stof lost men op in dimethylsulfoxyde en herprecipiteert daarna door benzeen toe te voegen, onder vorming van 55 mg van de in de aanhef genoemde verbinding in de vorm van een amorf poeder.

N.M.R. Spectrum (hexagedeutereerd dimethylsulfoxyde) δ ppm:

1,17 (3H, doublet, J=6,0 Hz);
25 2,65-4,50 (11H, multiplet);
3,52 (2H en spoor water in gedeutereerd methylsulfoxyde);
5,18 (2H, singulet);
5,35 en 5,50 (2H, AB-kwartet, J=15,0 Hz);
7,49-8,45 (8H, multiplet).

30 (b) (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyethyl]-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethylsulfinylmethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carbonzuur.

Onder toepassing van de werkwijze beschreven in trap (h) van voorbeeld VI, bereid men de in de aanhef genoemde verbinding uit het produkt
35 van trap (a) van dit voorbeeld.

N.M.R. Spectrum (D₂O) δ ppm:

1,29 (3H, doublet, J=6,0 Hz);
2,5-4,6 (11H, multiplet).

Voorbeeld VIII

(a) p-nitrobenzylester van (5R,6S)-6-(1-(R)-hydroxyethyl)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethylsulfonylmethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-een-2-carbonzuur

5 Men voegt een oplossing van 44 mg m-chloorperbenzoëzuur in 3 ml methyleenchloride druppelsgewijze toe aan 60 mg van de p-nitrobenzylester van (5R,6S)-6-(1-(R)-hydroxyethyl)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethyl)thiomethyl-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-een-2-carbonzuur (formule 28), bereid zoals beschreven in trap (g) van voorbeeld VI, onder

10 koelen met ijswater. Daarna roert men het reactiemengsel 3 uren bij 0 tot 5°C. Daar een gedeelte van de neerslagen die tijdens deze reactie ontstaan de aanwezigheid van zowel sulfoxyde als **sulfon** tonen voegt men nogmaals 30 ml methyleenchloride toe en blijft 15 uren roeren bij 0 tot 5°C. Daarna verdunt men het mengsel met 150 ml ethylacetaat en wast achtereenvolgens met een 10% 's gew./vol. waterige oplossing van natriumbisulfiet (eenmaal), een verzadigde waterige oplossing van natriumbicarbonaat (tweemaal) en een verzadigde waterige oplossing van natriumchloride (driemaal). Nadat de verkregen oplossing boven natriumsulfaat is gedroogd, verwijdert men de oplosmiddelen door verdampen onder verminderde druk bij kamertem-

20 peratuur onder vorming van een vaste stof. Deze ruwe stof lost men op in ethylacetaat en brengt op een korte kolom die is gepakt met 2 g silicagel. Men elueert de kolom met ethylacetaat en dampet het oplosmiddel af van de frakties met de gewenste verbinding onder vorming van 42 mg van de in de aanhef genoemde verbinding in de vorm van een poeder.

25 N.M.R. Spectrum (CDCl₃) δ ppm:

1,32 (3H, doublet, J=7,0 Hz);

2,30-4,85 (12H, multiplet);

5,20 (2H, singulet);

5,27 en 5,47 (2H, AB-kwartet, J=15,0 Hz);

30 ongeveer 5,6 (1H, brede singulet);

7,30-8,35 (8H, multiplet).

(b) (5R,6S)-6-(1-(R)-hydroxyethyl)-3-(2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoethylsulfonylmethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-een-2-carbonzuur

35 Onder toepassing van de werkwijze beschreven in trap (h) van voorbeeld VI, bereidt men de in de aanhef genoemde verbinding uit het produkt van trap (a) van dit voorbeeld.

N.M.R. Spectrum (D_2O) δ ppm:

1,30 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);

2,6-4,7 (11H, multiplet).

CONCLUSIES:

1. Als antibiotica geschikte verbindingen, met het
kenmerk, dat zij beantwoorden aan formule 1 van het formuleblad,
5 waarin:
 R^1 een waterstofatoom, een alkylgroep of een alkylgroep
met één of meer hydroxy-, lagere alkoxy-, lagere alkanoyloxy-, amino-,
lagere alkylgesubstitueerde amino-, lagere alkanoylamino-, mercapto- of
lagere alkylthiosubstituenten,
10 X een oxygroep, een thiogroep, een sulfinylgroep of een
sulfonylgroep,
A een tweewaardige of driewaardige verzadigde alifatische
koolwaterstofgroep voorstelt,
p gelijk is aan 1 of 2,
15 R^2 een azido, nitro of cyanogroep of een groep met for-
mule 21, 22 of 20 (waarin:
 m en n gelijk of verschillend zijn en elk gelijk zijn
aan 0 of 1,
R een amidinogroep of een groep met formule R^4 ,
20 $-N(R^4)_2$ of $-YR^4$,
B een groep met formule 23 of 24,
D een groep met formule 23, 24 of $-Y-$ (mits, wanneer m
en n , beiden gelijk zijn aan 1, de groepen weergegeven door B en D ver-
schillend zijn),
25 R^4 een waterstofatoom of een alkylgroep en, indien twee
of meer groepen weergegeven door R^4 aanwezig zijn, zij gelijk of verschil-
lend zijn, en
Y een zuurstofatoom of een zwavelatoom voorstelt), en
 R^3 een carboxygroep of een beschermde carboxygroep voor-
30 stelt die onder fysiologische omstandigheden kan worden omgezet in een car-
boxygroep,
en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.
2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het ken-
merk, dat R^2 een waterstofatoom, een aminogroep, een lagere alkyl-gesub-
35 stitueerde aminogroep, een hydrazinogroep, een lagere alkylgesubstitueerde
hydrazinogroep, een lagere alkanoylamino-groep, een lagere thioalkanoyl-
aminogroep, een ureidogroep, een thioureidogroep, een hydroxyaminogroep,
een lagere alkoxyaminogroep, een azidogroep, een nitrogroep, een hydroxy-
groep, een lagere alkoxygroep, een lagere alkanoyloxygroep, een carbamoyl-
40 oxygroep, een lagere alkylgesubstitueerde carbamoyloxygroep, een thiocar-

8101039

bamoyloxygroep, een lagere alkylgesubstitueerde thiocarbamoyloxygroep, een lagere alkoxycarbonyloxygroep, een lagere (alkylthio)carbonyloxygroep, een lagere alkylthio(thiocarbonyl)oxygroep, een aminooxygroep, een lagere alkylgesubstitueerde aminooxygroep, een mercaptogroep, een lagere alkylthiogroep, 5 een lagere alkanoylthiogroep, een (thioalkanoyl)thiogroep, een thiocarbamoylthiogroep, een lagere alkylgesubstitueerde thiocarbamoylthiogroep, een carbamoylthiogroep, een lagere alkylgesubstitueerde carbamoylthiogroep, een lagere alkoxy-(thiocarbonyl)thiogroep, een lagere alkylthio(thiocarbonyl)-thiogroep, een aminothiogroep, een lagere alkylgesubstitueerde aminothiogroep, 10 groep, een carboxygroep, een lagere alkoxycarbonylgroep, een cyanogroep, een thiocarboxygroep, een lagere (alkylthio)carbonylgroep, een carbamoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde carbamoylgroep, een carbazoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde carbazoylgroep, een guanidinocarbonylgroep, een thiocarbazoylgroep, of een lagere alkylgesubstitueerde thiocarbazoyl- 15 groep voorstelt.

3. Verbindingen volgens conclusie 1, m e t h e t k e n-
m e r k, dat R^1 een waterstofatoom, een lagere alkylgroep, of een gesub-
stitueerde lagere alkylgroep, waarin de substituent een hydroxygroep, een
lagere alkanoyloxygroep, een aminogroep, een lagere alkylgesubstitueerde
20 aminogroep of een lagere alkanoylaminogroep is,

X een oxygroep, een thiogroep, een sulfinylgroep of een
sulfonylgroep,

A een tweewaardige of driewaardige verzadigde alifatische
koolwaterstofgroep voorstelt,

25 p gelijk is aan 1 (wanneer A tweewaardig is) of 2 (wan-
neer A driewaardig is),

waarbij, wanneer p gelijk is aan 1, R^2 een waterstofatoom,
een aminogroep, een lagere alkylgesubstitueerde aminogroep, een hydrazino-
groep, een lagere alkylgesubstitueerde hydrazinogroep, een lagere alkanoyl-
30 aminogroep, een ureidogroep, een hydroxyaminogroep, een lagere alkoxyamino-
groep, een azidogroep, een nitrogroep, een hydroxygroep, een lagere alkoxy-
groep, een lagere alkanoyloxygroep, een carbamoyloxygroep, een lagere alkyl-
gesubstitueerde carbamoyloxygroep, een aminooxygroep, een lagere alkyl-
gesubstitueerde aminooxygroep, een aminothiogroep, een lagere alkylgesub-
35 stitueerde aminothiogroep, een carboxygroep, een lagere alkoxycarbonylgroep,
een cyanogroep, een thiocarboxygroep, een lagere alkylgesubstitueerde thio-
carbonylgroep, een carbamoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde carba-
moylgroep, een carbazoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde carbazoyl-
groep, een guanidinocarbonylgroep, of een groep met formule 21 of 22 van
40 het formuleblad (waarin de groepen weergegeven door R^4 gelijk of verschillend

en elk een waterstofatoom of een lagere alkylgroep kunnen zijn) voorstelt,
of

5 wanneer p gelijk is aan 2, een van de groepen weergegeven
door R^2 een aminogroep en de andere groep een carboxygroep, een lagere
alkoxycarbonylgroep, een carbamoylgroep, een lagere alkylgesubstitueerde
carbamoylgroep, een carbazoylgroep of een lagere alkyl-gesubstitueerde
carbazoylgroep met één of twee substituenten in de 3-plaats, en
 R^3 een carboxygroep, een lagere alkanoyloxymethoxycarbo-
nylgroep of een ftalidyloxycarbonylgroep voorstelt.

10 4. Verbindingen volgens conclusie 1, m e t h e t k e n-
m e r k, dat

R^1 een waterstofatoom, een hydroxymethylgroep, een 1-
hydroxyethylgroep of een 1-hydroxy-1-methylethylgroep,

 X een oxygroep, een thiogroep, een sulfinylgroep, of een
15 sulfonylgroep voorstelt,

 p gelijk is aan 1 of 2,

 A een verzadigde alifatische koolwaterstofgroep voorstelt
die, wanneer p gelijk is aan 1, tweewaardig is en 1 tot 4 koolstofatomen
bezit of, wanneer p gelijk is aan 2, driewaardig is en 2 tot 5 koolstof-
20 atomen bezit,

 waarbij, wanneer p gelijk is aan 1, R^2 een waterstofatoom,
een aminogroep, een hydrazinogroep, een ureidogroep, een azidogroep, een
nitrogroep, een carbamoylgroep, een carbazoylgroep, een guanidinocarbonyl-
groep, een formimidoylaminogroep of een acetimidoylaminogroep, of

25 wanneer p gelijk is aan 2, één van de groepen weergegeven
door R^2 een aminogroep en de andere groep een carboxygroep, een carbamoyl-
groep of een carbazoylgroep is, en

R^3 een carboxygroep, een pivaloyloxymethoxycarbonylgroep
of een ftalidyloxycarbonylgroep voorstelt.

30 5. Verbindingen volgens conclusie 1, m e t h e t k e n-
m e r k, dat zij:

 3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-
azabicyclo- $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-2-carbonzuur,

35 3-(2-formimidoylaminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-
7-oxo-1-azabicyclo- $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-2-carbonzuur,

 3-(2-amino-2-carboxyethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-
7-oxo-1-azabicyclo- $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-2-carbonzuur,

 3-(2-amino-2-methoxycarbonylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxy-
ethyl)-7-oxo-1-azabicyclo- $\sqrt{3.2.0}$ hept-2-een-2-carbonzuur,

40 3-(2-amino-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-

- 7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)thiomethyl-6-1-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur;
 3-(2-amino-2-carboxy-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxymethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-carbonzuur,
 3-(3-aminopropylthiomethyl)6-(1-hydroxyethyl)7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(3-formimidoylaminopropylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-aminoethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-formimidoylaminoethylsulfinylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-carboxyethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-carboxy-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)sulfinylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-aminoethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-carbonzuur,
 3-(2-formimidoylaminoethylsulfonylmethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-carboxyethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-carbamoyl-ethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-carboxy-1-methylethyl)sulfonylmethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/^{3.2.0}hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)sulfonylmethyl-

- 6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-aminoethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-formimidoylaminoethyloxymethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-
 5 7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-carboxyethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-
 7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-
 7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 10 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-carboxy-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 3-(2-amino-2-methoxycarbonyl-1-methylethyl)oxymethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 15 pivaloyloxymethylester van 3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 pivaloyloxymethylester van 3-(2-formimidoylaminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 20 pivaloyloxymethylester van 3-(2-amino-1-methylethyl)thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur,
 pivaloyloxymethylester van 3-(2-formimidoylamino-1-methylethyl)-thiomethyl-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur, en de zouten van deze zuren zijn.
- 25 6. 3-(2-amino-ethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur en farmaceutisch aanvaardbare zouten daarvan.

7- Verbindingen volgens één of meer der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat zij de (5R, 6S) of (5R, 6R) configuratie
 30 bezitten.

8. Werkwijze ter bereiding van verbindingen met formule 1 van het formuleblad, met de in de voorgaande conclusies vermelde betekenissen, met het kenmerk, dat deze omvat dat men:

(a) een fosforyldeverbinding met formule 2 (waarin: R¹ een
 35 waterstofatoom, een alkylgroep of een alkylgroep met één of meer hydroxy, beschermde hydroxy, alkoxy, beschermde amino, lagere alkylgesubstitueerde amino, beschermde mercapto of lagere alkylthiosubstituenten,

R^{2'} elk van de groepen weergegeven door R², anders

dan de groepen met formule 21 en formule 22, en waarbij elke reactieve
 40 amino, hydroxy, mercapto of carboxygroep is beschermd,

$R^{3'}$ een beschermde carboxygroep,
 R^5 een alkylgroep of een arylgroep voorstelt, en
X, A en p de in conclusie 1 vermelde betekenissen bezit-

ten)

verhit onder vorming van een verbinding met formule 3 (waarin $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X, A en p de eerdervermeldebetekenissen bezitten),

(b) indien nodig, van elke beschermde amino, hydroxy, mercapto of carboxygroep de beschermende groep verwijderd,

(c) desgewenst elke vrije aminogroep in R^2 omzet in een groep met formule 21 of 22, en

(d) wanneer de verkregen verbinding een carboxygroep bezit desgewenst de verbinding omzet in een zout ter vorming van een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan.

9. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat het verhitten in trap (a) wordt uitgevoerd in een oplosmiddel bij een temperatuur van 30 tot 200°C.

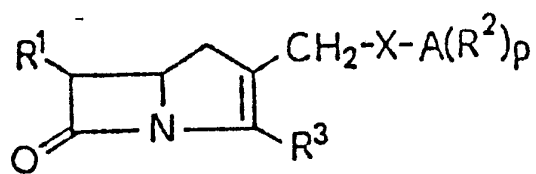
10. Werkwijze volgens conclusie 8 of 9, met het kenmerk, dat trap (a) wordt uitgevoerd onder een stroom inert gas.

11. Farmaceutische samenstelling omvattende een antibioticum en een farmaceutische aanvaardbare drager of verdunningsmiddel, met het kenmerk, dat het antibioticum een verbinding volgens conclusie 1-7 is.

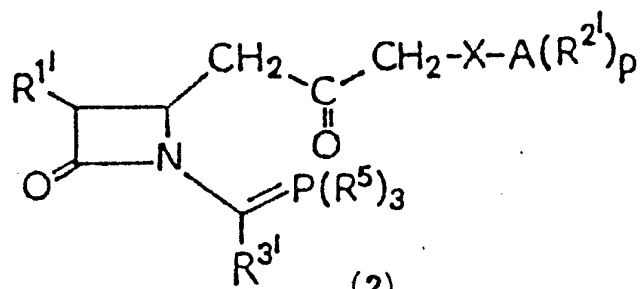
12. Samenstelling volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat het antibioticum 3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-(1-hydroxyethyl)-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan is.

13. Samenstelling volgens conclusie 11, met het kenmerk, dat het antibioticum (5R, 6S)-3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-/1-(R)-hydroxyethyl-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur, of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan is.

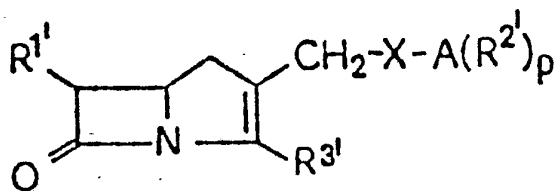
14. (5R, 6S)-3-(2-aminoethylthiomethyl)-6-/1-(R)-hydroxyethyl-7-oxo-1-azabicyclo/3.2.0/hept-2-een-2-carbonzuur.



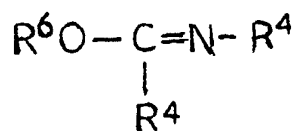
(1)



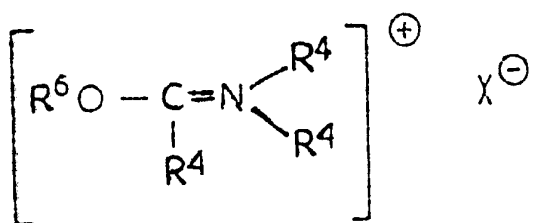
(2)



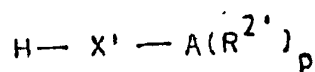
(3)



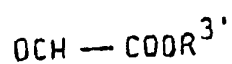
(4)



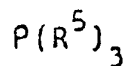
(5)



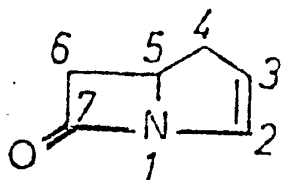
(14)



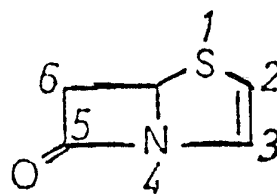
(15)



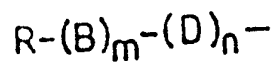
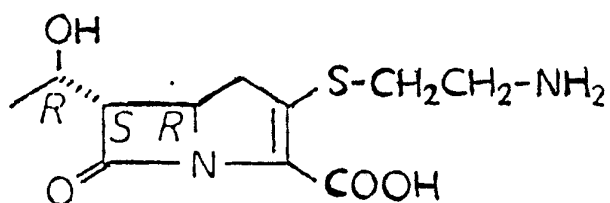
(16)



(17)

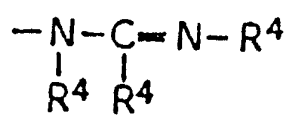


(18)

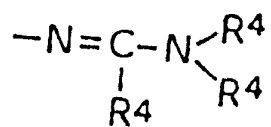


(20)

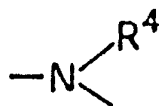
8101039



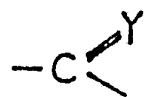
(21)



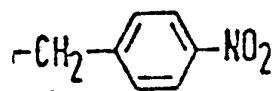
(22)



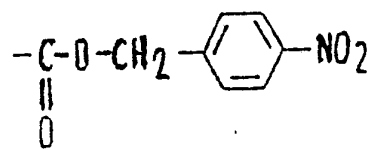
(23)



(24)

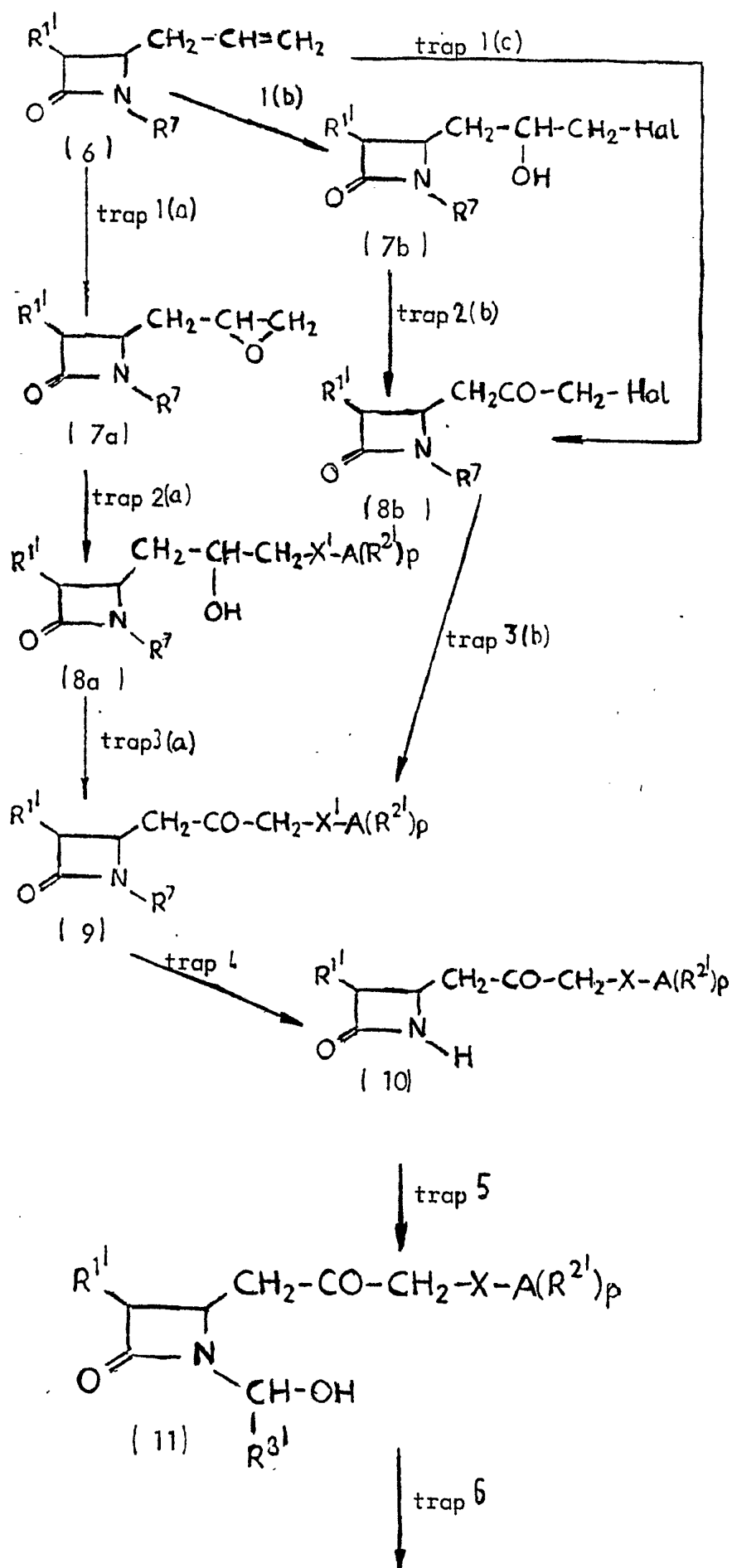


(35)



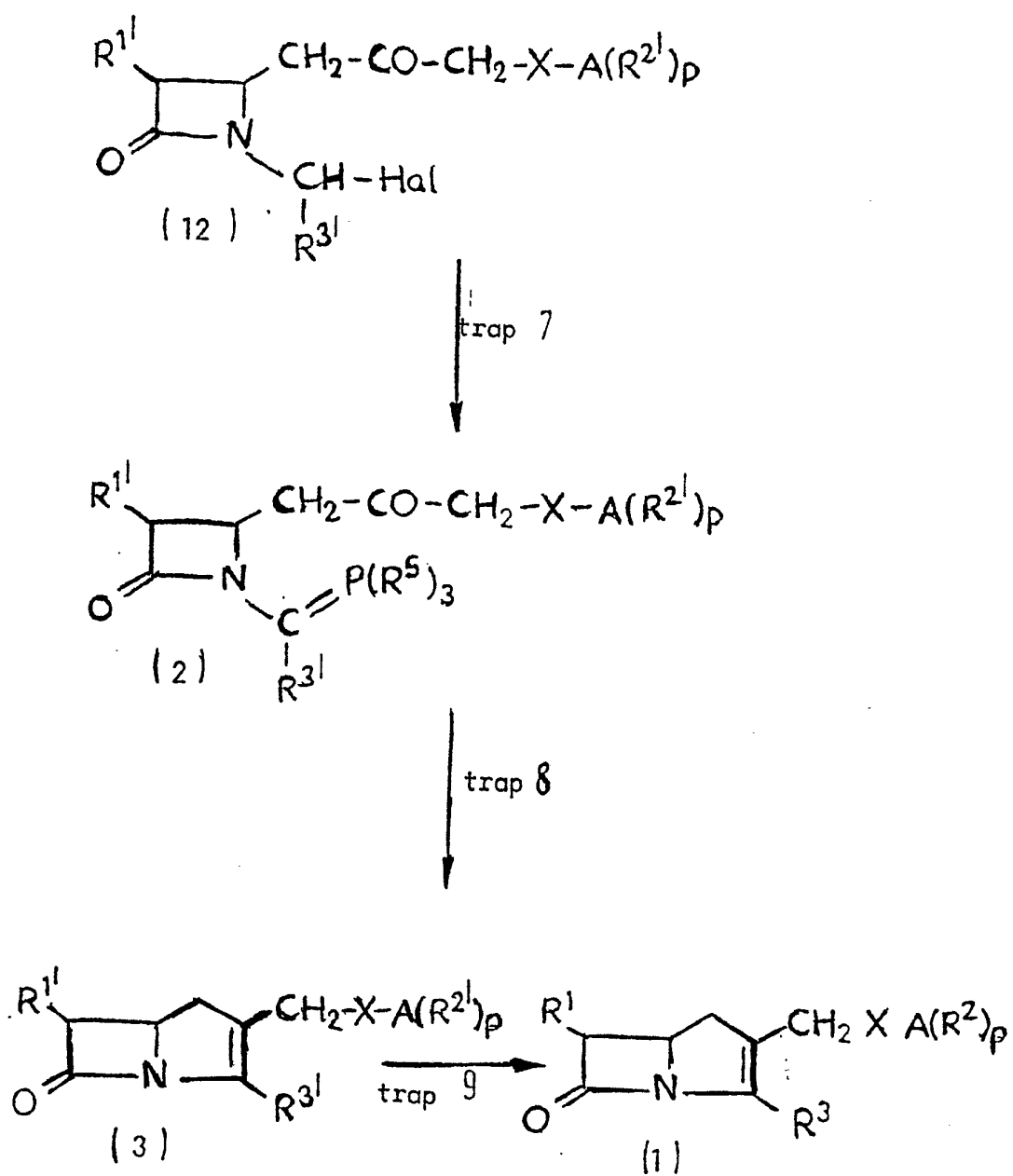
(54)

Reaktieschema 1:



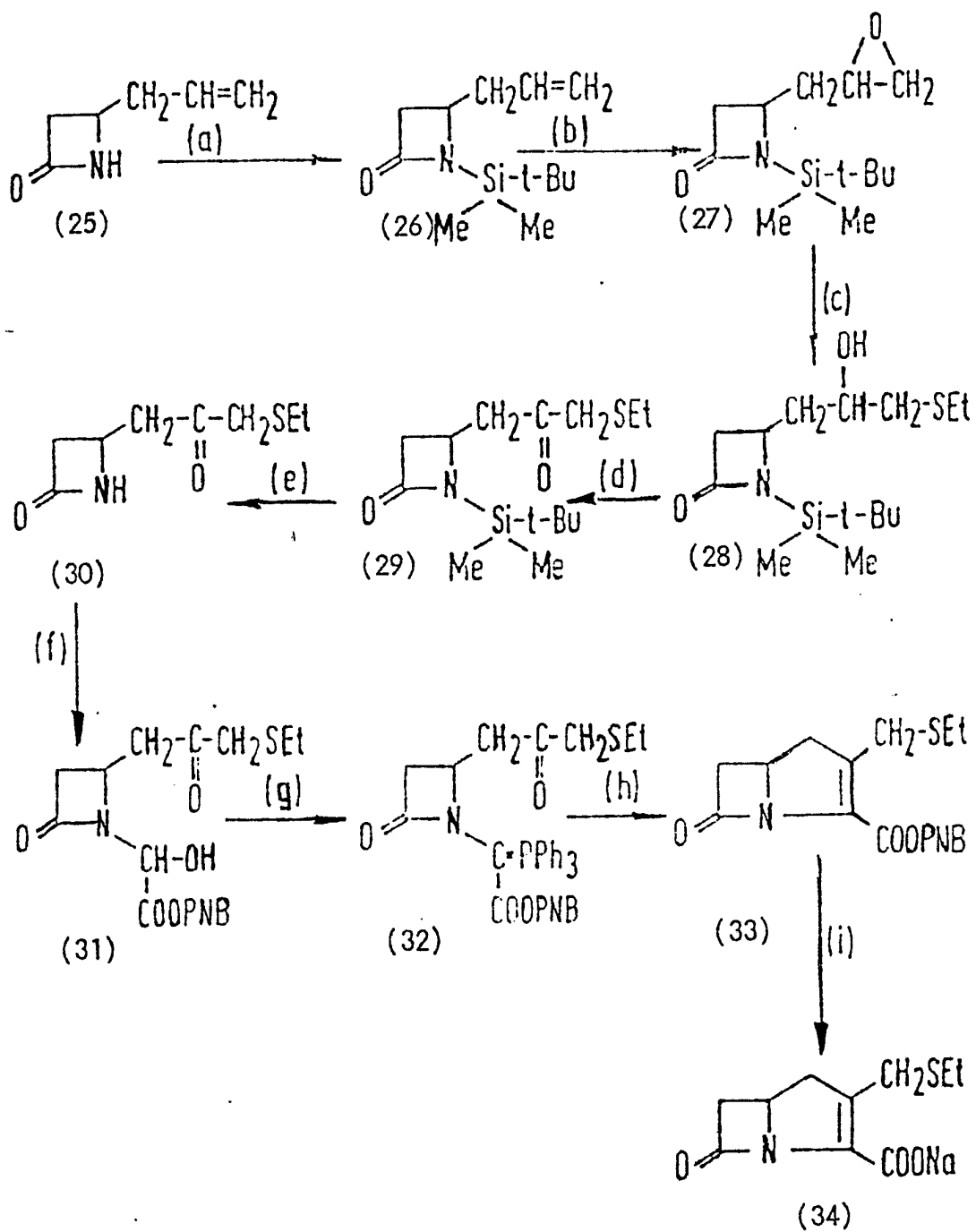
8101039

vervolg reaktieschema 1:

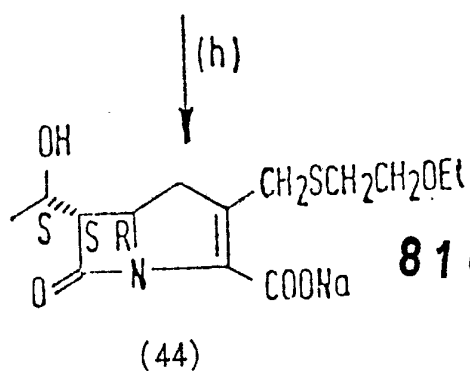
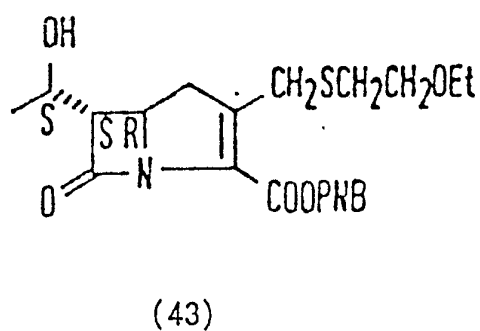
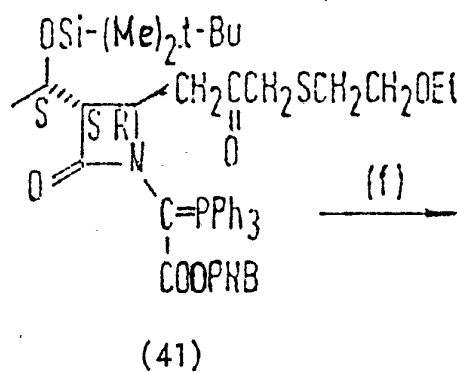
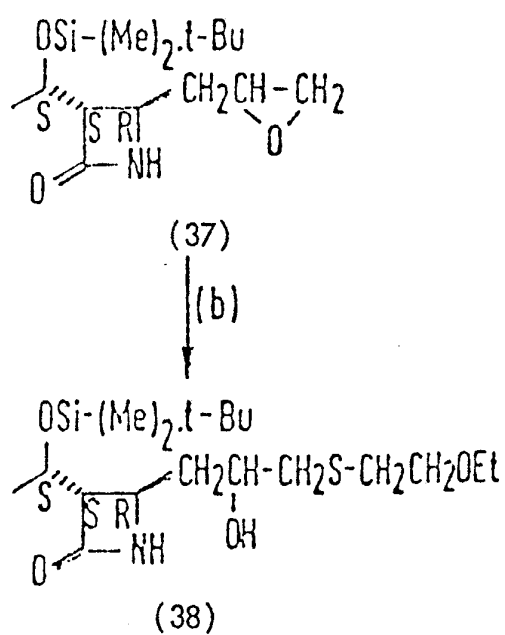
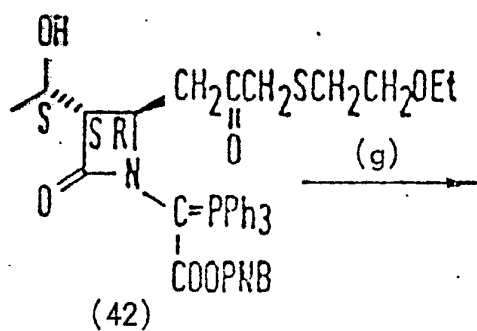
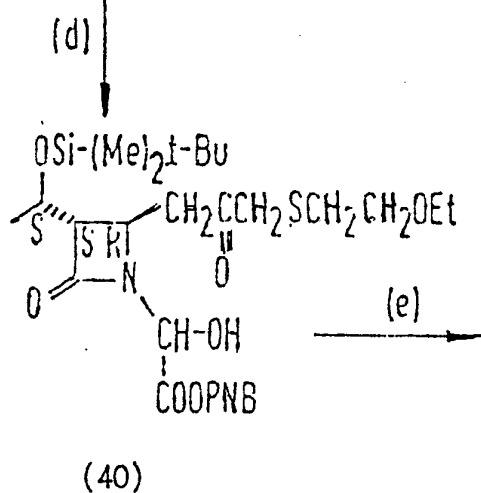
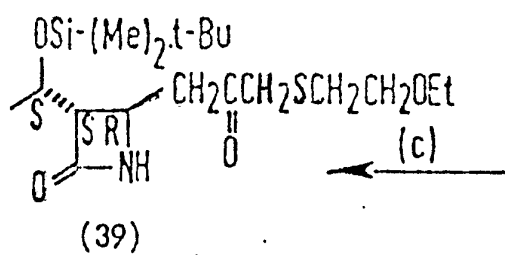


8101039

Reaktieschema 2:

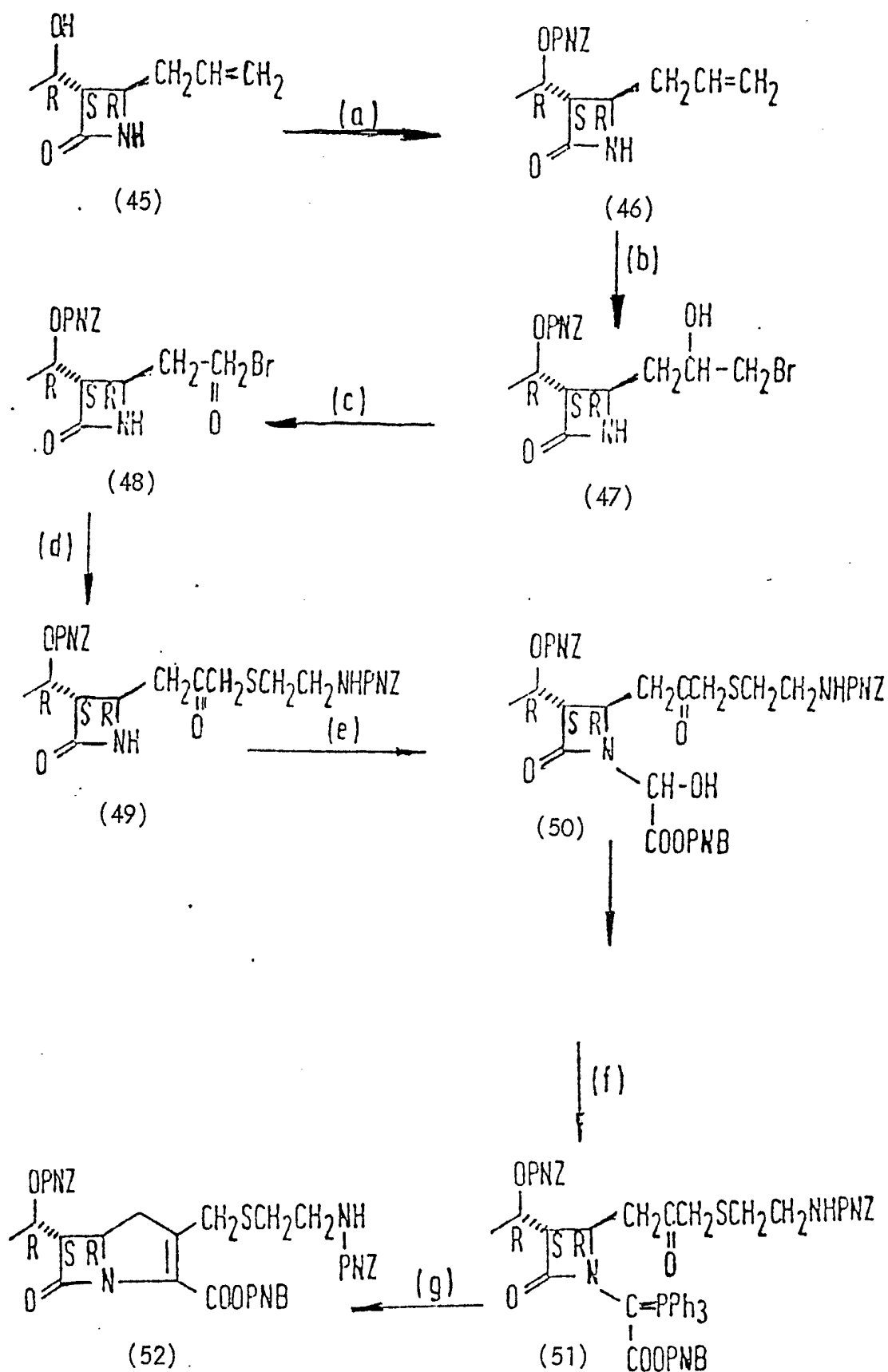


8101039

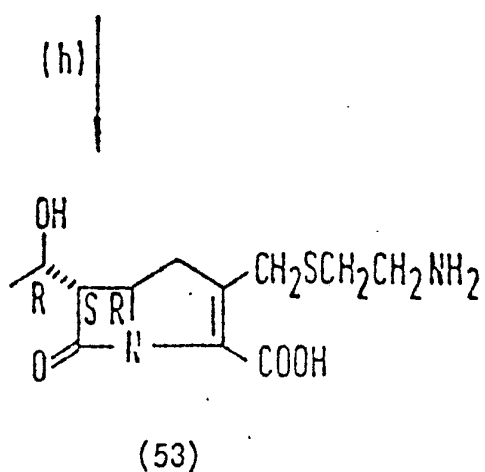
CC(C)(C)Si(C)(C)C1C(=O)NC(=C1)C=C
(36f)

8101039

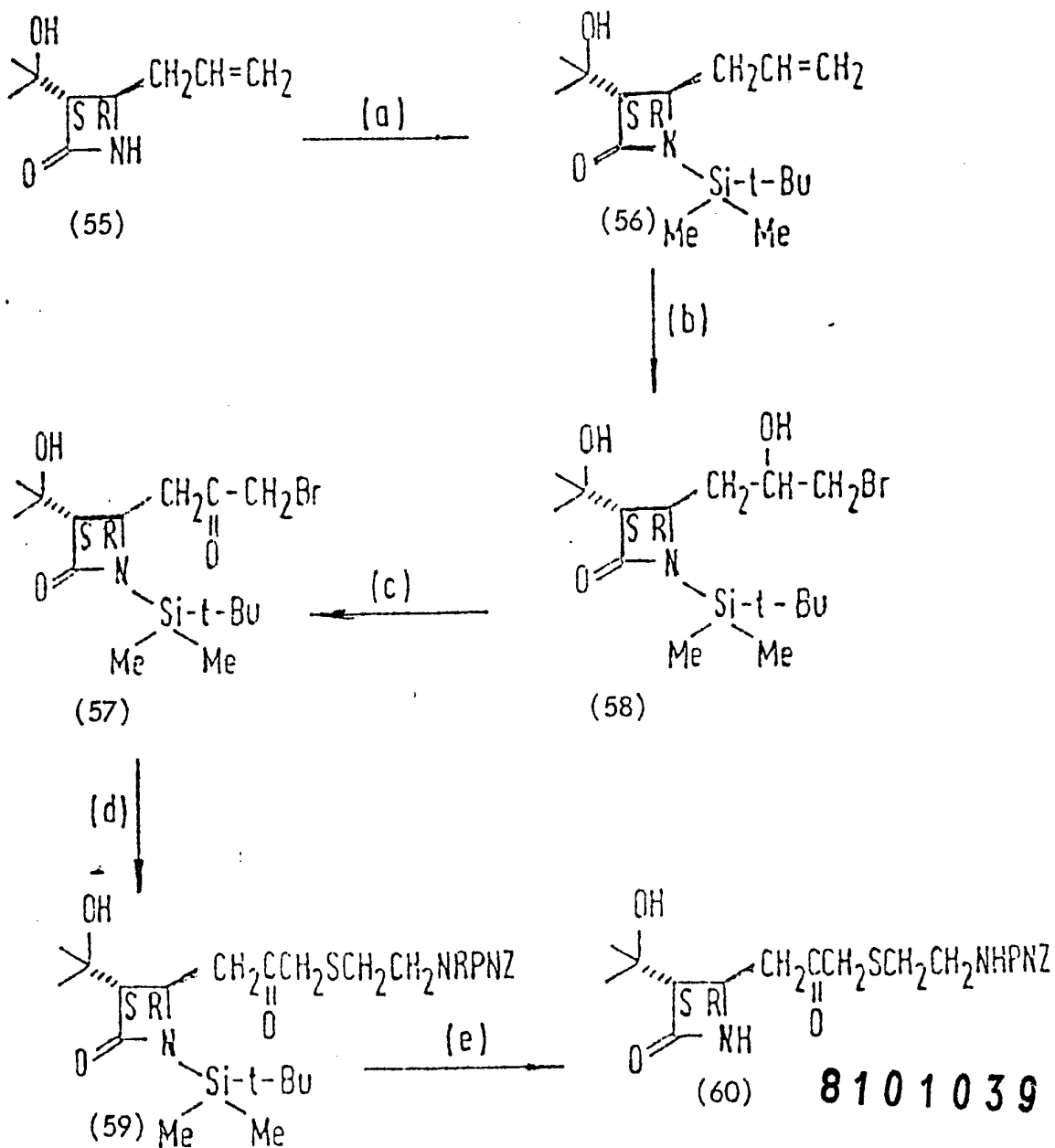
Reaktieschema 4:



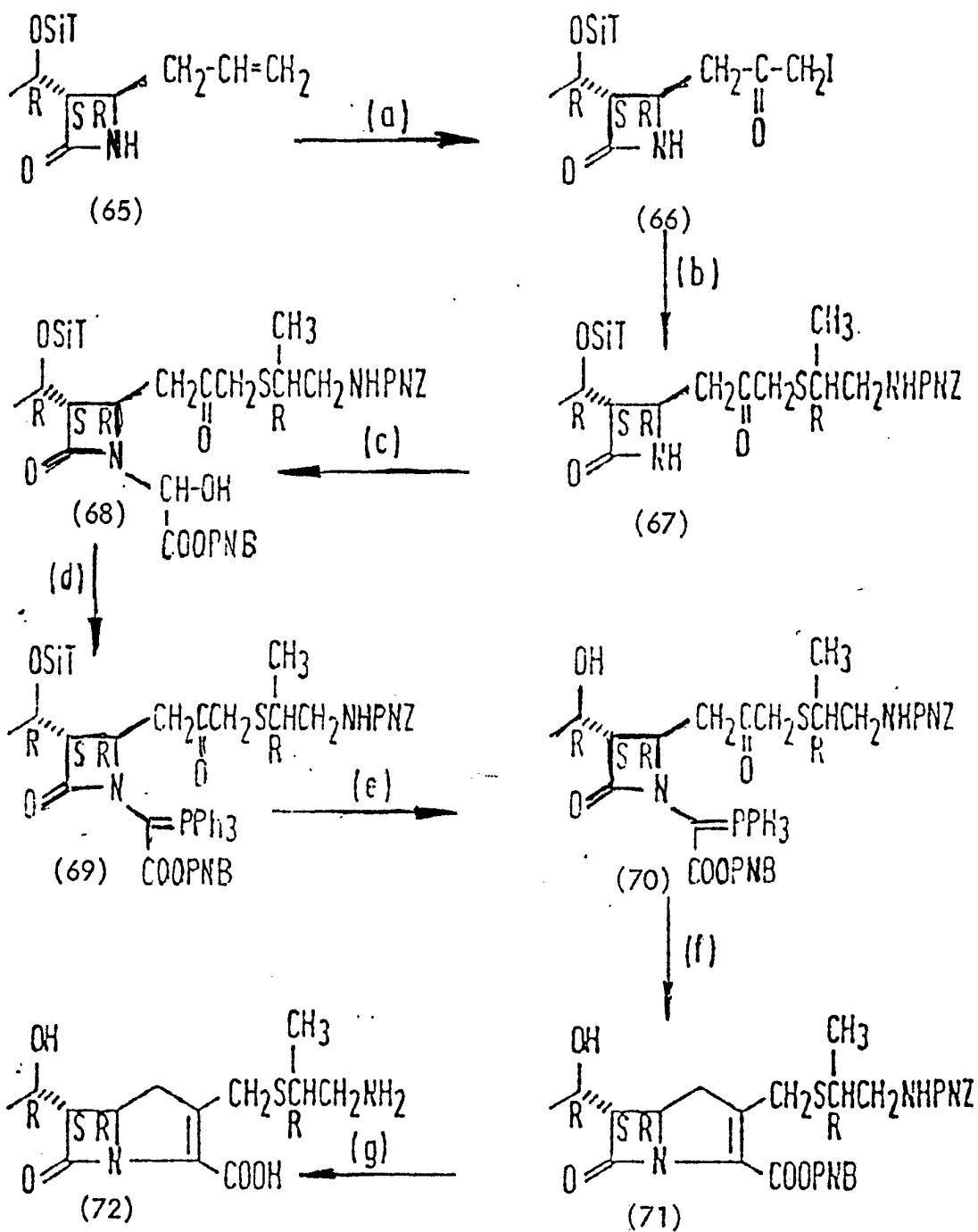
vervolg reaktieschema 4:



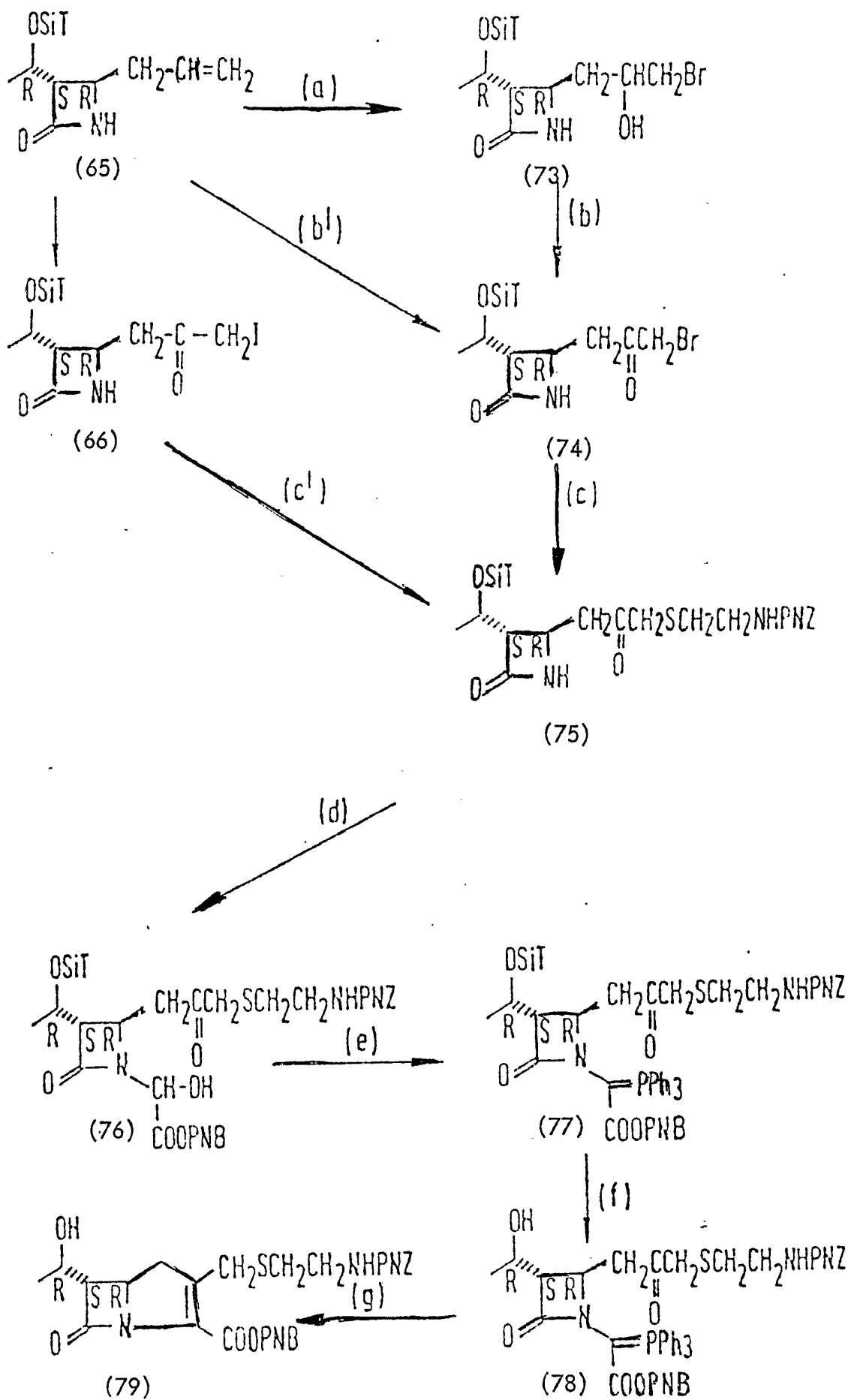
Reaktieschema 5:



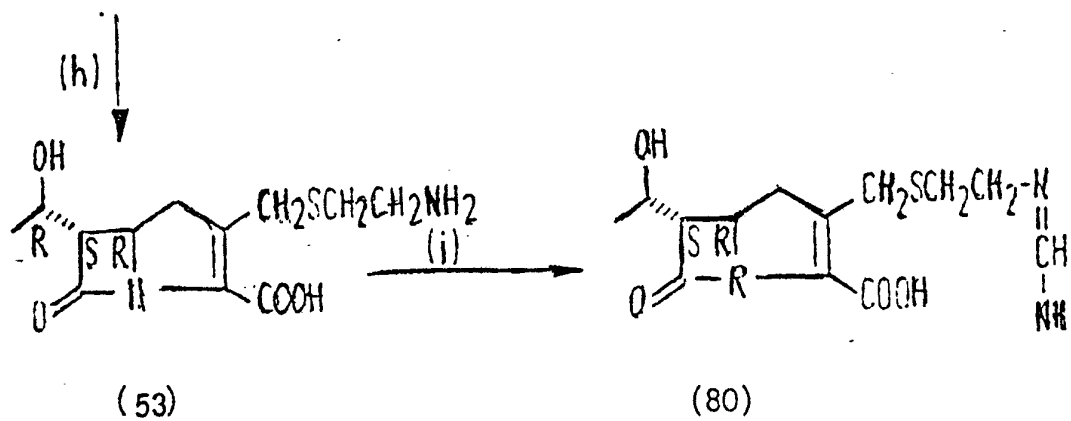
Reaktieschema 6:



Reaktieschema 7:



vervolg reaktieschema 7:



8101039