



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 651 570 A5

⑤ Int. Cl.⁴: C 07 D 499/00
A 61 K 31/425

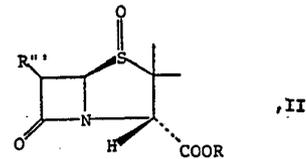
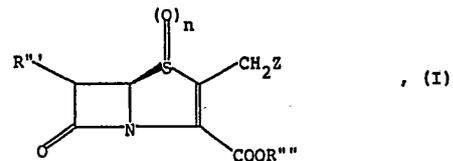
Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑲ Gesuchsnummer: 1400/80</p> <p>⑳ Anmeldungsdatum: 21.02.1980</p> <p>㉓ Priorität(en): 24.02.1979 GB 7906634 20.09.1979 GB 7932591</p> <p>㉔ Patent erteilt: 30.09.1985</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 30.09.1985</p>	<p>㉗ Inhaber: Farmitalia Carlo Erba S.p.A., Milano (IT)</p> <p>㉘ Erfinder: Foglio, Maurizio, Milano (IT) Franceschi, Giovanni, Milano (IT) Scarafile, Cosimo, Milano (IT) Arcamone, Federico, Nerviano/Milano (IT) Grein, Aurora (-Sanfilippo), Milano (IT)</p> <p>㉙ Vertreter: Bovard AG, Bern 25</p>
--	--

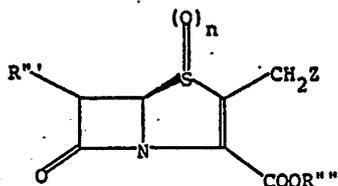
⑤④ Antibakterielle Penemverbindungen mit beta-Lactamase-Aktivität und Verfahren zu deren Herstellung.

⑤⑦ Die Verbindungen der Formel I, worin R^{''}, R^{'''}, Z und n wie im Anspruch 1 definiert sind, besitzen ein weites Spektrum an antibakterieller Wirksamkeit und eine β-Lactamase hemmende Aktivität. Sie werden durch mehrstufige Verfahren, ausgehend von Verbindungen der Formel II, worin R Alkyl ist, erhalten.

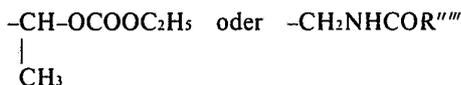


PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel



worin $n = 0$ oder 1 , R''' Wasserstoff, nied.-Alkyl, 2,2,2-Trichloräthyl, Acetyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, Phenyl, p-Nitrophenyl oder Benzhydryl bedeutet oder eine Acetoxymethyl-, Pivaloyloxymethyl- oder Phtalidylgruppe oder eine Gruppe der Formel



ist, worin R'''' Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Cycloalkyl oder Aryl bedeutet, Z Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Carbamoyloxy, Mercapto, eine Pyridiniumgruppe oder eine Gruppe der Formel OR' , OCOR' , NHCOR' oder SR'' darstellt, wobei R' und R'' jeweils nied.-Alkyl, Aryl oder ein heterocyclischer Ring sind, welche jeweils gegebenenfalls substituiert sind, und R''' Wasserstoff, nied.-Alkyl, nied.-Alkoxy, Cycloalkyl oder Hydroxyalkyl bedeutet, wobei die alkoholische Funktion der Hydroxyalkylgruppe frei oder geschützt ist.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der heterocyclische Ring eine 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl-, 1-Methyl-tetrazol-5-yl-, 1,2,3-Triazol-5-yl oder Pyrazinylgruppe ist.

3. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R''' Methyl, Äthyl, Methoxy, 1-Hydroxyäthyl, 1-(p-Nitrobenzyloxycarbonyloxy)-äthyl oder 1-(Dimethyl-tert.-butylsilyloxy)-äthyl ist.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass R''' 1-Hydroxyäthyl ist.

5. (5R)-2-Acetoxymethyl-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

6. (5R)-2-Acetoxymethyl-6-äthyl-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

7. (5R)-2-Acetoxymethyl-6-(1'-hydroxyäthyl)-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

8. (5R)-2-[(1'-Methyl-1'-H-tetrazol-5'-yl)-thiomethyl]-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

9. (5R)-2-[(1'-Methyl-1'-H-tetrazol-5'-yl)-thiomethyl]-6-äthyl-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung gemäss Anspruch 1.

10. (5R)-6-[1'-Hydroxyäthyl]-2-[(1''-methyl-1''-H-tetrazol-5''-yl)-thiomethyl]-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung gemäss Anspruch 1.

11. (5R)-2-[(5'-Methyl-1',3',4'-thiadiazol-2'-yl)-thiomethyl]-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung gemäss Anspruch 1.

12. (5R)-2-[5'-Methyl-1',3',4'-thiadiazol-2'-yl)-thiomethyl]-6-äthyl-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung gemäss Anspruch 1.

13. (5R)-6-[1'-Hydroxyäthyl]-2-[(5''-methyl-1'',3'',4''thiadiazol-2''-yl)-thiomethyl]-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

14. (5R)-2-[(1',2',3'-Triazol-5'-yl)-thiomethyl]-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

15. (5R)-2-[(1',2',3'-Triazol-5'-yl)thiomethyl]-6-äthyl-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

16. (5R)-6-[1'-Hydroxyäthyl]-2-[(1'',2'',3''-Triazol-5''-yl)-

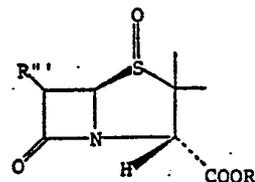
thiomethyl]-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

17. (5R)-6-[1'-Hydroxyäthyl]-2-[(pyrazinyl)-thiomethyl]-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

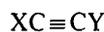
18. (5R)-2-(Pyrazinyl)-thiomethyl-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

19. (5R)-2-[(Pyrazinyl)-thiomethyl]-6-äthyl-2-penem-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

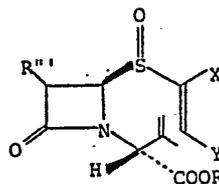
20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R''' und R'''' wie im Anspruch 1 definiert sind, $n = 0$ ist und $Z = Z'$ ist, wobei Z' Halogen, Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Carbamoyloxy oder eine Gruppe der Formel OR' , OCOR' , NHCOR' bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



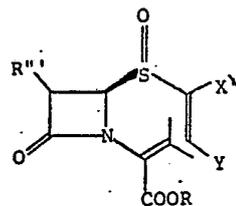
worin R Alkyl bedeutet und R''' die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einem Acetylderivat der Formel



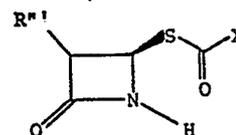
worin X eine Gruppe der Formel $\text{CH}_2\text{Z}'$ darstellt, und Y Wasserstoff, nied.-Alkyl, Cyano oder eine Gruppe der Formel COOR oder $\text{CH}_2\text{Z}'$ ist, zu einer Verbindung der Formel



umsetzt, welche dann unter basischen Bedingungen zu einer Verbindung der Formel



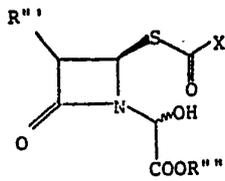
worin R, R''' X und Y die obige Bedeutung haben, isomerisiert wird, die Verbindung der Formel (IV) zu einer Verbindung der Formel



reduziert, ozonisiert und hydrolysiert wird, welche dann mit einem Ester der Glyoxylsäure der Formel

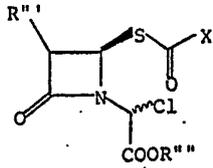


zu einer Verbindung der Formel



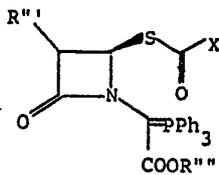
(XV) 5

umgesetzt wird, welche Verbindung in das Chlorderivat der Formel



(XVI) 15

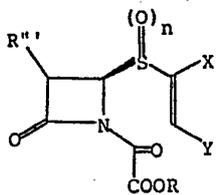
übergeführt wird, welches in das Phosphoran der Formel



(XVII) 25

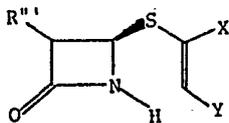
umgewandelt wird, das schliesslich cyclisiert wird.

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R'' und R''' wie im Anspruch 1 definiert sind, $n = 0$ ist und $Z = Z'$ ist, wobei Z' Halogen, Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Carbamoyloxy oder eine Gruppe der Formel OR' , $OCOR'$, $NHCOR'$ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man das Zwischenprodukt der Formel IV, wie im Verfahren des Anspruchs 20 herstellt, und die Verbindung der Formel (IV) zu einer Verbindung der Formel



(V) 45

worin $n = 1$ ist, selektiv ozonisiert wird, die dann zu einer Verbindung (V), worin $n = 0$ ist, reduziert wird, welche zu einer Verbindung der Formel

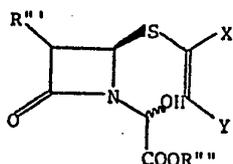


(VI) 55

hydrolysiert wird, welche mit einem geeigneten Ester der Glyoxylsäure der Formel

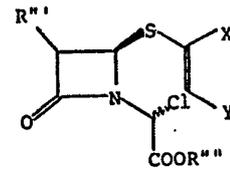


worin R''' die obige Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel



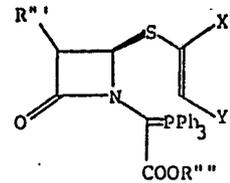
(VII) 65

umgesetzt wird, welche in das Chlorderivat der Formel



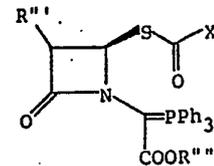
(VIII) 10

übergeführt wird, welches in das Phosphoran der Formel



(IX) 20

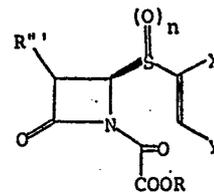
worin Ph Phenyl darstellt, umgewandelt wird, welches zu einer Verbindung der Formel



(X) 25

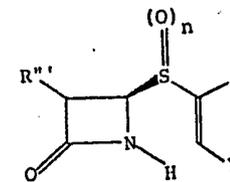
ozonisiert wird, welche schliesslich cyclisiert wird.

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), worin R'' und R''' wie im Anspruch 1 definiert sind, $n = 0$ ist und $Z = Z'$ ist, wobei Z' Halogen, Wasserstoff, Hydroxy, Amino, Carbamoyloxy oder eine Gruppe der Formel OR' , $OCOR'$, $NHCOR'$ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man das Zwischenprodukt der Formel IV, wie im Verfahren des Anspruchs 20 herstellt, und die Verbindung der Formel (IV) selektiv zu einer Verbindung der Formel



(XI) 45

worin $n = 1$ ist, ozonisiert wird, die dann zu einer Verbindung der Formel

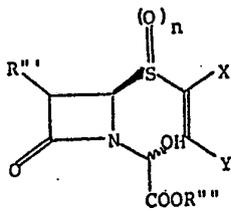


(XII) 55

worin $n = 1$ ist, hydrolysiert wird, welche mit einem Ester der Glyoxylsäure der Formel

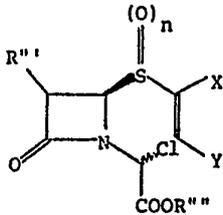


worin R''' die obige Bedeutung hat, zu einer Verbindung der Formel



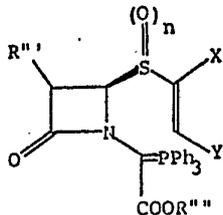
(VII)

worin $n = 1$ ist, umgesetzt wird, die in das Chlorderivat der Formel



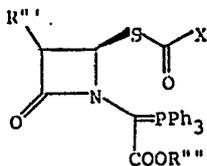
(VIII)

worin $n = 1$ ist, übergeführt wird, welches in das Phosphoran der Formel



(IX)

worin Ph Phenyl herstellt und $n = 1$ ist, umgewandelt wird, das dann zu einer Verbindung der Formel (IX), worin $n = 0$ ist, reduziert wird, welche zu einer Verbindung der Formel



(XI)

ozonisiert wird, welche schliesslich cyclisiert wird.

23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $n = 0$ ist, und R''' und R'''' wie im Anspruch 1 definiert sind und $Z = Z''$ wobei Z'' Mercapto, $-SR''$ oder Pyridinium ist, wobei R'' Niederalkyl, Aryl oder einen heterocyclischen Ring bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man das Zwischenprodukt der Formel IV wie im Verfahren des Anspruchs 20 herstellt, in diesem Zwischenprodukt den Rest X, der $-CH_2-Z'$ bedeutet und Z' wie im Anspruch 20 definiert ist, durch eine Substitutionsreaktion mit einem Z'' -einführenden Mittel in einen Rest X, worin $X -CH_2-Z''$ bedeutet, überführt, und die erhaltene Verbindung der Formel IV entsprechend den im Verfahren des Anspruchs 20 angegebenen Reaktionsschritten weiter umsetzt.

24. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $n = 0$ ist, und R''' und R'''' wie im Anspruch 1 definiert sind und $Z = Z''$, wobei Z'' Mercapto, $-SR''$ oder Pyridinium ist, wobei R'' Niederalkyl, Aryl oder einen heterocyclischen Rest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man das Zwischenprodukt der Formel IV wie im Verfahren des Anspruchs 21 herstellt, in diesem Zwischenprodukt den Rest X, der $-CH_2-Z'$ bedeutet und Z' wie im Anspruch 21 definiert ist, durch eine Substitutionsreaktion mit einem Z'' -einführenden Mittel in einen Rest X, worin $X -CH_2-Z''$ bedeutet, überführt, und die erhaltene Verbindung der Formel IV entspre-

chend den im Verfahren des Anspruchs 21 angegebenen Reaktionsschritten weiter umsetzt.

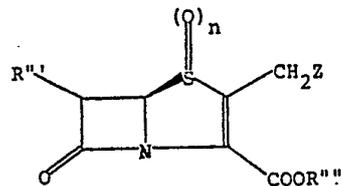
25. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin $n = 0$ ist, und R''' und R'''' wie im Anspruch 1 definiert sind und $Z = Z''$, wobei Z'' Mercapto, $-SR''$ oder Pyridinium ist, wobei R'' Niederalkyl, Aryl oder einen heterocyclischen Rest bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man das Zwischenprodukt der Formel IV wie im Verfahren des Anspruchs 22 herstellt, in diesem Zwischenprodukt den Rest X, der $-CH_2-Z'$ bedeutet und Z' wie im Anspruch 22 definiert ist, durch eine Substitutionsreaktion mit einem Z'' -einführenden Mittel in einen Rest X, worin $X -CH_2-Z''$ bedeutet, überführt, und die erhaltene Verbindung der Formel IV entsprechend den im Verfahren des Anspruchs 22 angegebenen Reaktionsschritten weiter umsetzt.

26. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R''' , R'''' und Z wie im Anspruch 1 definiert sind und $n = 1$ ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine entsprechende Verbindung der Formel I, worin $n = 0$ ist, oxidiert wird.

27. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung gemäss Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon in Mischung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel 25 oder Träger enthält.

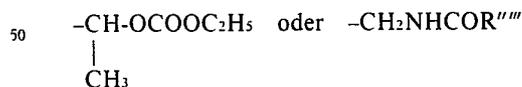
30 Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf β -lactamhaltige Verbindungen, auf Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Zusammensetzungen.

Gegenstand der Erfindung sind die Penemcarbonsäureverbindungen der Formel



I

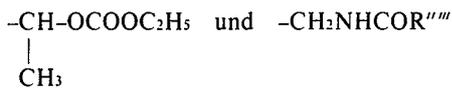
worin $n = 0$ oder 1 ist, R'''' Wasserstoff, nied.-Alkyl, Acetonyl, 2,2,2-Trichloräthyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, Phenyl, p-Nitrophenyl oder Benzhydryl bedeutet oder Acetoxymethyl, Pivaloyloxymethyl, Phthalidyl oder eine Gruppe der Formel



wobei R'''' Alkyl mit 1-5 C-Atomen, Cycloalkyl oder Aryl ist; Z Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Carbamoyloxy, Mercapto oder eine Pyridiniumgruppe oder eine Gruppe der Formel OR' , $OCOR'$, $NHCOR'$ oder SR'' ist, wobei R' und R'' jeweils nied.-Alkyl, Aryl oder einen heterocyclischen Ring bedeuten, die jeweils gegebenenfalls substituiert sind; und R''' Wasserstoff, nied.-Alkyl, nied.-Alkoxy, Cycloalkyl oder Hydroxyalkyl, vorzugsweise Hydroxy-nied.-alkyl, ist, wobei die alkoholische Funktion der Hydroxyalkylgruppe frei oder geschützt ist und die Schutzgruppe vorzugsweise p-Nitrobenzyloxycarbonyl oder Dimethyl-tert.-butylsilyl ist.

Der Substituent in der Stellung 6 hat die α -Konfiguration oder die β -Konfiguration. Die α -Konfiguration ist vorzuziehen. Beispiele von Resten für R'''' , von welchen bekannt ist, dass sie «in vivo» einer metabolischen Aktivierung unterlie-

gen, und nützliche pharmakokinetische Eigenschaften besitzen, sind Acetoxymethoxy, Pivaloyloxymethyl und Phtalidyl sowie Gruppen der Formeln



Wenn R' und R'' Heterocyclen sind, sind sie vorzugsweise 5- oder 6gliedrige heterocyclische Ringe, wie 5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1-Methyltetrazol-5-yl, 1,2,3-Triazol-5-yl oder Pyrazinyl. Beispiele für R''' sind Methyl, Äthyl, Methoxy, 1-Hydroxyäthyl und 1-(p-Nitrobenzyloxycarbonyl)-äthyl.

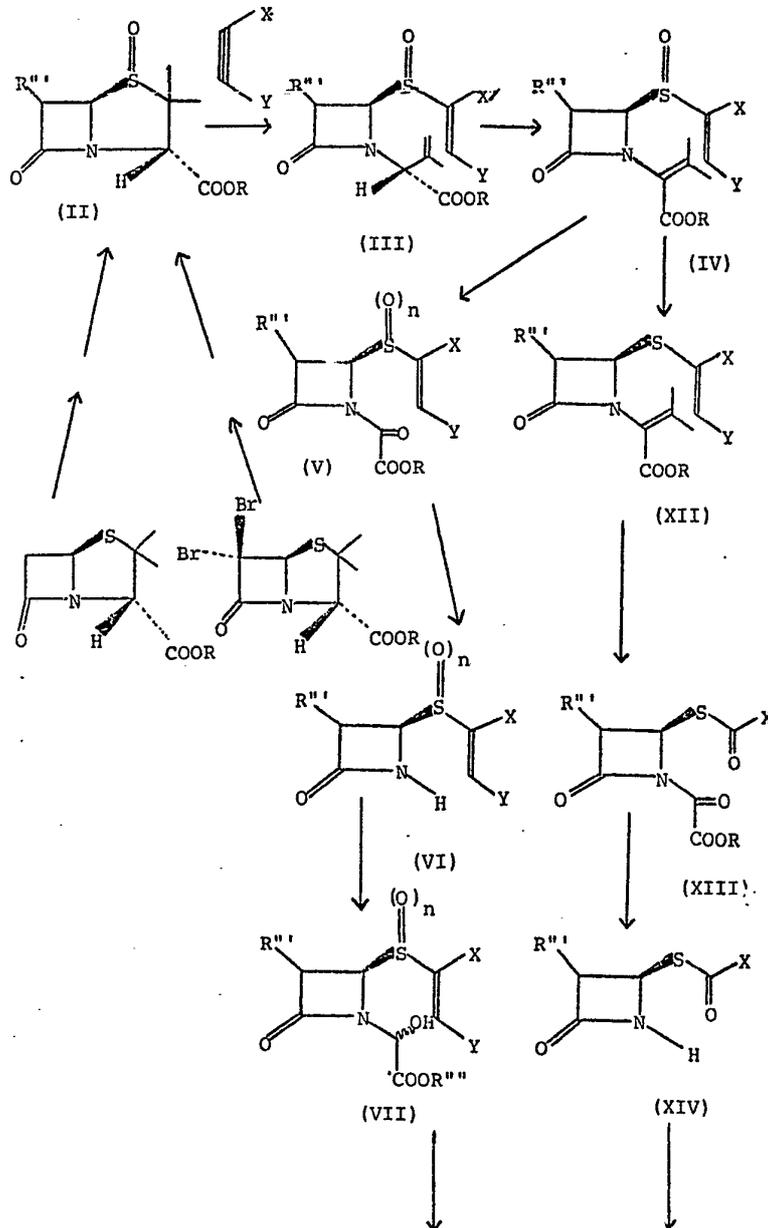
Diese Verbindungen besitzen ein weites Spektrum an antibakterieller Wirksamkeit sowie eine β -Lactamase hemmende Wirksamkeit. Es sei darauf hingewiesen, dass die Stereochemie am C₅-Atom der erfindungsgemässen Verbindungen sowie jene aller im Zuge ihrer Herstellung gebildeten Zwi-

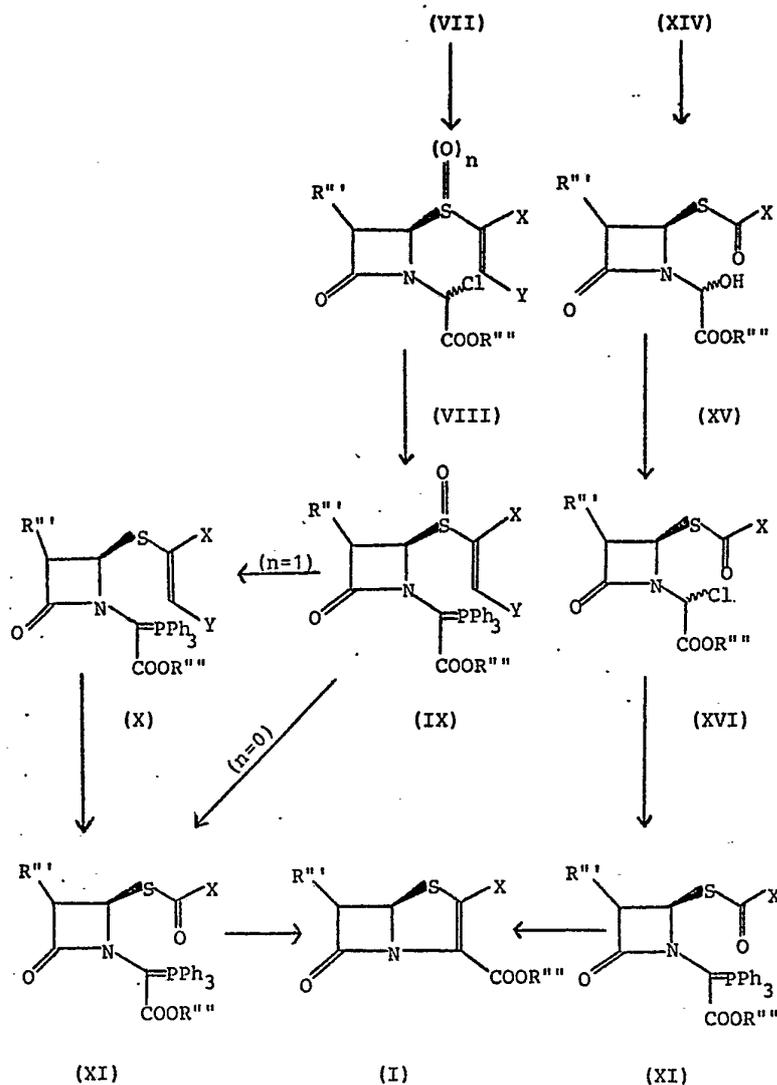
schensprodukte die gleiche ist wie bei natürlich vorkommenden Penicillinen und Cephalosporinen.

Pharmazeutisch annehmbare Salze von Penemcarbonsäuren der allgemeinen Formel (I), wie Natrium-, Kalium-, Benzathin-, Procain- und dergleichen Salze, die gewöhnlich mit Penicillinen und Cephalosporinen gebildet werden, fallen ebenfalls unter den Rahmen der vorliegenden Erfindung.

Gegenstände der Erfindung sind auch die in den Ansprüchen 20-26 definierten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), und die pharmazeutischen Zusammensetzungen, die eine Verbindung gemäss Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in Mischung mit pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmitteln oder Trägern enthalten.

Das folgende Schema zeigt einen Überblick über Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wobei die erfindungsgemässen Verfahren nach den Ansprüchen 20-25 ebenfalls umfasst werden.





Wenn R'' Wasserstoff ist, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (II), ausgehend von (5R)-6-Aminopenicillansäure, d.h. 6-APA, gemäss dem bekannten allgemeinen Verfahren von Cignarella et al., Journal of Organic Chemistry, 27, 2668, und Evrard et al., Nature 201, 1124, hergestellt.

Wenn R'' nied.-Alkyl, Cycloalkyl oder Hydroxyalkyl bedeutet, kann die Gruppe R'' gemäss dem Verfahren von Di Ninno et al., Journal of Organic Chemistry 42, 2960 (1977), eingeführt werden.

Wenn R'' nied.-Alkoxy ist, kann die Gruppe R'' gemäss dem Verfahren von Hauser et al., Helv. Chem. Acta 50, 1327 (1967), und Giddings et al., Tetrahedron Letters 11, 995 (1978), ausgehend von 6-APA in die Stellung 6 eingeführt werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel (II), worin R'' H ist, in Verbindungen der allgemeinen Formel (II), worin R'' nied.-Alkyl, Cycloalkyl oder Hydroxyl bedeutet, übergeführt werden, wobei der Substituent unter Verwendung einer starken Base in die Stellung 6 eingeführt wird, wie in den folgenden Beispielen erläutert.

Verbindungen der Formel (II), worin R'' nied.-Alkyl, Cycloalkyl oder Hydroxyalkyl bedeutet, können auch ausgehend von einem geeigneten Ester des Penicillansäure-S-oxyds, wie in den folgenden Beispielen erläutert, hergestellt werden. Die Substitution der Stellung 6 ist stereospezifisch auf die 6 α -Derivate gerichtet.

Der Ester des Penicillansäure-S-oxyds (II) (R ist Alkyl

und R'' hat die obige Bedeutung) kann in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, gewöhnlich bei einer Temperatur von 70 bis 140 °C, mit einem geeigneten Acetylderivat der allgemeinen Formel XC \equiv CY, worin X eine Gruppe der Formel CH₂Z' ist, wobei Z' Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, Carbamoyloxy oder eine Gruppe der Formel OR', OCOR' oder NHCOR' darstellt, und Y Wasserstoff, nied.-Alkyl, Cyano oder eine Gruppe der Formel COOR oder CH₂Z' darstellt, wobei R und Z' die oben angegebene Bedeutung haben, erhitzt werden. Falls X im Endstoff CH₂-Z' bedeuten soll, worin Z'' -SH, Pyridinium oder S-R'' bedeutet, wobei R'' Niederalkyl, Aryl oder ein heterocyclischer Rest ist, kann die Gruppe CH₂-Z' durch Substitutionsreaktionen mit einem Z''-einführenden Mittel in eine Gruppe der Formel CH₂Z'' übergeführt werden, in der Z'' die oben angegebene Bedeutung hat.

Die Einschlussverbindung (III) kann mit einer Base zur Verbindung (IV) isomerisiert werden, welche auf zwei verschiedene Arten in die Endverbindung (I) übergeführt werden kann. Gemäss der ersten Art kann die Verbindung (IV) an der Isopropenyldoppelbindung selektiv ozonisiert werden, wobei die Verbindung (V) (n = 1) erhalten wird, die mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie Phosphortribromid oder Natriumjodid in Acetylchlorid, zur Verbindung (V) (n = 0) reduziert werden kann, welche anschliessend unter milden basischen Bedingungen oder auf Silikagel zur Verbindung (VI) (n = 0) hydrolysiert wird. Bei Kondensation mit einem geeigneten

Ester der Glyoxylsäure wird die Verbindung (VII) ($n=0$) erhalten, die mit einem Chlorierungsmittel, wie Thionylchlorid und Pyridin, in das Chlorderivat (VIII) ($n=0$) und dann in das Phosphoran (IX) ($n=0$) übergeführt werden kann.

Ausserdem wird die gleiche Reaktionsfolge auch ausgehend von der unerwarteten Verbindung (VI) ($n=1$) durchgeführt, die stabil ist, wenn Y keine starke abspaltbare Gruppe darstellt. Im Falle von Verbindungen (IX) ($n=0$) kann die Verbindung als Phosphoniumsalz unter sauren Bedingungen selektiv ozonisiert werden, wobei die Verbindung (XI) erhalten wird, die in einfacher Weise durch Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel, wie Toluol, bei einer Temperatur von 50 bis 140 °C zur Verbindung (I) cyclisiert wird.

Im Falle von Verbindungen (IX) ($n=1$) muss die Verbindung zur Verbindung (X) reduziert und anschliessend zur Verbindung (XI) selektiv ozonisiert werden, die die Verbindung (I) ergibt.

Gemäss der zweiten Art kann die Verbindung (IV) unter den üblichen Bedingungen zur Verbindung (XII) reduziert werden, die an beiden Doppelbindungen ozonisiert wird, wobei die Verbindung (XIII) und, nach Hydrolyse, die Verbindung (XIV) erhalten wird. Gemäss dem gleichen Verfahren, wie oben beschrieben, ergibt die Glyoxylierung der Verbindung (XIV) die Verbindung (XV), die in das Chlorderivat

(XVI) und dann in das Phosphoran (XI) übergeführt werden kann, welches ein allgemeines Zwischenprodukt für beide Verfahrensarten darstellt.

Wenn R''' Hydroxyalkyl bedeutet, wird die Reaktionsfolge 5 vorzugsweise unter Schutz der alkoholischen Funktion durchgeführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R'''' Wasserstoff bedeutet, können durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse der entsprechenden veresterten Verbindungen erhalten werden. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin $n=1$ ist, werden leicht ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin $n=0$ ist, gemäss den wohlbekannten Oxydationsverfahren hergestellt. Vorteilhafterweise können Persäuren verwendet werden; bevorzugt werden 15 m-Chlorperbenzoesäure und Peressigsäure.

Es wurde eine Reihe von Versuchen in vitro durchgeführt, um die Wirksamkeiten von (5R)-Acetoxymethyl-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat (Laboratoriumscode FCE/20077/B40/341), (5R)-Acetoxymethyl-2-[(1-methyl-1H-tetrazol-2-yl)-thiomethyl]-2-penam-3-carboxylat (Verbindung A) und zwei Bezugsverbindungen zu vergleichen. Die nachstehende Tabelle I zeigt die Ergebnisse der obigen Versuche hinsichtlich MIC (minimale Hemmkonzentration).

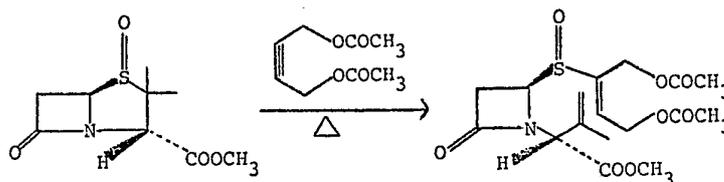
Tabelle I: MIC µg/ml

Stamm	FCE/20077/B40/341	Verbindung A	Ampicillin	Cefoxitin
Staphylococcus aureus 209P	0,39	0,39	≤ 0,19	0,78
Staphylococcus aureus 153	1,56	0,78	1,56	0,78
Staphylococcus aureus PV2	0,39	0,78	≤ 0,19	0,78
Staphylococcus aureus Smith ATCC 13709	≤ 0,19	0,39	≤ 0,19	0,78
Streptococcus pyogenes ATCC 12384	3,12	0,78	3,12	1,56
Escherichia coli B	1,56	0,78	0,39	1,56
Escherichia coli V14	1,56	0,78	1,56	3,12
Escherichia coli V23	3,12	0,78	3,12	12,50
Enterobacter sp. V19	12,50	> 100	> 100	12,50
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	-	3,12	50	0,78
Klebsiella sp. R2	25	-	50	12,50
Proteus vulgaris V15	3,12	6,25	1,56	0,78
Proteus mirabilis V15	0,39	0,78	≤ 0,19	0,78
Proteus mirabilis 525	3,12	0,78	0,39	1,56
Shigella flexneri	0,39	0,39	≤ 0,19	0,78
Pseudomonas aeruginosa	3,12	0,39	25	6,25
Salmonella typhimurium	1,56	0,78	0,78	3,12
Salmonella panamae F15	1,56	0,78	0,78	1,56
Salmonella Saint Paul F20	1,56	0,78	0,78	3,12
Salmonella derby F14	3,12	0,78	0,78	3,12
Salmonella montevideo F16	3,12	0,78	0,78	3,12

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd

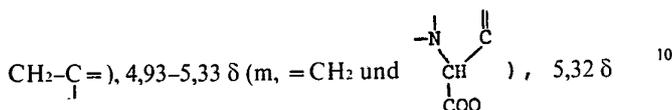


Eine Lösung von 2,0 g Methylpenicillan-S-oxyd und 2,8 g Butindiol-diacetat in 40 ml Toluol wurde 24 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die im Titel genannte Verbindung

65 konnte durch Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt werden, wobei mit 96:4 Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde. Es wurden 1,4 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-

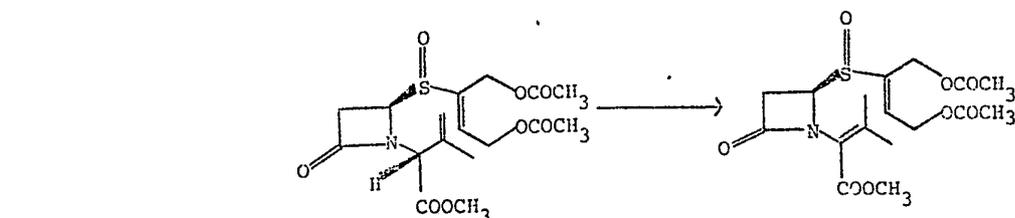
(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd erhalten.

NMR (CDCl₃): 2,03 δ (s, $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{H}_3\text{-C=}$), 2,15 und 2,20 δ (zwei s, 2 CH₃CO), 2,88 δ (dd, Jgem = 14 Hz, Jvic cis = 4 Hz, C-3-Hα), 3,38 δ (dd, Jgem = 14 Hz, Jvic trans = 2 Hz, C-3-Hβ), 3,83 (s, CH₃O), 4,88 δ (Jvic = 6 Hz, $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$), 4,92 δ (breites s, CH₂-C=), 4,93-5,33 δ (m, =CH₂ und $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{H-COO}$), 5,32 δ



(dd, Jvic = 4 und 2 Hz, C-4-H), 6,47 δ (t, Jvic = 6 Hz, =C-C(H₂)).

5 Beispiel 2:
4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd

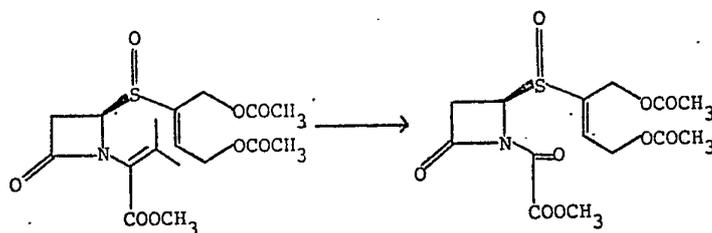


1,7 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst. 0,5 ml Triäthylamin wurden zugegeben und die Lösung einige h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die im Titel genannte Verbindung rein in quantitativer Ausbeute erhalten.

NMR (CDCl₃): 2,13 (9H) und 2,32 (3H) δ (zwei s, 2 CH₃CO und 2 CH₃-C=), 2,92 δ (dd, Jgem = 15 Hz, Jvic cis = 5 Hz, C-3-Hα), 3,38δ (dd, Jgem = 15 Hz, Jvic trans

= 2,5 Hz, C-3-Hβ), 3,82δ (s, CH₃O), 4,88δ (d, Jvic = 6,5 Hz, $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$), 4,92 (s, CH₂-C=), 5,15 δ (dd, Jvic = 5 und 2,5 Hz, C-4-H), 6,50 δ (t, Jvic = 6,5 Hz, =C-(H₂)).

30 Beispiel 3:
4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on-S-oxyd



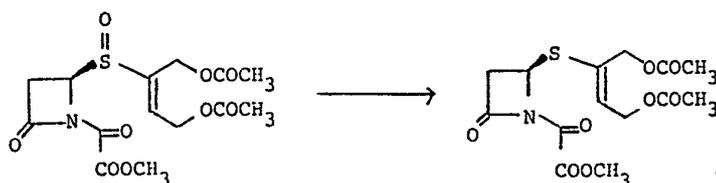
2,0 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd wurden in 150 ml Dichlormethan gelöst und nach Abkühlen auf -78 °C wurde ein Strom von Ozon in Sauerstoff durchgeblasen, bis eine schwachblaue Farbe erschien. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht, mit einer wässrigen Na₂S₂O₅-Lösung geschüttelt und über Na₂SO₄ getrocknet. Die erhaltene organische Phase ergab nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum 1,4 g der im Titel genannten Verbindung.

NMR (CDCl₃): 2,05 und 2,08 δ (zwei s, 2 CH₃CO), 3,03 δ (dd, Jgem = 17 Hz, Jvic cis = 5,5 Hz, C-3-Hα), 3,50 δ (dd, Jgem = 17 Hz, Jvic trans = 3 Hz, C-3-Hβ), 3,90 δ (s, CH₃O),

4,82 δ (d, Jvic = 6,5 Hz, $\overset{\text{H}}{\text{C}}\text{H}_2\text{-C=}$), 4,90 δ (s, CH₂-C=), 5,32 δ (dd, Jvic = 5,5 und 3 Hz, C-4-H), 6,47 δ (t, Jvic = 6,5 Hz, =C-C(H₂)).

IR (CH₂Cl₂): 1830 cm⁻¹ β-Lactam C=O, 1750 cm⁻¹ Ester C=O, 1715 cm⁻¹ Amid C=O.

55 Beispiel 4:
4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on



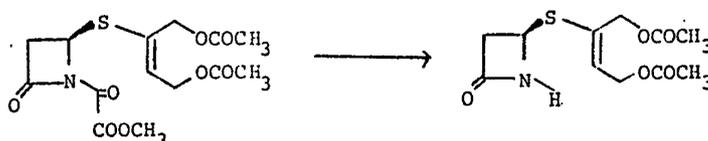
Eine Lösung von 1,4 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-methoxy-oxaloyl-azetidin-2-on-S-oxyd in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde auf -25°C gekühlt und 0,9 ml Phosphortribromid wurden zugegeben. Nach 10 min wurde die Mischung mit Äthylacetat verdünnt und zweimal mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 0,9 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

NMR (CDCl_3): 2,07 δ (s, 2 CH_3CO), 3,17 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 19$ Hz, $J_{\text{vic trans}} = 3,5$ Hz, C-3-Hβ), 3,65 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 19$ Hz,

$J_{\text{vic cis}} = 5$ Hz, C-3-Hα), 3,90 δ (s, CH_3O), 4,73 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6,5$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}=\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 4,88 δ (breites s, $\text{CH}_2\text{-C}=\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 5,52 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 5$ und 3,5 Hz, C-4-H), 6,25 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6,5$ Hz, $\text{=C-C}(\text{H}_2)\underset{\text{H}}{\text{H}}$).

IR (CHCl_3): 1815 cm^{-1} β-Lactam C=O, 1745 cm^{-1} Ester C=O, 1710 cm^{-1} Amid C=O.

10 Beispiel 5:
4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-azetidin-2-on



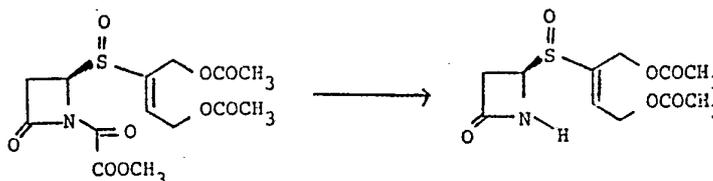
1,5 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on wurden in 100 ml Methanol gelöst und einige wenige g Silikagel wurden unter Rühren zugesetzt. Nach 1 h wurde das Silikagel abfiltriert und die methanolische Lösung eingedampft, wobei 0,8 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-azetidin-2-on erhalten wurden.

NMR (CDCl_3): 2,25 δ (s, 2 CH_3CO), 2,98 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15$ Hz, $J_{\text{vic trans}} = 2$ Hz, C-3-Hβ), 3,48 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 15$ Hz, $J_{\text{vic cis}} = 4,5$ Hz, C-3-Hα), 4,78 δ (d, $J_{\text{vic}} = 7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}=\underset{\text{H}}{\text{H}}$),

20 4,87 δ (s, $\text{CH}_2\text{-C}=\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 5,03 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 4,5$ und 2 Hz, C-4-H), 6,02 δ (t, $J_{\text{vic}} = 7$ Hz, $\text{=C-C}(\text{H}_2)\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 7,13 δ (breites s, N-H).

25 IR (CHCl_3): 1770 cm^{-1} β-Lactam C=O, 1740 cm^{-1} Ester C=O.

Beispiel 6:
4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-azetidin-2-on-S-oxyd



0,800 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on-S-oxyd wurden in 80 ml Methanol gelöst und einige wenige g Silikagel wurden unter Rühren zugesetzt. Nach 1 h wurde das Silikagel abfiltriert und 0,5 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-azetidin-2-on-S-oxyd wurden nach Abdampfen des Lösungsmittels erhalten.

NMR (CDCl_3): 2,13 δ (s, 2 CH_3CO), 3,0 bis 3,3 δ (m, 2 Protonen bei C-3), 4,70 δ (m, C-4-H), 4,88 δ (d, $J_{\text{vic}} = 6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-C}=\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 4,93 δ (s, $\text{CH}_2\text{-C}=\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 6,53 δ (t, $J_{\text{vic}} = 6$ Hz,

40 $\text{=C-C}(\text{H}_2)\underset{\text{H}}{\text{H}}$), 7,23 δ (s, NH).

IR (CHCl_3): 1790 cm^{-1} β-Lactam C=O, 1745 cm^{-1} Ester C=O.

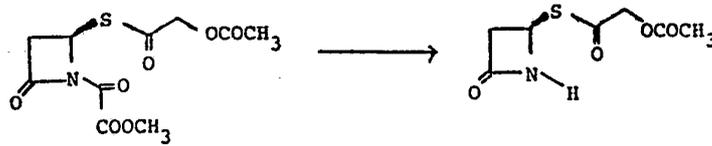
45 Beispiel 7:
4β-Acetylglycolylthio-1-acetoxymethoxyoxaloyl-azetidin-2-on



0,8 g 4β-(1,2-Diacetoxymethoxy-vinylthio)-1-(1-acetoxymethoxy-carbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst, auf -78°C abgekühlt und ein Strom von Ozon in Sauerstoff wurde durchgeblasen, bis eine Blaufärbung auftrat. Die Lösung wurde nach Schüttern mit einer wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung über Na_2SO_4 getrocknet, wobei 0,45 g der im Titel genannten Verbindung erhalten wurden.

55 NMR (CDCl_3): 2,10 und 2,13 δ (zwei s, 2 CH_3CO), 3,20 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 17$ Hz, $J_{\text{vic trans}} = 3,5$ Hz, C-3-Hβ), 3,77 δ (dd, $J_{\text{gem}} = 17$ Hz, $J_{\text{vic cis}} = 5,5$ Hz, C-3-Hα), 4,73 δ (s, $-\text{CO}-\text{CH}_2\text{-OCO}-$), 5,73 δ (dd, $J_{\text{vic}} = 5,5$ und 3,5 Hz, C-4-H), 5,87 δ (s, $\text{COO}-\text{CH}_2\text{-OCO}$).

Beispiel 8:
4β-Acetylglycolylthio-azetidin-2-on

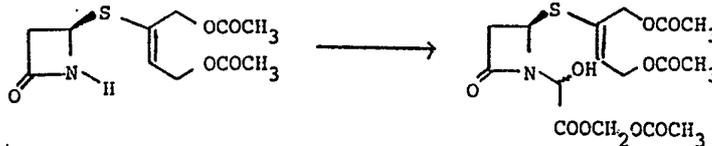


0,6 g 4β-Acetylglycolylthio-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on wurden in 100 ml Methanol gelöst und einige wenige g Silikagel wurden unter Rühren zugesetzt. Nach 1 h wurde das Silikagel abfiltriert und die erhaltene Lösung ergab nach Abdampfen des Lösungsmittels 0,35 g der im Titel genannten Verbindung.

NMR (CDCl₃): 2,20 δ (s, CH₃CO), 3,03 δ (dd, Jgem = 16 Hz, Jvic trans = 2,5 Hz, C-3-Hβ), 3,50 δ (dd, Jgem = 16 Hz, Jvic cis = 4,5 Hz, C-3-Hα), 4,77 δ (s, -CO-CH₂-OCO-), 5,32 δ (dd, Jvic = 4,5 und 2,5 Hz, C-4-H), 6,40 δ (breites s, NH).

Beispiel 9:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethoxy-carbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on



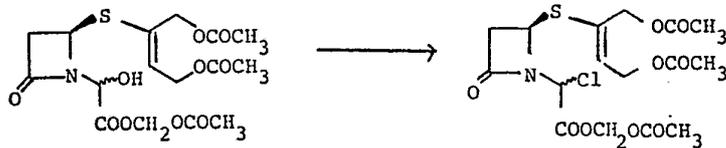
0,7 g Acetoxymethylglyoxylat (frisch hergestellt durch Ozonolyse von Diacetoxymethylfumarat) wurden in 30 ml Benzol gelöst und die erhaltene Lösung wurde mittels einer Dean-Stark-Vorrichtung 20 min am Rückfluss gehalten.

Nach Abkühlen auf 50 bis 60 °C wurden 0,7 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-azetidin-2-on, gelöst in 10 ml Benzol, zugesetzt und die erhaltene Lösung 2 h am Rückfluss gehalten. Die im Titel genannte Verbindung wurde in fast quantitativer Ausbeute erhalten und konnte als rohe Mischung für die nächste Stufe verwendet werden. Eine reine Probe wurde für analytische Zwecke durch präparative Dünnschichtchromatographie erhalten.

NMR (CDCl₃): 2,07 δ (s, 3 CH₃CO), 2,97 δ (dd, Jgem = 18 Hz, Jvic trans = 2 Hz, C-3-Hβ), 3,40 δ (dd, Jgem = 18 Hz, Jvic cis = 4 Hz, C-3-Hα), 4,70 δ (d, Jvic = 6 Hz, CH₂-C(=O)-H), 4,77 δ (s, CH₂-C(=O)-), 5,0-5,4 δ (m, C-4-H und -N-CH(OH)-COO-), 5,77 δ (s, -COO-CH₂-OCO-), 6,12 δ (t, Jvic = 6 Hz, =C-C(H₂)).

Beispiel 10:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethoxy-carbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on

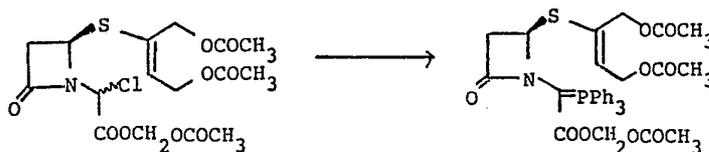


0,6 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethoxy-carbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, wurden auf 0 °C gekühlt; 0,115 g Pyridin und 0,104 ml Thionylchlorid wurden zugegeben und die Mischung 10 min lang gerührt. Das unlösliche Material wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum bei Raumtemperatur eingedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung in hoher Ausbeute erhalten wurde. Für analytische Zwecke wurde eine Probe durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, jedoch konnte die rohe Mischung ohne Reinigung für die nächste Stufe verwendet werden.

NMR (CDCl₃): 2,14 δ (s, 3 CH₃CO), 3,10 δ (dd, Jgem = 15,5 Hz, Jvic trans = 2 Hz, C-3-Hβ), 3,55 δ (dd, Jgem = 15,5 Hz, Jvic cis = 5 Hz, C-3-Hα), 4,77 δ (d, Jvic = 6,5 Hz, CH₂-C(=O)-H), 4,83 δ (s, CH₂-C(=O)-), 5,4-5,9 δ (m, C-4-H und -N-CHCl-COO-), 5,88 δ (s, -COO-CH₂-OCO-), 6,13 δ (t, Jvic = 6,5 Hz, =C-C(H₂)).

Beispiel 11:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethoxy-carbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on

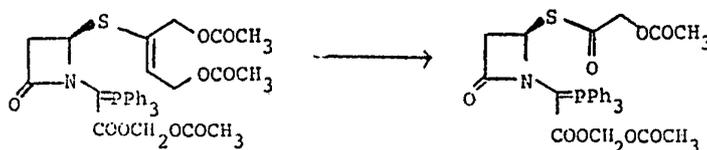


Eine Lösung von 0,430 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethoxy-carbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on in 5 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Dioxan mit einem

Gehalt von 0,520 g Triphenylphosphin und 0,08 ml Pyridin wurde über Nacht bei 50 °C gerührt. Das erhaltene Phosphoran wurde durch Säulenchromatographie auf Silikagel gerei-

nigt, wobei mit 70:30 Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde; 0,400 g der im Titel genannten Verbindung wurden erhalten.

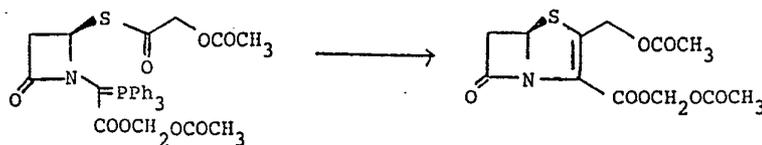
NMR (CDCl₃): 2,05 δ (s, 3 CH₃CO), 4,70 δ (d, J_{vic} = 6,5 Hz, CH₂-C(=H)), 4,73 δ (s, CH₂-C(=)), 5,77 δ (s, -COO-CH₂-OCO-), 5,90 δ (t, J_{vic} = 6,5 Hz, =C-C(H₂)), 7,1-8,0 δ (m, 3 C₆H₅).



0,7 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethoxyoxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidene-methyl)-azetidin-2-on wurden in 40 ml Dichlormethan gelöst und nach Abkühlen auf -20 °C wurden 50 ml einer 10%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan zugegeben. Nach wenigen min wurde ein Strom von Ozon in Sauerstoff bei -20 °C durchgeblasen, bis eine leichte Blaufärbung auftrat. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Reaktion abgebrochen und wenige Tropfen Trimethylphosphit wurden zugesetzt. Die

organische Lösung wurde mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, wobei 0,550 g der im Titel genannten Verbindung erhalten wurden. NMR (CDCl₃): 2,10 und 2,15 δ (zwei d, 2 CH₃CO), 4,72 δ (s, -CO-CH₂-OCO-), 5,64 δ (s, -COO-CH₂-OCO), 7,1 bis 8,0 δ (m, 3 C₆H₅).

Beispiel 13:
(5R)-Acetoxymethyl-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat



0,7 g 4β-Acetylglucosylthio-1-(1-acetoxymethoxyoxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidene-methyl)-azetidin-2-on wurden in 30 ml trockenem Toluol gelöst und 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung, die aus der im Titel genannten Verbindung und Triphenylphosphinoxid bestand, wurde durch kurze Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt, wobei mit 97:3 Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde; es wurden 0,250 g Acetoxymethyl-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat erhalten.

NMR (CDCl₃): 2,11 und 2,13 δ (zwei s, 2 CH₃CO), 3,49 δ (dd, J_{gem} = 16,5 Hz, J_{vic trans} = 2 Hz, C-6-Hβ), 3,86 δ (dd, J_{gem} = 16,5 Hz, J_{vic cis} = 3,8 Hz, C-6-Hα), 5,12 und 5,45 δ

(zwei d, J_{gem} = 15,5 Hz, =C-CH₂), 5,68 δ (dd, J_{vic} = 3,8 und 2 Hz, C-5-H), 5,87 δ (s, -COO-CH₂-OCO-).

IR (CHCl₃): 1800 cm⁻¹ β-Lactam C=O, 1750-1725 cm⁻¹ Ester C=O.

UV (ÄtOH): λ_{max} 325 nm.

MS: m/e 315,04108 (M⁺) berechnet für C₁₂H₁₃NO₅S 315,04127.

Beispiel 14:
4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on

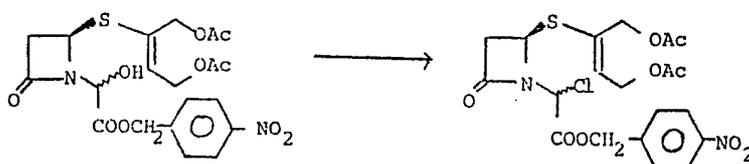


Die im Titel genannte Verbindung wurde nach dem in Beispiel 9 beschriebenen Verfahren erhalten, wobei p-Nitrobenzylglyoxylat verwendet wurde, das durch Ozonolyse von p-Nitrobenzylfumarat frisch hergestellt worden war.

NMR (CDCl₃): 2,1 δ (s, 6H), 2,8-3,7 δ (m, 2H), 4,7-4,9 δ

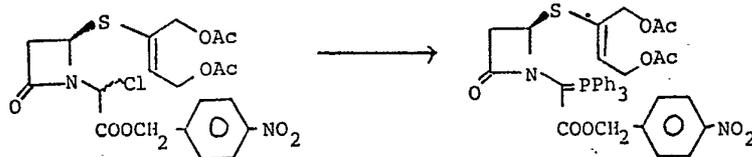
(m, 5H), 5,1-5,6 δ (m, 2H), 5,2 δ (m, 1H), 6,1 δ (m, 1H), 7,5-8,3 δ (m, 4H).

Beispiel 15:
4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on



Die im Titel genannte Verbindung wurde nach dem in Beispiel 10 beschriebenen Verfahren hergestellt.

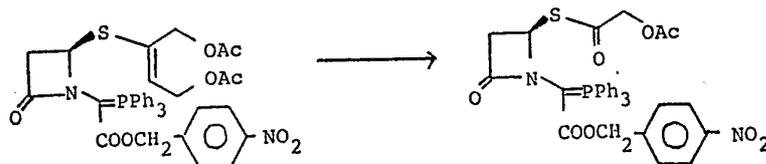
NMR (CDCl₃): 2,1 δ (s, 6H), 2,8–3,7 δ (m, 2H), 4,7–4,9 δ (m, 4H), 5,2–5,4 δ (m, 1H), 5,4 δ (m, 2H), 6,1–6,3 δ (m, 2H), 7,5–8,4 δ (m, 4H).



Beispiel 16:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on

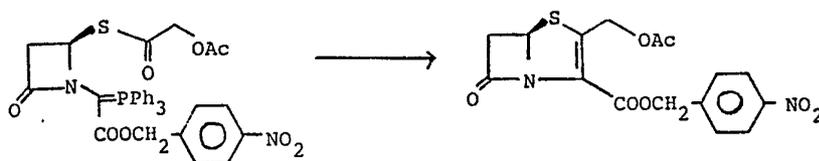
Die im Titel genannte Verbindung wurde nach dem in Beispiel 11 beschriebenen Verfahren hergestellt.



Beispiel 17:

4β-Acetylglycolthio-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on

Die im Titel genannte Verbindung wurde nach dem in Beispiel 12 beschriebenen Verfahren hergestellt.



Beispiel 18:

25 (5R)-p-Nitrobenzyl-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat

Die im Titel genannte Verbindung wurde nach dem in Beispiel 13 beschriebenen Verfahren hergestellt.

NMR (CDCl₃): 3,75 δ (1H, dd, J = 2,3 Hz, 16,8 Hz, H-6α), 3,87 δ (1H, dd, J = 3,6 Hz, 16,8 Hz, H-6β), 5,14 δ (1H, d, J = 15,8, =C-CH₂O-), 5,50 δ (1H, d, J = 15,8 Hz, =C-CH₂O), 5,71 δ (1H, dd, J = 2,3 Hz, 3,6 Hz, H-5).

[α]_D + 87° (c = 1,2 in CHCl₃).

IR (CHCl₃): 1800 (β-Lactam), 1750 und 1720 cm⁻¹.

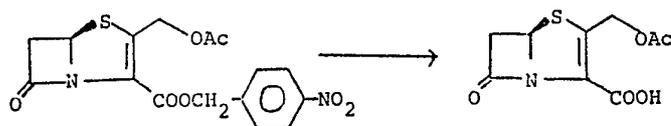
UV (ÄtOH): 265 (ε 11000) und 322 (ε 7000) nm.

M.S.: m/e 378 (M⁺).

Fp. 122 bis 123 °C.

Beispiel 19:

(5R)-2-Acetoxymethyl-2-penam-3-carbonsäure



200 mg (5R)-p-Nitrobenzyl-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat, hergestellt wie in Beispiel 18 beschrieben, wurden in 12 ml Äthylacetat gelöst. 8 ml einer 0,2M NaHCO₃-Lösung und 400 mg 10% Pd/C wurden zugesetzt und die erhaltene Zweiphasenmischung unter Wasserstoff 60 min lang geschüttelt. Nach Filtrieren des Katalysators wurde die wässrige Phase mit 20 ml 5%iger wässriger Citronensäure angesäuert und dreimal mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Schichten wurden über Na₂SO₄

getrocknet und eingedampft, wobei 60 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten wurden.

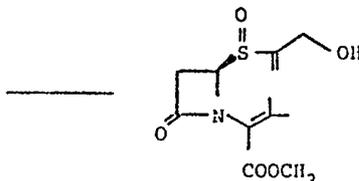
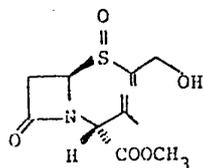
IR (CHCl₃): 1790 (β-Lactam), 1735 und 1700 cm⁻¹.
UV (ÄtOH): 300 nm.

Beispiel 20:

4β-(1-Hydroxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd



4 g Penicillansäuremethylester-S-oxyd wurden in 15 ml Toluol gelöst und mit 15 ml Propargylalkohol 8 h am Rückfluss gehalten. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand durch kurze Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt, wobei mit Dichlormethan-Äthylacetat (1:1) eluiert wurde. Es wurden 2,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

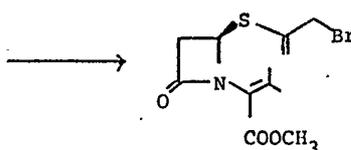
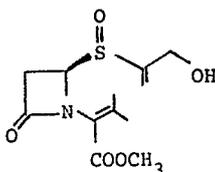


NMR (CDCl₃): 1,96 δ (breites s, 3H, $\overset{\text{H}}$ C-CH₃), 2,91 und 3,35 δ (dd, 2H, J = 2 Hz, 5 Hz, 15 Hz, CO-CH₂-CH-S), 3,78 δ (s, 3H, COOCH₃), 4,36 δ (breites s, 2H, CH₂OH), 4,90–5,25 δ (m, 3H, CH-COOCH₃-C=C=CH₂), 5,35 δ (m, 1H, CH₂-CH-S), 5,88 δ (s, 2H, CH₂=C-S).

Beispiel 21:

4β-(1-Hydroxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd

3,0 g 4β-(1-Hydroxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd wurden in 100 ml Dichlormethan gelöst und einige wenige h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bestand der Rückstand aus der reinen, im Titel genannten Verbindung, die in quantitativer Ausbeute erhalten worden war.

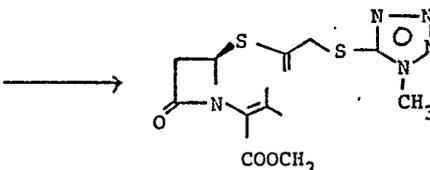
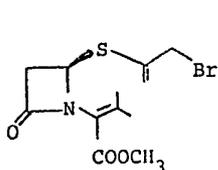


20 NMR (CDCl₃): 2,08 δ (s, 3H, $\overset{\text{H}}$ C-CH₃), 2,18 (s, 3H, $\overset{\text{H}}$ C-CH₃), 2,7–3,6 (m, J = 2 Hz, 5 Hz, 16 Hz, CO-CH₂-CH-S), 3,78 (s, 3H, COOCH₃), 4,35 (s, 2H, CH₂OH), 5,32 (m, 1H, CH-S), 5,90 (breites s, 2H, =CH₂).

25 Beispiel 22:

4β-(1-Brommethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on

1,8 g 4β-(1-Hydroxymethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und auf -20 °C gekühlt. 0,7 ml Pyridin und 3,0 ml PBr₃ wurden zugesetzt und die Mischung wurde 15 min lang gerührt. Äthylacetat wurde zugesetzt und die organische Schicht mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und dann über Na₂SO₄ getrocknet, wobei nach Abdampfen des Lösungsmittels 1,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten wurden.



NMR (CDCl₃): 2,04 δ (s, 3H, $\overset{\text{H}}$ C-CH₃), 2,24 δ (s, 3H, $\overset{\text{H}}$ C-CH₃), 3,24 δ (dd, J = 2,8, 5, 16 Hz, 2H, C-CH₂-CH), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 4,02 (s, 2H, CH₂Br), 5,24 (breites s, 1H, =CH), 5,37 δ (dd, J = 2,8 Hz, 5 Hz, 1H, CH₂-CH-S), 5,60 (breites s, 1H, =CH).

45 Beispiel 23:

4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]vinylthio]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on

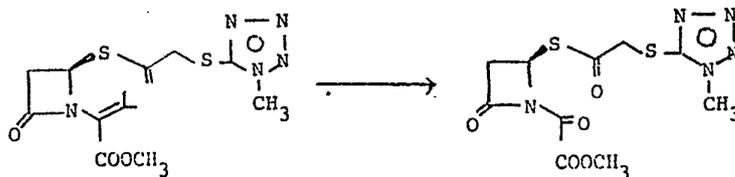
1,4 g 4β-(1-Brommethyl-vinylthio)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on wurden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. 0,8 g 1-Methyl-5-thiol-tetrazolnatriumsalz wurden zugesetzt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des unlöslichen Stoffes wurde die Mischung mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand bestand aus 2,0 g der reinen, im Titel genannten Verbindung.

60 NMR (CDCl₃): 2,00 δ (s, 3H, $\overset{\text{H}}$ C-CH₃), 2,22 δ (s, 3H, $\overset{\text{H}}$ C-CH₃), 2,70–3,80 δ (m, 2H, J = 2 Hz, 5 Hz, 15 Hz, CO-CH₂-CH-S), 3,72 δ (s, 3H, COOCH₃), 3,95 δ (s, 3H, N-CH₃), 4,10 δ (s, 2H, CH₂-S), 5,18 δ (breites s, 1H, S-C=CH), 5,36 δ (m, 1H, CH₂-CH-S), 5,57 δ (breites s, 1H, S-C=C-H).

65

Beispiel 24:

4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetyl-thio]-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on

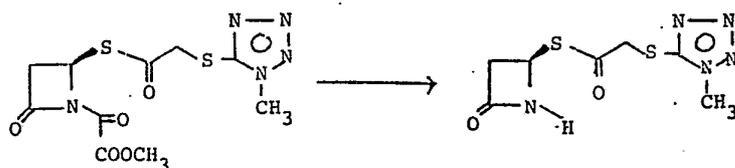


1,8 g 4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-vinylthio]-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on wurden in 200 ml Dichlormethan gelöst und auf -78°C gekühlt. Ein Strom von ozonisiertem Sauerstoff wurde durch die Lösung geblasen, bis Blaufärbung auftrat. Einige wenige Tropfen $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$ wurden zugesetzt, die Mischung wurde auf Raumtemperatur gebracht und eingedampft, wobei 1,3 g der im Titel genannten Verbindung erhalten wurden.

NMR (CDCl_3): 2,9–3,7 δ (m, 2H, COCH_2CHS), 3,85 δ (s, 3H, COO-CH_3), 3,98 (s, 3H, N-CH_3), 4,35 (s, 2H, CH_2S), 5,75 (m, 1H, CH_2CHS).

Beispiel 25:

15 4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-azetidin-2-on

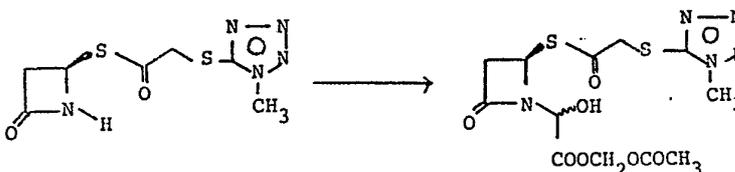


1,2 g 4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on wurden in einer 1:1 Mischung Äthylacetat-Methanol gelöst und einige wenige g Silikagel wurden unter starkem Rühren zugegeben. Nach 1 h wurde der unlösliche Stoff abfiltriert und die Lösung wurde im

Vakuum eingedampft. Die im Titel genannte Verbindung kristallisierte aus Methanol-Äthyläther. Ausbeute 0,6 g.

Beispiel 26:

30 4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-1-(1-acetoxymethoxyoxaloyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on

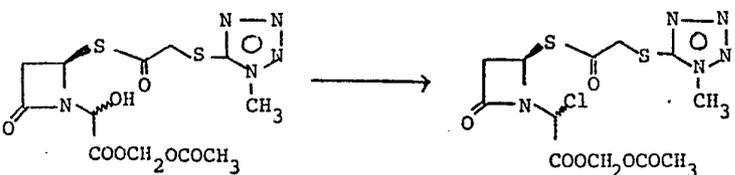


1,5 g 4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-azetidin-2-on wurden in 50 ml Benzol mit 1,2 g Acetoxymethylglyoxylylat (frisch hergestellt durch Ozonolyse von Diacetoxymethylfumarat) am Rückfluss gehalten. Die Reaktion war nach 3 h beendet. Das nach Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene rohe Öl konnte ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet werden. Eine Probe wurde für spektroskopische Daten durch Dünnschichtchromatographie gereinigt.

45 NMR (CDCl_3): 2,05 δ (s, 3H), 2,7–3,8 (m, 2H), 3,95 δ (s, 3H), 4,30 δ (s, 2H), 5,40 δ (s, 1H), 5,50 δ (m, 1H), 5,80 δ (s, 2H).

Beispiel 27:

50 4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-1-(1-acetoxymethoxyoxaloyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on

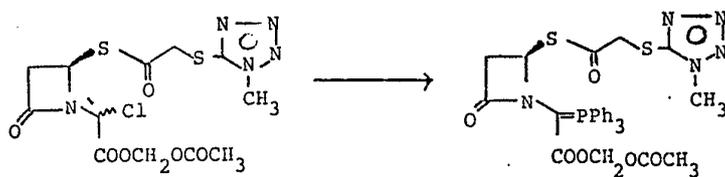


Das nach dem vorhergehenden Beispiel erhaltene Öl, das aus rohem 4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-1-(1-acetoxymethoxyoxaloyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on bestand, wurde in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit äquimolaren Anteilen an Pyridin und Thionylchlorid behandelt, bis das gesamte Ausgangsmaterial

verschwunden war. Nach Abfiltrieren des unlöslichen Stoffes wurde das Filtrat sofort für die nächste Stufe verwendet.

65 Beispiel 28:

4β-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-1-(1-acetoxymethoxyoxaloyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

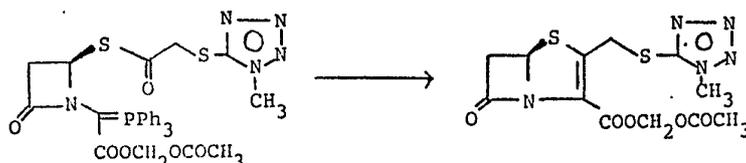


Zu der Lösung, die das rohe 4 β -[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thioacetylthio]-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-chloromethyl)-azetidin-2-on enthielt, wurden 800 mg Triphenylphosphin und 0,4 ml Pyridin zugesetzt und die erhaltene Mischung einige wenige h auf 60 bis 70 °C erhitzt. Das

Phosphoran wurde auf Silikagel gereinigt, wobei mit Dichlormethan-Äthylacetat (1:1) eluiert wurde.

Beispiel 29:

(5R)-Acetoxymethyl-2-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-2-penam-3-carboxylat

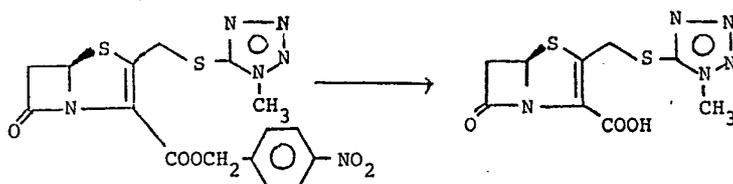


0,500 g 4 β -[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethylacetylthio]-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidene-methyl)-azetidin-2-on wurden in 30 ml Toluol gelöst und 2 h auf 100 °C erhitzt. Die im Titel genannte Verbindung wurde durch kurze Säulenchromatographie auf Silikagel von PPh₃O gereinigt, wobei mit Dichlormethan-Äthylacetat (8:2) eluiert wurde.

NMR (CDCl₃): 2,15 δ (s, 3H, COCH₃), 3,30–4,03 δ (m, J = 4 Hz, 2 Hz, -CH₂-6), 3,97 δ (s, 3H, -NCH₃), 4,56 δ (d, J = 14 Hz, 1H, H_{CH-S}), 4,84 δ (d, J = 14 Hz, 1H, H_{CH-S}), 5,65 δ (dd, J = 4 Hz, 2 Hz, 1H, H-5 α), 5,88 δ (s, 2H, COOCH₂).

Beispiel 30:

30 (5R)-2-[(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-2-penam-3-carbonsäure

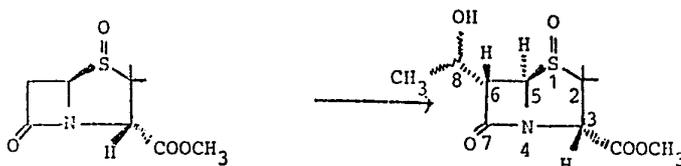


Die im Titel genannte Verbindung wurde nach dem in Beispiel 19 beschriebenen Verfahren erhalten. Das (5R)-p-Nitrobenzoyl-2-[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-2-penam-3-carboxylat wurde nach einem ähnlichen Verfahren erhalten, wie es in den vorhergehenden Beispielen beschrieben ist.

IR (CHCl₃): 1800 (β -Lactam), 1750 und 1720.

Beispiel 31:

Methyl-6 α -(1'-hydroxyäthyl)-penicillinat-S-oxyd



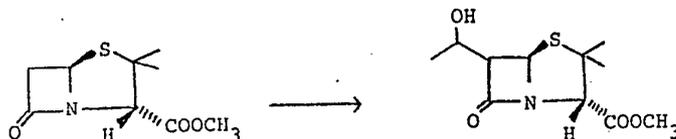
Eine Lösung von 2,3 g Methylpenicillinat-S-oxyd in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde auf -78 °C gekühlt. Lithiumdiisopropylamid (frisch hergestellt aus 5 ml Diisopropylamin und 20 ml einer 1,6M BuLi-Hexanlösung), gelöst in wasserfreiem Tetrahydrofuran, wurde zugesetzt und die Mischung 10 min bei -78 °C stehen gelassen. 5 ml Acetaldehyd wurden nach und nach zugegeben und das Ganze wurde 15 min lang gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung abgeschreckt, mit Äthylacetat extrahiert, zweimal mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand kurz durch Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt, wobei mit Dichlormethan-Äthylacetat (1:1) eluiert wurde. Ausbeute 1,5 g. Die im Titel genannte Verbindung bestand aus einer 2:3

Mischung von Epimeren an der das Kohlenstoffatom tragenden Hydroxylgruppe, bezogen auf NMR, wobei die neue C₆-C₈-Bindung wegen der Stereospezifität der Reaktion unter den angewendeten Bedingungen nur in der α -Stellung ist.

NMR (CDCl₃): 1,27 δ (s, 3H, α -CH₃), 1,40 δ (d, 3H, J = 5,7 Hz, CH₃-CHOH) Hauptisomer, 1,48 δ (d, 3H, J = 5,7 Hz, CH₃-CHOH) geringeres Isomer, 1,70 δ (s, 3H, β -CH₃), 3,4–3,8 δ (m, 1H, H-6), 3,80 δ (s, 3H, COOCH₃), 4,1–4,7 δ (m, 1H, CHOH), 4,50 δ (s, 1H, H-3), 4,98 δ (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-5) geringeres Isomer, 5,05 δ (d, J = 1,9 Hz, 1H, H-5) Hauptisomer.

Beispiel 32:

Methyl-6-(1-hydroxyäthyl)-3-penicillinat

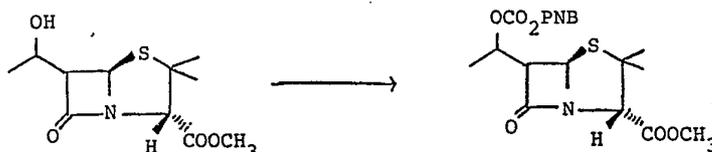


Zu einer Lösung von 2,2 g Methylpenicillanat in 30 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde ein schwacher Überschuss an Lithiumdiisopropylamid bei -78°C unter Stickstoff zugesetzt. Ein Acetaldehydüberschuss wurde zugetropft, die Mischung 5 min gerührt, mit einer Spur Essigsäure abgeschreckt, in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die über Na_2SO_4 getrockneten und im Vakuum einge-

dampften organischen Schichten ergaben 0,8 g der im Titel genannten Verbindung.

10

Beispiel 33:
Methyl-6-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-3-penicillanat



1,2 g Methyl-6-(1-hydroxyethyl)-3-penicillanat wurden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf -78°C abgekühlt und mit 1 Äquivalent Butyllithium behandelt. 1,2 Äquivalente p-Nitrobenzyloxycarbonylchlorid wurden zu der erhaltenen Mischung zugegeben. Nach 30 min bei -78°C wurde die Reaktionsmischung 60 min bei Raumtemperatur stehen gelassen, in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert.

Es wurden nach Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen 1,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

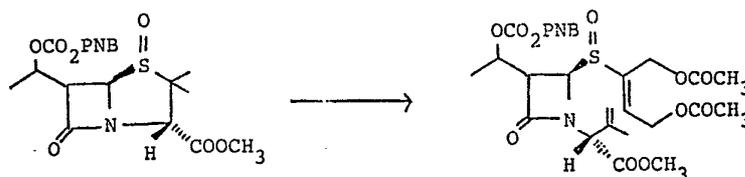
25

Beispiel 34:
Methyl-6-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-3-penicillanat-S-oxyd



1,8 g Methyl-6-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-3-penicillanat wurden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C mit 1,5 Äquivalenten m-Chlorperbenzoesäure behandelt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung geschüttelt, extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es wurden 1,4 g des erwarteten Sulfoxyds erhalten.

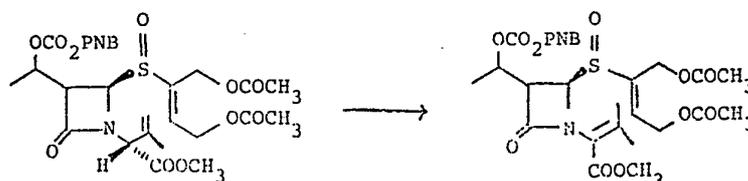
Beispiel 35:
4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd



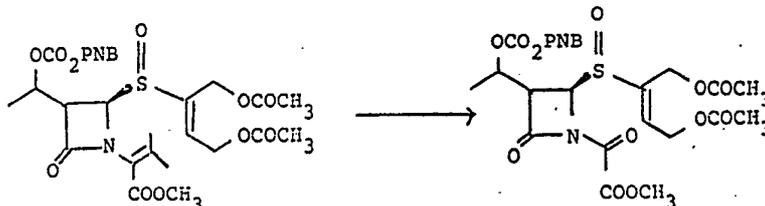
Eine Lösung von 2,0 g Methyl-6-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-3-penicillanat-S-oxyd und 2,4 g Butindioldiacetat in 50 ml Toluol wurde 24 h am Rückfluss gehalten. Die Einschlussverbindung wurde danach durch Säulenchromatographie gereinigt, wobei mit 9:1 Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde. Es wurden 1,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Beispiel 36:
4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyethyl)-1-(methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd

60



1,3 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd wurden in 80 ml Dichlormethan gelöst. 0,3 ml Triäthylamin wurden zugesetzt und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die reine,



im Titel genannte Verbindung wurde bei Abdampfen des Lösungsmittels in quantitativer Ausbeute erhalten.

Beispiel 37:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on-S-oxyd

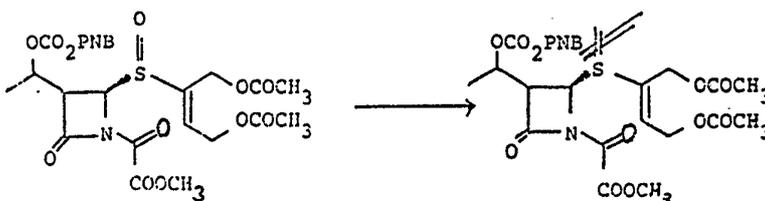
Eine Lösung von 1,1 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxyd in 100 ml Dichlormethan wurde auf -78°C gekühlt. Ozon in Sauerstoff wurde durchgeblasen, bis Blaufärbung auftrat. Die Lösung wurde mit einer wässrigen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung geschüt-

telt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Eindampfen wurden 0,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

20

Beispiel 38:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on



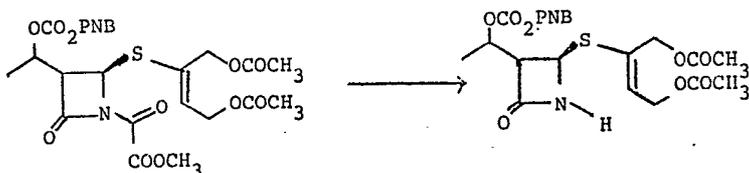
Eine Lösung von 0,8 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid wurde auf -20°C gekühlt und 0,6 ml Phosphortribromid wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde nach 10 min mit Äthylacetat verdünnt und zweimal mit einer

NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die über Na_2SO_4 getrocknete und eingedampfte organische Phase ergab 0,4 g der reduzierten Verbindung.

40

Beispiel 39:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on



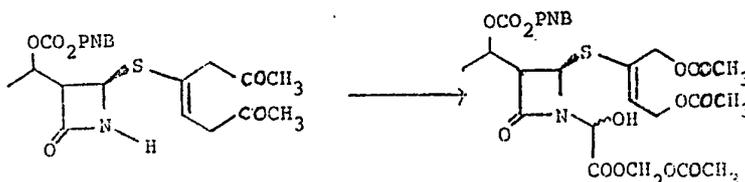
1,2 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxyoxaloyl-azetidin-2-on wurden in Methanol gelöst und 2 g Silikagel wurden zu der Lösung zugesetzt. Nach 60 min wurde das unlösliche Material abfiltriert und die organische Phase eingedampft. Eine

kurze Säulenchromatographie ergab 0,4 g der im Titel genannten Verbindung.

55

Beispiel 40:

4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxy-methyl)-azetidin-2-on

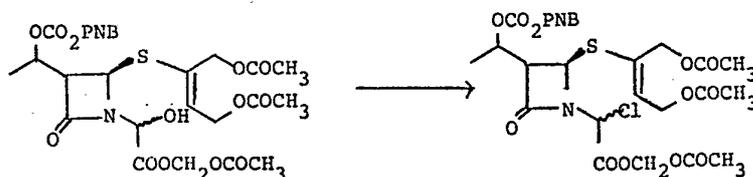


0,6 g 4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on, gelöst in 30 ml Benzol, und 0,6 g Acetoxymethylglyoxylat (frisch hergestellt durch Ozonolyse von Diacetoxymethylfumarat) wurden am Rückfluss gehalten. Die Reaktion war nach 2 h beendet. Das

Kondensationsprodukt konnte ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet werden.

Beispiel 41:

5 4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-chlor-methyl)-azetidin-2-on

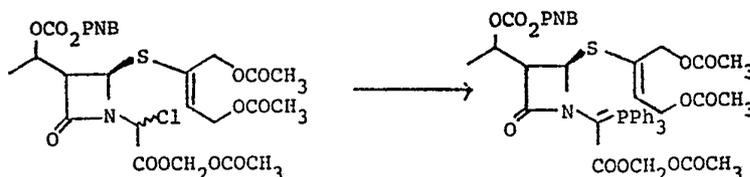


0,5 g 4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on wurden in 12 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. 1,1 Äquivalente Pyridin und 1,1 Äquivalente Thionylchlorid wurden zuge- 20
setzt. Die Mischung wurde 10 min lang gerührt. Das unlösliche Material wurde abfiltriert und die Lösung bei Raumtemperatur eingedampft, wobei die im Titel genannte Verbindung

in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurde. Das Produkt konnte ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet werden.

Beispiel 42:

4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

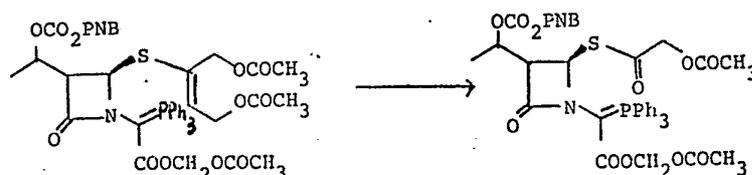


Eine Lösung von 0,760 g 4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on in 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Dioxan wurde mit 2 Äquivalenten Triphenylphosphin und 1,1 Äquivalenten Pyridin über Nacht bei 50 °C gerührt. Das Phosphoran wurde durch Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt, wobei mit 70:30 Dichlor-

35 methan-Äthylacetat eluiert wurde. Es wurden 0,480 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Beispiel 43:

4 β -Acetylglycolylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxy- 40
äthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

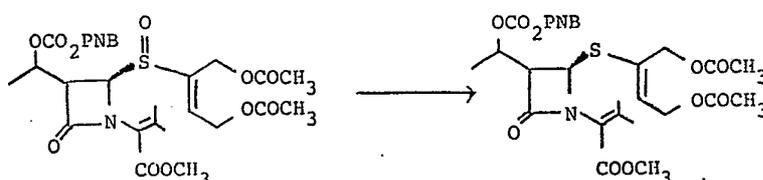


0,45 g 4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst und auf -20 °C gekühlt. 30 ml einer Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan wurden zugegeben. Nach einigen wenigen min wurde Ozon in Sauerstoff durchgeblasen, bis leichte Blaufärbung auftrat. Die Reaktion wurde abgebrochen und einige wenige Tropfen Trimethylphosphit wurden zugegeben. Die organische Phase

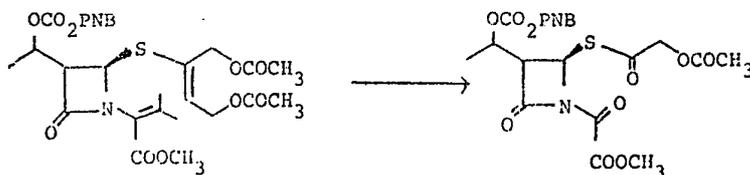
wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es wurden 0,260 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Beispiel 44:

4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on



1,5 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-Oxyd wurden in 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und auf -20 °C gekühlt. 0,8 ml Phosphortribromid wurden zugesetzt, die Mischung wurde 10 min gerührt, mit Äthylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die über Na₂SO₄



getrocknete und eingedampfte organische Schicht ergab 1,1 g der im Titel genannten Verbindung.

Beispiel 45:

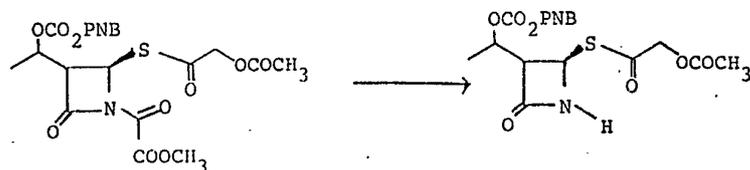
4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxyoxalyl-azetidin-2-on

1,4 g 4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on in 120 ml Dichlormethan wurden auf -78 °C abgekühlt. Ozon in Sauerstoff wurde durchgeblasen, bis eine Blaufärbung auftrat. Die Lösung wurde mit wässriger Na₂S₂O₅-Lösung geschüttelt und über Na₂SO₄ getrock-

net. Beim Eindampfen wurden 0,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Beispiel 46:

4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on

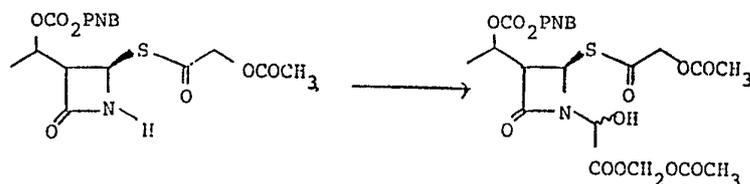


0,8^m g 4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxyoxalyl-azetidin-2-on wurden in 50 ml Methanol gelöst und einige wenige g Silikagel wurden zugesetzt. Die Mischung wurde 60 min bei Raumtemperatur stehengelassen, das unlösliche Material abfiltriert und das Fil-

trat ergab nach Eindampfen 0,300 g der im Titel genannten Verbindung.

Beispiel 47:

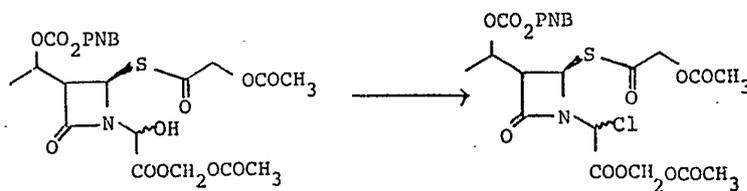
35 4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on



0,5 g 4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on und 0,5 g Acetoxymethylglyoxylat in 30 ml Benzol wurden am Rückfluss gehalten, bis die Reaktion beendet war (2 h). Die erhaltene, im Titel genannte Verbindung konnte ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet werden.

Beispiel 48:

50 4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on

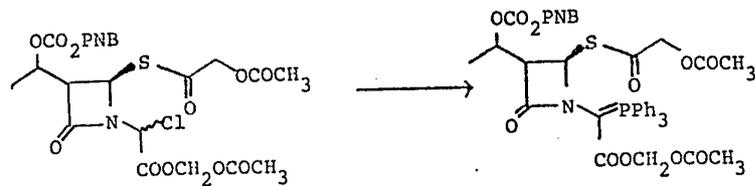


0,35 g 4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on wurden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran bei 0 °C gelöst. 1,1 Äquivalente Pyridin und 1,1 Äquivalente Thionylchlorid wurden zugesetzt. Die Mischung wurde 10 min lang gerührt. Der Niederschlag wurde filtriert und das Filtrat ergab nach Eindampfen die im Titel genannte

Verbindung in quantitativer Ausbeute. Das Rohprodukt wurde als solches für die nächste Stufe verwendet.

Beispiel 49:

65 4β-Acetylglucosylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on

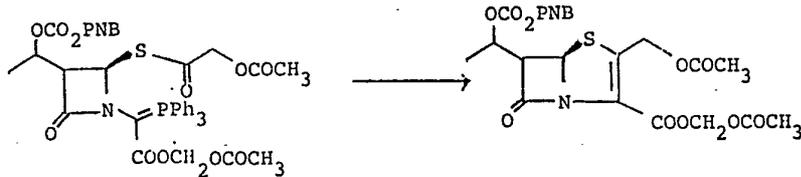


0,400 g 4 β -Acetylglycolylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbo-
nyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxyacetyl-1-chlormethyl)-
azetidin-2-on wurden in 20 ml einer 1:1 Mischung von
Tetrahydrofuran und Dioxan gelöst. 2 Äquivalente Triphe-
nylphosphin und 1,1 Äquivalente Pyridin wurden zugesetzt
und die Mischung über Nacht bei 50 °C gerührt. Die im Titel
genannte Verbindung wurde durch Säulenchromatographie

auf Silikagel gereinigt, wobei mit 70:30 Dichlormethan-Äthyl-
acetat eluiert wurde. 0,280 g des Phosphorans wurden erhal-
ten.

Beispiel 50:

(5R)-Acetoxymethyl-6-(1-p-nitrobenzyloxycarboxyloxyäthyl)-
2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat

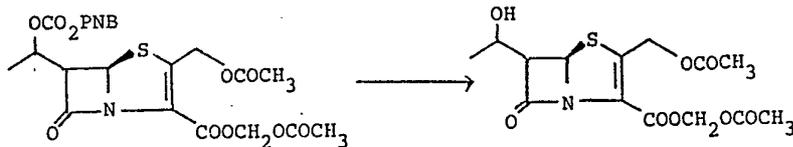


0,210 g 4 β -Acetylglycolylthio-3-(1-p-nitrobenzyloxycarbo-
nyloxyäthyl)-1-(1-acetoxymethyloxyacetyl-1-triphenyl-
phosphoranylidenmethyl)-azetidin-2-on wurden in 7 ml
Toluol gelöst und die Lösung 2 h am Rückfluss gehalten.
Durch Reinigen mittels kurzer Säulenchromatographie,

wobei mit 95:5 Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde,
wurden 0,050 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Beispiel 51:

(5R)-Acetoxymethyl-6-(1-hydroxyäthyl)-2-acetoxymethyl-
2-penam-3-carboxylat



0,060 g 5R-Acetoxymethyl-6-(1-p-nitrobenzyloxycarboxyl-
oxyäthyl)-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat wurden in
eine Mischung von Wasser, Äthanol und K₂HPO₄ gegossen
und mit 10% Pd/C hydrogenolysiert. Eine rasche Reinigung
durch Säulenchromatographie auf Silikagel ergab 0,015 g der
im Titel genannten Verbindung.

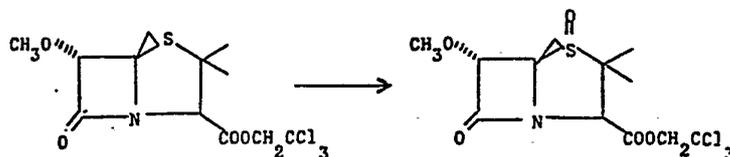
(5R)-6-(1'-Hydroxyäthyl)-2-[(5''-methyl-1'',3'',4''-thiadiazol-
2''-yl)-thiomethyl]-2-penam-3-carbonsäure, (5R)-6-
(1'-Hydroxyäthyl)-2-[(1'',2'',3''-triazol-5''-yl)-thiomethyl]-2-
penam-3-carbonsäure und (5R)-6-(1'-Hydroxyäthyl)-2-
(pyrazinyl)-thiomethyl-2-penam-3-carbonsäure erhalten.

Beim Arbeiten wie in den vorhergehenden Beispielen,
jedoch unter Verwendung von 5-Methyl-2-thiol-1,3,4-thiadiazol,
5-Thiol-1,2,3-triazol oder Thiolpyrazin anstelle von
1-Methyl-5-thioltetrazol wurden (5R)-2-[(5'-Methyl-
1',3',4'-thiadiazol-2'-yl)-thiomethyl]-2-penam-3-carbonsäure,
(5R)-2-[(1',2',3'-Triazol-5-yl)-thiomethyl]-2-penam-3-carbon-
säure, (5R)-2-(Pyrazinyl)-thiomethyl-2-penam-3-carbonsäure,

Beim Arbeiten, wie oben beschrieben, jedoch unter Redu-
zieren des Methyl-6-(1'-hydroxyäthyl)-3-penicillanats gemäss
dem wohl bekannten Verfahren wurden die entsprechenden
6-Äthyl-derivate erhalten.

Beispiel 52:

6 α -Methoxypenicillansäure-trichloräthylester-S-oxid



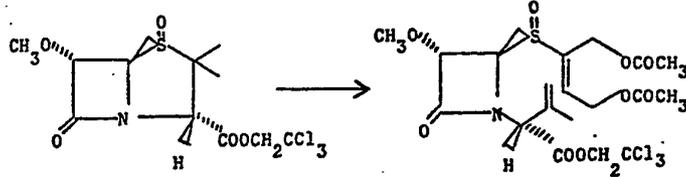
800 mg 6 α -Methoxypenicillansäure-trichloräthylester,
hergestellt gemäss Giddings et al, Tetrahedron Letters, 11,
995 (1978), wurden in 20 ml Dichlormethan gelöst und portio-
nenweise mit 570 mg m-Chlorperbenzoesäure bei Zimmer-
temperatur behandelt. Die organische Phase wurde mit einer
gesättigten Lösung von NaHCO₃ gewaschen und einge-
dampft. Die gewünschte Verbindung wurde aus Äthyläther
umkristallisiert. Man erhielt 650 mg.

Smp. 120-121 °C.

NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (s, 3H, α -CH₃); 1.75 (s, 3H,
 β -CH₃); 3.58 (s, 3H, OCH₃); 4.52 (s, 1H, 3-H); 4.70-5.00 (zwei
d, 2H, J=9 Hz, CH₂CCl₃); 4.97 (d, 1H, J=1.5 Hz, H-5); 5.07
(d, 1H, J=1.5 Hz, H-6).

Beispiel 53:

3 α -Methoxy-4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(trichlor-
äthoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid



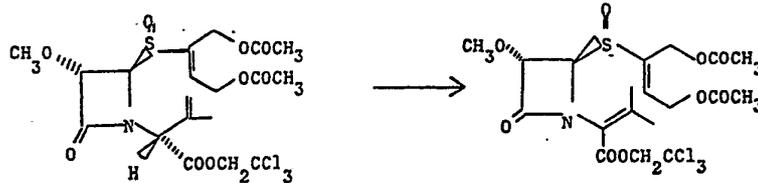
550 mg 6 α -Methoxypenicillansäure-trichloräthylester-S-oxid wurden in 25 ml Toluol gelöst, 1,2 g Butyndiol-Diacetat wurden zugegeben und das erhaltene Gemisch wurde während 10 h rückflusiert. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf einer Silikagelsäule chromatographiert und mit 10% Äthylacetat-Dichlormethan eluiert.

Man erhielt 450 mg der gewünschten Verbindung.

NMR (CDCl₃) δ : 2.01 (bs, 3H,);
 10 2.08–2.10 (zwei s, 6H, OCOCH₃); 3.45 (s, 3H, OCH₃);
 4.75–5.00 (Multipllett, 8H); 5.18 (bs, 2H, =CH₂); 5.27 (d, 1H,
 J = 1.5 Hz, H-3); 6.57 (t, 1H, J = 6.0 Hz,).

Beispiel 54:

¹⁵ 3 α -Methoxy-4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-trichloräthoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid



400 mg 3 α -Methoxy-4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(trichloräthoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid wurden in 10 ml Dichlormethan gelöst und bei Zimmertemperatur mit einigen Tropfen Triäthylamin während 2 h gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man die reine gewünschte Verbindung.

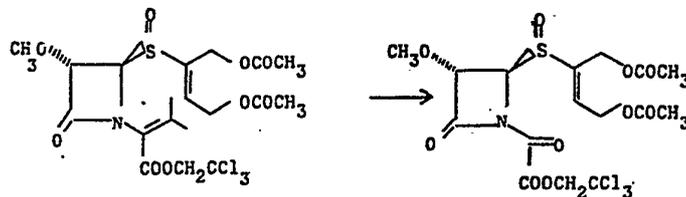
NMR (CDCl₃) δ : 2.10 (s, 6H, , OCOCH₃); 2.14

(s, 3H, OCOCH₃); 2.40 (s, 3H, , 3.49 (s, 3H, OCH₃);

4.82–4.88 (zwei s, 4H, OCOCH₃, CCl₃); 4.91
 (d, 2H, J = 6.0 Hz,); 4.95 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-4);
 30 5.23 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-3); 6.60 (t, 1H, J = 6.0 Hz,).

Beispiel 55:

³⁵ 3 α -Methoxy-4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-trichloräthoxy-oxaloyl-azetidin-2-on-S-oxid

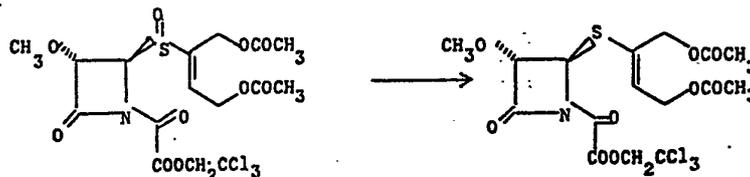


2 g 3 α -Methoxy-4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-trichloräthoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid wurden in 200 ml Dichlormethane gelöst und auf -70 °C abgekühlt. Ozon in Sauerstoff wurde bis zum Auftreten einer blauen Färbung durch die Lösung geleitet. Dann wurden einige Tropfen Trimethylphosphit zugegeben und nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man die reine gewünschte Verbindung.

NMR (CDCl₃) δ : 2.10–2.12 (zwei s, 6H, OCOCH₃); 3.58
 (s, 3H, OCH₃); 4.75–5.05 (m, 6H, CCl₃,);
 50 5.07 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H-4); 5.22 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H-3);
 6.61 (t, 1H, J = 6.0 Hz,).

Beispiel 56:

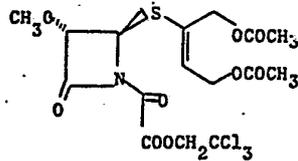
⁵⁵ 3 α -Methoxy-4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-trichloräthoxyoxaloyl-azetidin-2-on



800 mg 3 α -Methoxy-4 β -(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-trichloräthoxyoxaloyl-azetidin-2-on-S-oxid wurden in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst und auf -20 °C

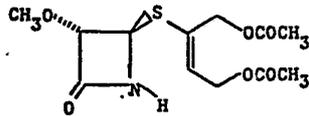
abgekühlt. 0,5 ml PBr₃ wurden zugegeben und das Gemisch wurde während 10 min gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in Äthylacetat gegossen und mehrmals mit Wasser

gewaschen, worauf der erhaltene Rückstand nach Trocknen über Na_2SO_4 im wesentlichen die gewünschte Verbindung ergab, welche ohne weitere Aufarbeitung im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wurde.



Der rohe Rückstand aus dem vorangehenden Beispiel wurde in 100 ml Methanol gelöst und unter Umrühren mit 3 g Silikagel versetzt. Das Gemisch wurde während 2 h gerührt und nach Filtrieren über SiO_2 wurde der Rückstand auf einer Silikagel-Säule chromatographiert unter Eluieren mit 20% Äthylacetat-Dichlormethan, wobei 400 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

NMR (CDCl_3) δ : 2.08–2.11 (zwei s, 6H, OCOCH_3); 3.55 (s, 3H, OCH_3); 4.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{H}-\text{CH}_2$);

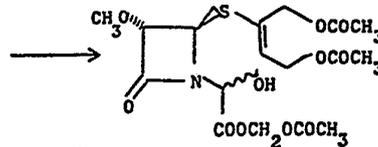


250 mg 3α-Methoxy-4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-azetidin-2-on wurden in 20 ml Benzol gelöst und während 3 h mit 300 mg Acetoxymethylglyoxylat (frisch hergestellt durch Ozonolyse von Diacetoxymethylfumarat) rückflusiert. Das rohe Gemisch wurde durch Säulenchromatographie auf Silikagel und Eluieren mit 40% Äthylacetat-Dichlormethan gerei-

4.81 (bs, 3H, $\text{S}-\text{CH}_2$); 4.86 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{H}-3$);

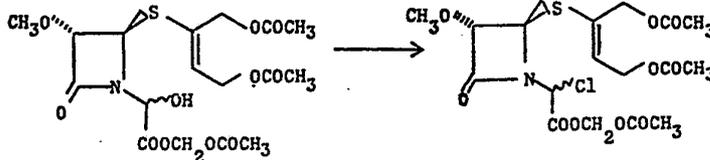
6.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, $\text{H}-\text{CH}_2$); 6.50 (bs, 1H, NH).

Beispiel 58:
25 3α-Methoxy-4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on



25 nigt und ergab ein 150 mg der reinen gewünschten Verbindung als Mischung von Diastereoisomeren.

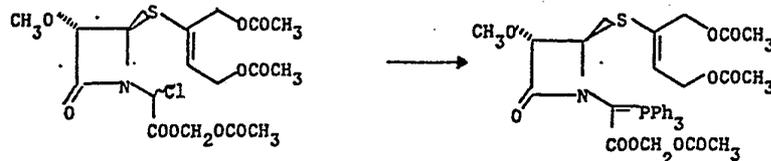
Beispiel 59:
3α-Methoxy-4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on



150 mg 3α-Methoxy-4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on wurden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf -20°C abgekühlt, stöchiometrische Anteile von Pyridin und Thionylchlorid wurden zugegeben und das Gemisch während 10 min gerührt. Dann wurde über Zelith vom Unlöslichen abfiltriert und bei Zimmertemperatur eingedampft, wobei ein

Rückstand erhalten wurde, welcher ohne Aufarbeiten im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

Beispiel 60:
3α-Methoxy-4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on

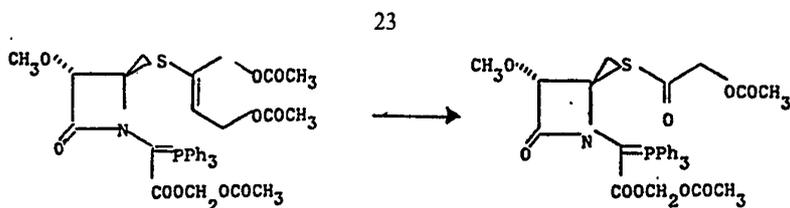


Der rohe Rückstand aus dem vorangehenden Beispiel, bestehend aus nahezu reinem (3α-Methoxy-4β-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on) wurde in 10 ml Toluol gelöst. 200 mg Triphenylphosphin wurden zugegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Stickstoff während 2 h rückflusiert. Das Phosphoran wurde auf einer kurzen Silikagelsäule chromato-

graphiert und mit 40% Äthylacetat-Dichlormethan eluiert, wobei 180 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

Beispiel 61:
65 3α-Methoxy-4β-acetylglycolylthio-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on

NMR (CDCl_3) δ : 2.08–2.11 (zwei s, 6H, OCOCH_3); 3.61 (s, 3H, OCH_3); 4.5–5.0 (m, 7H); 5.38 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, $\text{H}-3$); 6.28 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}-\text{CH}_2$).

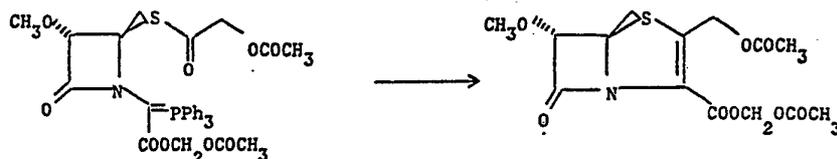


230 mg 3 α -Methoxy-4-(1,2-Diacetoxymethyl-vinylthio)-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on wurden in 50 ml Dichlormethan gelöst und nach Abkühlen auf -20°C mit 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Ozon in Sauerstoff wurde durch die Lösung geleitet bis eine bleibende Blaufärbung auftrat, worauf einige Tropfen Trimethylphosphit zugegeben wurden, das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan verdünnt und mehrmals mit einer

gesättigten NaHCO_3 -Lösung gewaschen wurde. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Abdampfen des Lösungsmittels ergab der Rückstand 180 mg der reinen gewünschten Verbindung.

Beispiel 62:

(5R)-Acetoxymethyl-6 α -methoxy-2-acetoxymethyl-2-penem-3-carboxylat



180 mg 3 α -Methoxy-4 β -acetylglycolthio-1-(1-acetoxymethyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on wurden in 20 ml Toluol gelöst und unter Stickstoff während 2 h rückflusiert. Die gewünschte Verbindung wurde säulenchromatographisch auf Silikagel unter Eluieren mit 5% Äthylacetat-Dichlormethan gereinigt. Man erhielt 50 mg.

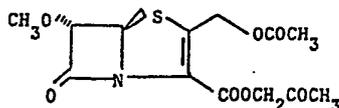
NMR (CDCl_3) δ : 2.11 (s, 6H, OCOCH_3); 3.56 (s, 3H, OCH_3); 4.94 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-4); 5.26 (Zentrum von

25 dd2H (CH_2); 5.55 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-3); 5.86 (s, 2H, $\text{COOCH}_2\text{OCOCH}_3$);

IR (CHCl_3) 1795 (β -lactam), 1745–1720 (Ester).

Beispiel 63:

30 (5R)-Acetonyl-6 α -methoxy-2-acetoxy-methyl-2-penem-3-carboxylat

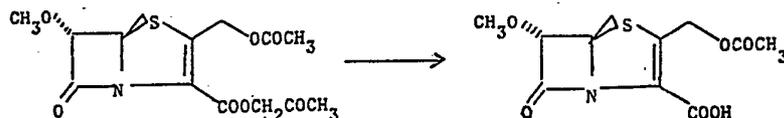


Bei gleichem Vorgehen wie in den Beispielen 58, 59, 60, 61 und 62, jedoch unter Verwendung von Acetonylglyoxilat an Stelle von Acetoxymethylglyoxylat in Beispiel 58, erhielt man obengenannte Verbindung.

40 IR 1800, 1745, 1710. (CHCl_3)

Beispiel 64:

(5R)-6 α -Methoxy-2-acetoxymethyl-2-penem-3-carbonsäure



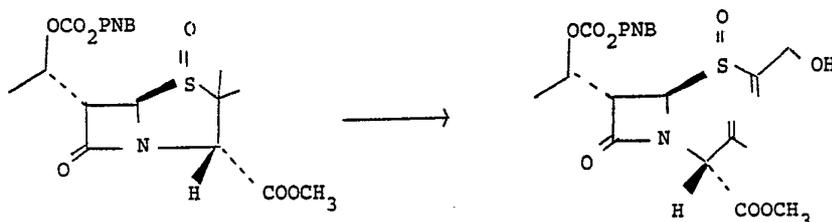
260 mg (5R)-Acetonyl-6 α -methoxy-2-acetoxymethyl-2-penem-3-carboxylat wurden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst, die erhaltene Lösung wurde mit 5 ml Wasser verdünnt und auf 0°C abgekühlt. 7,9 ml einer 0,1 N NaOH-Lösung in Wasser wurden zugegeben und das Gemisch bei 0°C während 10 min stehen gelassen. Die Lösung wurde dann zweimal mit Methylenchlorid gewaschen, die wässrige Phase wurde unter Umrühren in Methylenchlorid gegeben und 4 ml einer 20% wässrigen Lösung von Zitronensäure wurden zugegeben. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Methylen-

50 chlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft, wobei 80 mg der gewünschten Verbindung erhalten wurden.

IR 1795, 1740, 1700. (CHCl_3).

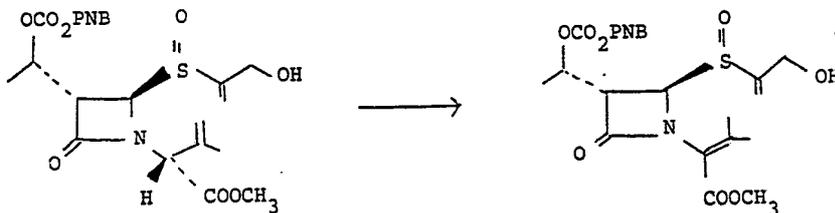
55 Beispiel 65:

4 β -[1-(Hydroxymethyl)-vinylthio]-3 α -(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid. Reaktion (2)-(3).



Eine Lösung von 2,6 g Methyl-6-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-3-penicillinat-S-oxid und 8 ml Propargyl-alkohol in 20 ml Toluol wurden während 40 h unter Stickstoff rückflusiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die erhaltene Verbindung durch Chromatographie auf einer Silikagel-Säule gereinigt, wobei mit (9:1) Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde und 2,0 g der Titelverbindung erhalten wurden.

Beispiel 66:
4β-[1-(1-Hydroxymethyl)-vinylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid. Reaktion (3)-(4).

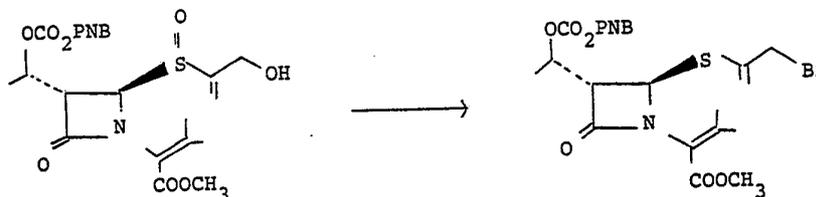


2,0 g 4β-[1-(1-Hydroxymethyl)-vinylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-2-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid wurden in 50 ml Dichlormethan aufgelöst und bei Zimmertemperatur in Gegenwart von einigem Tropfen Triäthylamin während 12 h stehengelassen.

Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde die reine Titelverbindung in quantitativer Ausbeute erhalten.

Beispiel 67:

4β-[1-(1-Brommethyl)-vinylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on. Reaktion (4)-(12).

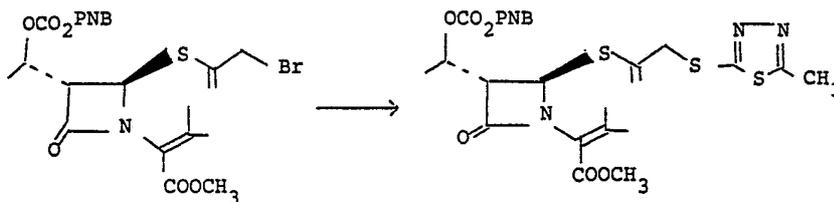


2,0 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 66, wurden in 50 ml Dimethylformamid aufgelöst. Nach Abkühlen auf -20°C wurden 0,7 ml Pyridin und 3,2 ml PBr_3 zugegeben und die Reaktionsmischung wurde während 15 Minuten unter Rühren stehengelassen. Zur Mischung wurde Äthylacetat zugegeben und die organische Phase wurde mit einer gesättigten NaHCO_3 Lösung geschüttelt, mit Wasser gewaschen und schliesslich über Na_2SO_4 getrocknet. Nach

35 Abdampfen des Lösungsmittels wurden 1,7 g der reinen Titelverbindung erhalten.

Beispiel 68:

4β-[1-[1-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-vinylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on



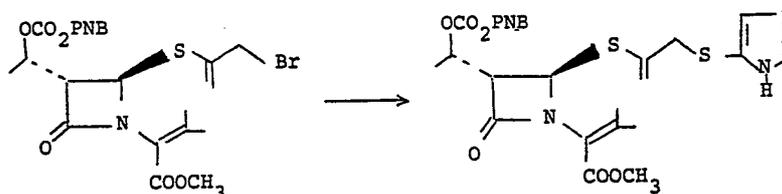
1,8 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 67, wurden in 30 ml Tetrahydrofuran aufgelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C gekühlt; 1,1 g 5-Methyl-1,3,4-Thiadiazol-2-Thiol-Natriumsalz wurden zugegeben und die Mischung wurde während 4 Stunden unter Rühren stehengelassen. Nach der Filtration des Unlöslichen wurde das Filtrat mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4

getrocknet und eingedampft: 2 g der Titelverbindung wurden erhalten.

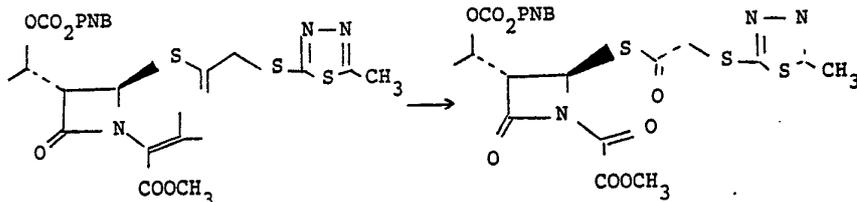
55

Beispiel 69:

4β-[1-[1-(1,2,3-Triazol-5-yl)-thiomethyl]-vinylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on



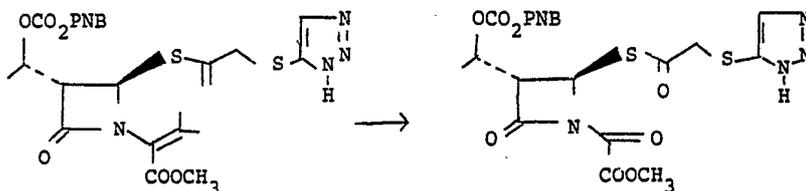
Ausgehend von 2,5 g der Verbindung, hergestellt in Beispiel 67 und vorgehend wie in Beispiel 68, jedoch unter Verwendung von 1,2,3-Triazol-5-Thiol-Natriumsalz, wurden 2,2 g der Titelverbindung erhalten.



2 g der Verbindung, hergestellt in Beispiel 68, wurden in 250 ml Dichlormethan aufgelöst und auf -78°C gekühlt. Ein Strom von ozonisiertem Sauerstoff wurde unter Blasenbildung in die Lösung eingeleitet bis eine blaue Farbe erzielt wurde. Zur Lösung wurden wenige Tropfen $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$ zugegeben und die Temperatur der Mischung wurde auf Raum-

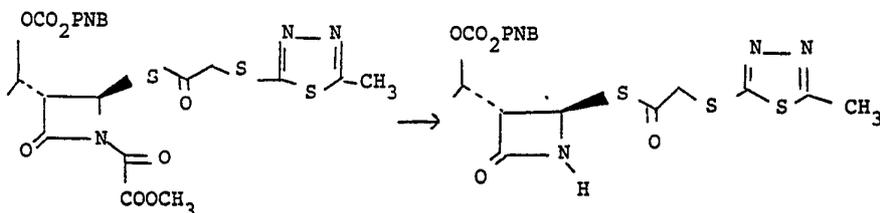
temperatur angehoben. Die Mischung wurde eingedampft, wobei 1,5 g der Titelverbindung erhalten wurde.

Beispiel 71:
4β-[(1,2,3-Triazol-5-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxy-oxaloyl-azetidin-2-on. Reaktion (12)-(13).



Ausgehend von 1,6 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 69, und vorgehend wie im Beispiel 70, wurden 1,1 g der Titelverbindung erhalten.

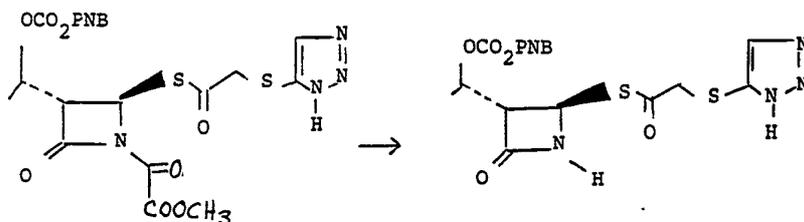
Beispiel 72:
4β-[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on. Reaktion (13)-(14).



1,5 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 70, wurden in einer 1:1-Mischung von Methanol und Äthylacetat aufgelöst. Einige Gramm Siliciumdioxid wurden zugegeben und die Mischung wurde bei Zimmertemperatur unter starkem Rühren stengelassen. Nach Abfiltrieren des Siliciumdioxids wurde das Filtrat eingedampft, wobei ein Öl erhalten wurde, welches auf Silikagel mit Dichlormethan: Äthylacetat

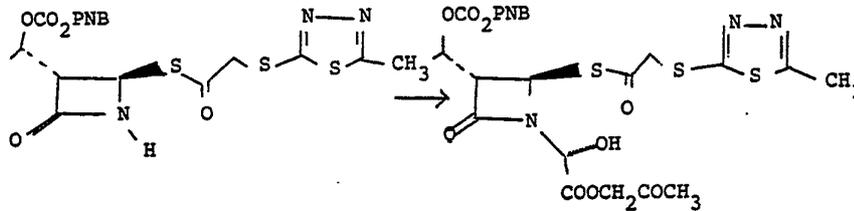
(8:2) chromatographiert wurde, wobei 0,9 g der reinen Titelverbindung erhalten wurde.

Beispiel 73:
4β-[(1,2,3-Triazol-5-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on. Reaktion (13)-(14).
OCO:PNB



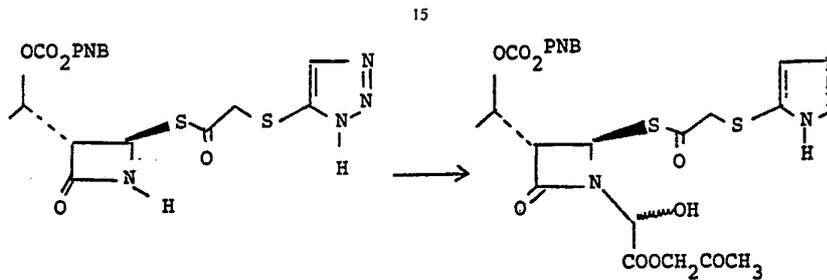
Ausgehend von 1,5 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 71, und vorgehend wie im Beispiel 72, wurde 0,6 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 74:
4β-[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetyloxy-carbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (14)-(15).



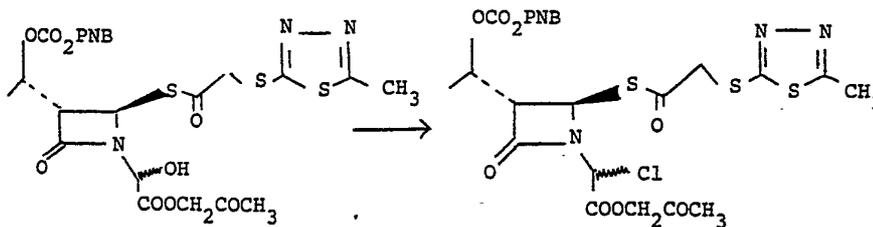
0,9 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 72, wurden in 40 ml Benzol aufgelöst; 0,6 g Acetonylgyoxylat wurde zugegeben und die erhaltene Lösung wurde während 3 h rückflusiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde das rohe Öl für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

10 Beispiel 75:
4β-[(1,2,3-Triazol-5-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetonyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (14)-(15).



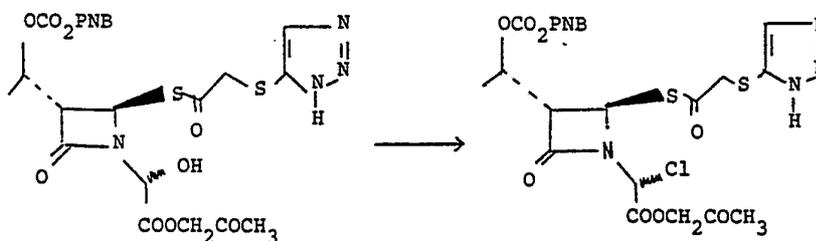
Ausgehend von 0,6 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 73 und vorgehend wie im Beispiel 74 gezeigt, wurde 0,7 g der Titelverbindung erhalten.

15 Beispiel 76:
4β-[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetonyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (15)-(16).



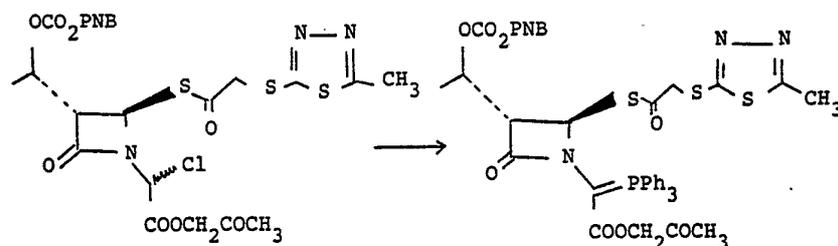
Das rohe Öl, das in Beispiel 74 erhalten wurde, wurde in wasserfreiem Tetrahydrofuran (30 ml) aufgelöst und auf 0 °C gekühlt. Equimolare Mengen von Pyridin und Thionylchlorid wurden zur Lösung zugegeben bis ein Verschwinden des Ausgangsmaterials erzielt wurde. Nach der Filtration des unlöslichen Materials wurde das Filtrat unmittelbar für den nächsten Schritt verwendet.

50 Beispiel 77:
4β-[(1,2,3-Triazol-5-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetonyloxycarbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (15)-(16).



Ausgehend von 0,7 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 75 und vorgehend wie in Beispiel 74 beschrieben, wurde das rohe Chlorderivat erhalten. Das Produkt wurde für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

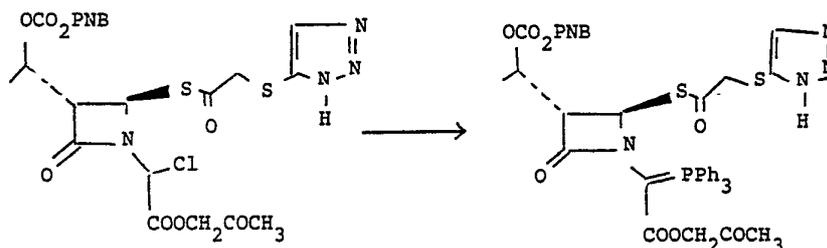
65 Beispiel 78:
4β-[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetonyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (16)-(11).



Das im Beispiel 76 erhaltene Rohprodukt wurde in 20 ml Tetrahydrofuran aufgelöst; 700 mg Triphenylphosphin und 0,35 ml Pyridin wurden zugegeben und die erhaltene Lösung wurde unter Stickstoff während wenigen Stunden auf 70 °C erwärmt. Das Titelphosphoran wurde auf Silikagel durch Elution durch Dichlormethan:Äthylacetat (1:1) chromatographiert. Dabei wurden 0,6 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 79:

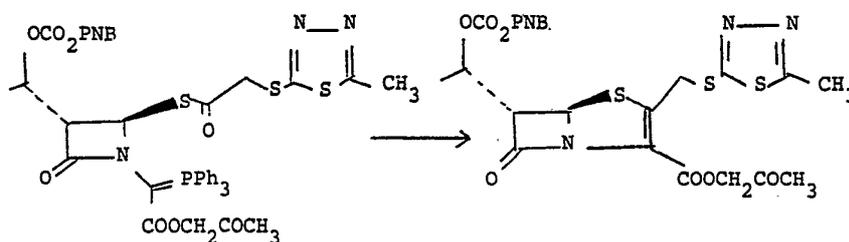
4β-[(1,2,3-Triazol-5-yl)-thioacetylthio]-3α-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetonyloxycarbonyloxyäthyl)-15 1-triphenylphosphoranylidemethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (16)-(11).



Ausgehend vom rohen Chlorderivat, erhalten im Beispiel 77 und vorgehend wie im Beispiel 78 dargestellt, wurden 0,55 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 80:

(5R)-Acetonyl-2-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-6α-(1-p-nitro-benzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-2-penam-3-carboxylat. Reaktion (11)-(1).

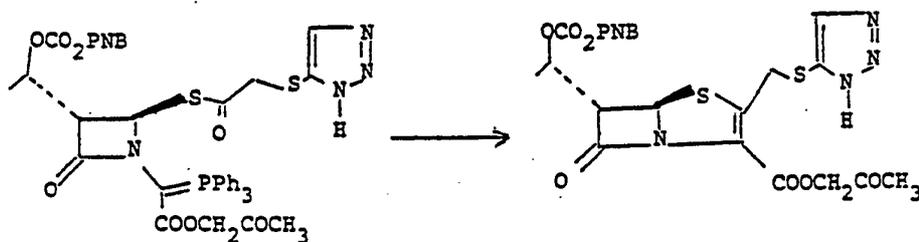


0,6 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 78, wurden in 50 ml Toluol aufgelöst und unter Stickstoff während 3 h rückflusiert. Die Titelverbindung wurde durch eine kurze Säulenchromatographie aus Silikagel unter Elution mit Dichlormethan:Äthylacetat (8:2) gereinigt. Es wurden 0,25 g der Titelverbindung erhalten.

IR: 1795, 1750, 1720.

Beispiel 81:

(5R)-Acetonyl-2-[(1,2,3-triazol-5-yl)-thiomethyl]-6α-(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-2-penam-3-carboxylat. 50

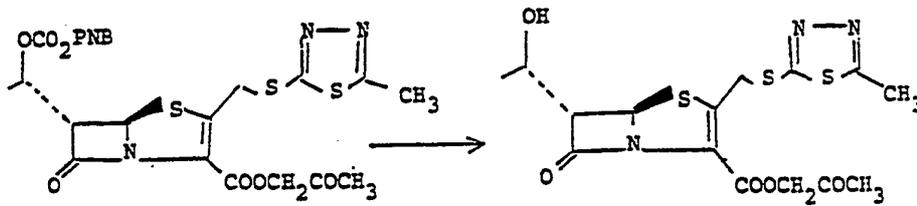


Ausgehend von 0,54 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 79 und vorgehend wie im Beispiel 80, wurde 0,180 g der Titelverbindung erhalten.

IR: 1795, 1750, 1720.

Beispiel 82:

(5R)-Acetonyl-2-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-6α-(1-hydroxyäthyl)-2-penam-3-carboxylat. Reaktion (1).



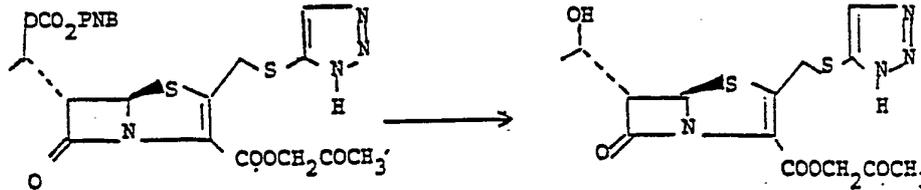
0,450 g der Verbindung, die im Beispiel 80 hergestellt wurde, wurden in 25 ml Acetonitril, welches wenige Tropfen Ethanol enthielt, und über 10% Paladium auf Kohlenstoff (400 mg) hydriert. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Filtrat wurde auf Silikagel unter Elution mit Dichlormethan:Äthylacetat (7:3) chromatographiert, wobei 0,18 g der Titelverbindung erhalten wurde.

10 IR: 3605, 1795, 1745, 1720.

Beispiel 83:

(5R)-Acetyl-2-[(1,2,3-triazol-5-thiomethyl)-6 α -(1-hydroxy-äthyl)-2-penam-3-carboxylat. Reaktion (1).

15

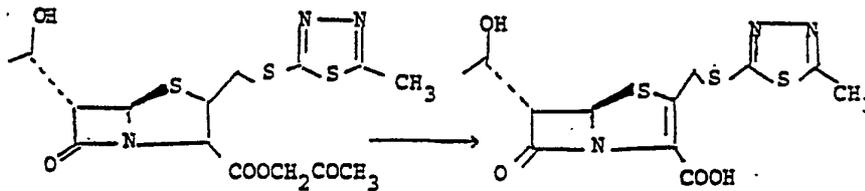


Ausgehend von 0,380 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 81 und vorgehend wie im Beispiel 82, wurden 0,12 g der Titelverbindung erhalten.

IR: 3610, 1795, 1750, 1720.

Beispiel 84:

(5R)-2-[(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-thiomethyl]-6 α -(1-hydroxyäthyl)-2-penam-3-carbonsäure. Reaktion (1).



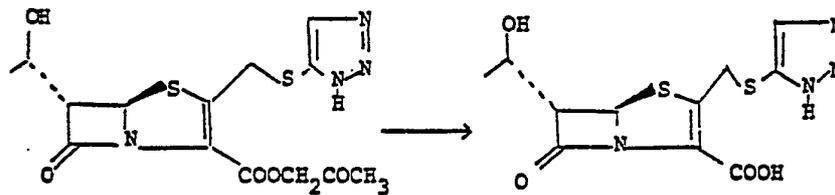
Eine Lösung von 0,200 g der Verbindung, hergestellt gemäss Beispiel 82, in Acetonitril (30 ml), welches wenige Tropfen Wasser enthält, wurde auf 0 °C gekühlt; 5 ml 0,1 N NaOH Lösung wurde unter Stickstoff zugegeben und die Lösung wurde während 10 Minuten gerührt. Die alkalische Mischung wurde zweimal mit Methylchlorid ausgewaschen, mit 10% Zitronensäure in wässriger Lösung angesäuert und erneut zweimal mit Methylchlorid extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft, wobei 0,110 g der Titelverbindung erhalten wurde.

IR: 3500, 1795, 1665.

Beispiel 85:

45 (5R)-2-[(1,2,3-Triazol-5-yl)-thiomethyl]-6 α -(1-hydroxyäthyl)-2-penam-3-carbonsäure. Reaktion (1).

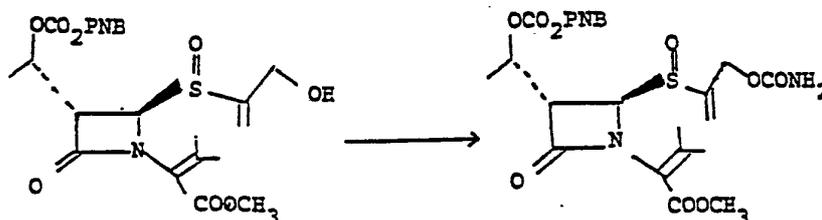


Ausgehend von 0,25 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 83 und vorgehend wie im Beispiel 84 gezeigt, wurde 0,135 g der Titelverbindung erhalten.

IR: 3490, 1795, 1660.

Beispiel 86:

4 β -(1-Carbamoyloxymethyl-vinylthio)-3 α -(1-p-nitrobenzyl-oxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on-S-oxid. Reaktion (4)-(5).

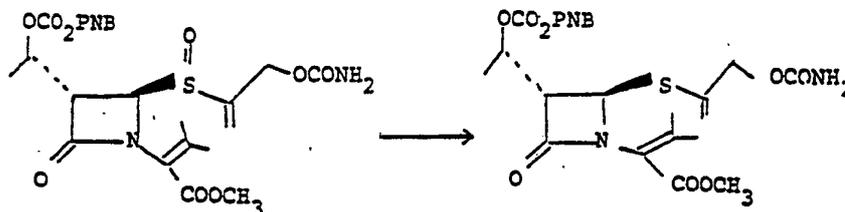


2,2 g der Verbindung, hergestellt wie im Beispiel 66, wurden in 30 ml Acetonitril aufgelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann wurde 0,8 ml Chlorsulphonylisocyanat unter Stickstoff zugegeben und die Mischung wurde während 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in eine gesättigte NaHCO₃ Lösung gegossen, einige Minuten gerührt und anschliessend mit Äthylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄,

Abdampfen des Lösungsmittels wurde 1,5 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 87:

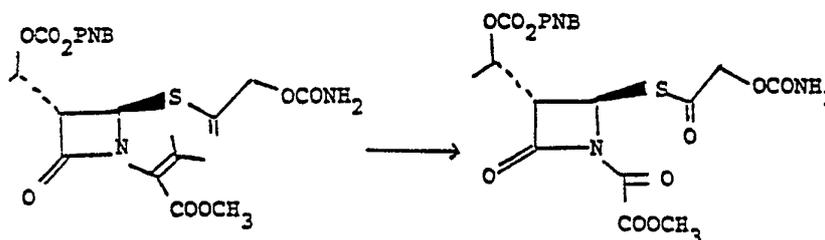
5 4β-(1-Carbamoyloxymethyl-vinylthio)-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-methoxycarbonyl-2-methyl-1-propenyl)-azetidin-2-on. Reaktion (4)-(12).



Ausgehend von 1,7 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 86 und vorgehend wie im Beispiel 67, wurde 1,4 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 88:

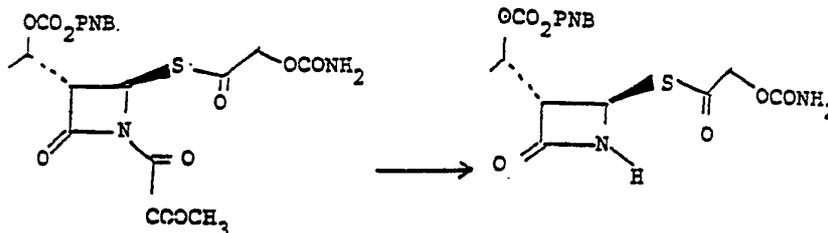
20 4β-(Carbamoyloxy-acetylthio)-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-methoxyaloyl-azetidin-2-on. Reaktion (12)-(13).



Ausgehend von 2,2 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 87 und vorgehend wie im Beispiel 70 illustriert, wurde 1,4 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 89:

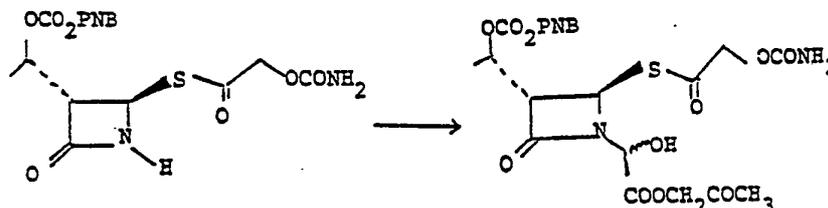
4β-(Carbamoyloxy-acetylthio)-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-azetidin-2-on. Reaktion (13)-(14).



Ausgehend von 1,4 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 88 und vorgehend wie im Beispiel 72 gezeigt, wurden 0,9 g der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 90:

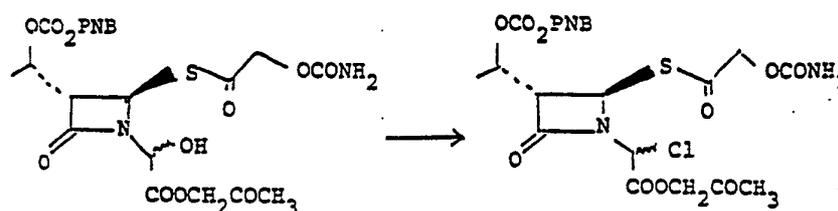
45 4β-(Carbamoyloxy-acetylthio)-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetyloxy-carbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (14)-(15).



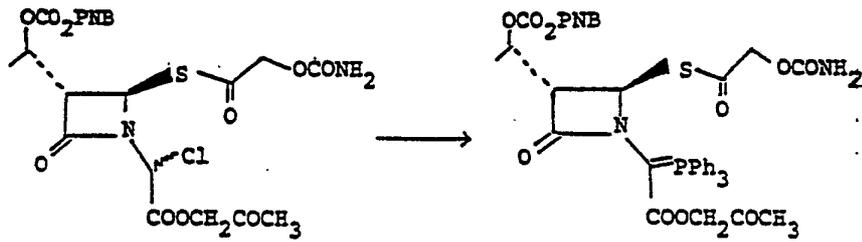
Ausgehend von 0,9 g der Verbindung, erhalten im Beispiel 89, und 0,6 g Acetylglxyoxylat und vorgehend wie im Beispiel 74, wurde das rohe Carbinolamid erhalten.

Beispiel 91:

4β-(Carbamoyloxy-acetylthio)-3α-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetyloxy-carbonyl-1-chlormethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (15)-(16).



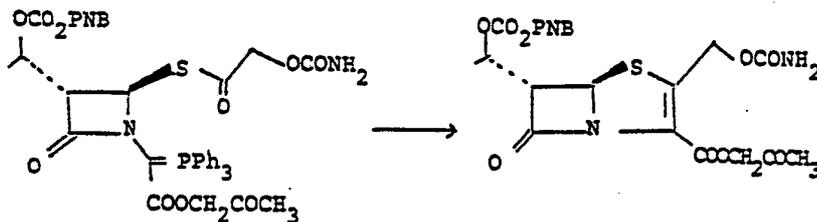
Ausgehend vom rohen Produkt, das im Beispiel 90 erhalten wurde und vorgehend wie im Beispiel 76, wurde das rohe Chlorderivat erhalten.



Beispiel 92:

4 β -(Carbamoyloxy-acetylthio)-3 α -(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-(1-acetonyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidenmethyl-1)-azetidin-2-on. Reaktion (16)-(11).

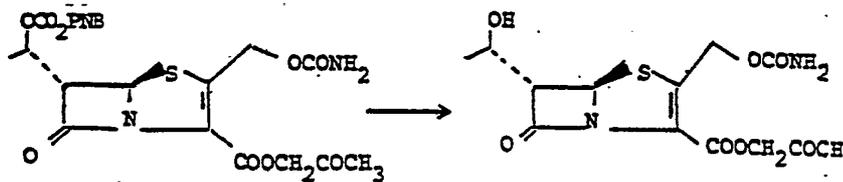
Ausgehend vom Rohprodukt, erhalten im Beispiel 91 und vorgehend wie im Beispiel 78, wurde 0,40 g des Phosphoran erhalten.



Beispiel 93:

(5R)-Acetonyl-2-carbamoyloxymethyl-6 α -(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-2-penem-3-carboxylat. Reaktion (11)-(1).

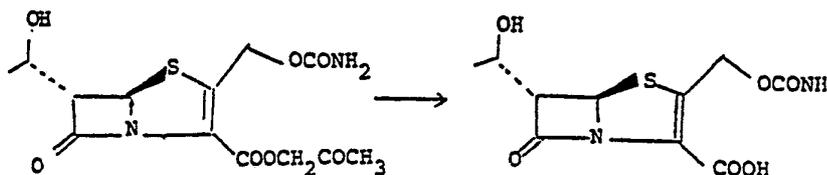
Ausgehend von 0,4 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 92 und vorgehend wie im Beispiel 80, wurden 0,11 g der Titelverbindung erhalten.



Beispiel 94:

(5R)-Acetonyl-2-carbamoyloxymethyl-6 α -(1-hydroxyäthyl)-2-penem-3-carboxylat. Reaktion (1).

Ausgehend von 0,35 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 93 und vorgehend wie im Beispiel 82, wurden 0,11 g der Titelverbindung erhalten.

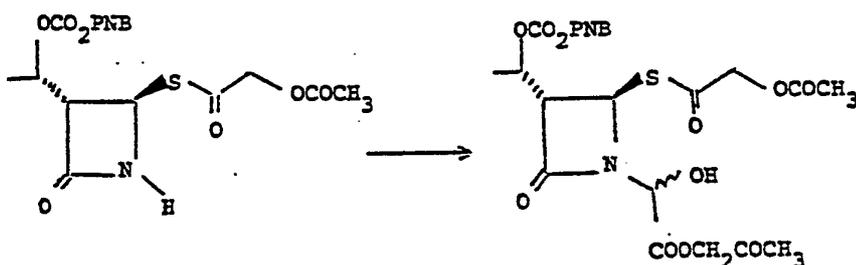


Beispiel 95:

(5R)-2-(Carbamoyloxymethyl)-6 α -(1-hydroxyäthyl)-2-penem-3-carbonsäure. Reaktion (1).

Ausgehend von 0,11 g der Verbindung, hergestellt im Beispiel 94 und vorgehend wie im Beispiel 84, wurden 0,060 g der Titelverbindung erhalten.

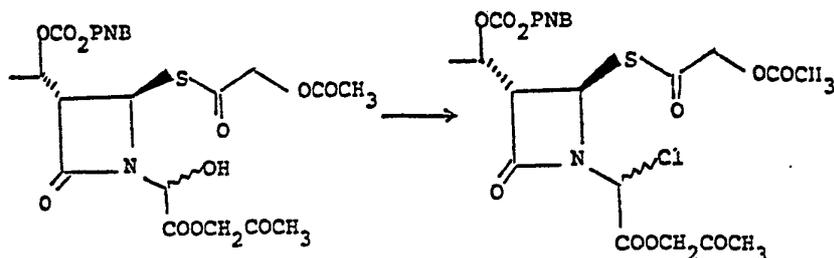
IR: 3400-3500, 1795, 1700-1650.



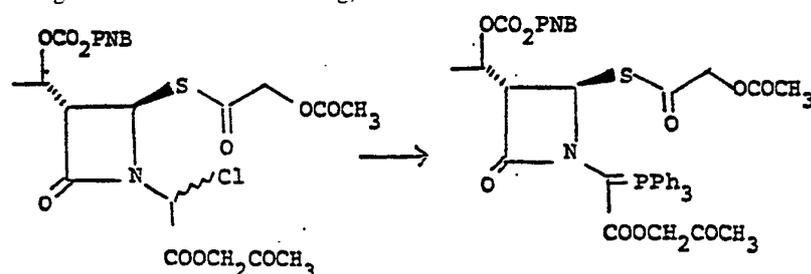
Beispiel 96:

(a) 4 β -Acetylglycolylthio-3 α -[1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl]-1-[1-(1-acetonyloxycarbonyl-1-hydroxymethyl)-azetidin-2-on. Reaktion (14)-(15).

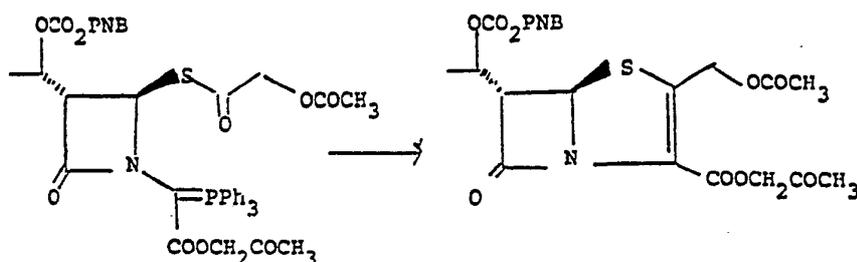
Eine Lösung von 1,04 g 4 β -Acetylglycolylthio-3 α -[1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl]-azetidin-2-on, hergestellt gemäss Beispiel 46, und 1,8 g Acetylglyoxylat in 20 ml Benzol wurde während 4 Stunden rückflüssiert. Die Abdampfung des Lösungsmittels ergab die rohe Titelverbindung, welche



Das rohe Carbinolamid, welches aus der Stufe (a) erhalten wurde, wurde in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran aufgelöst und auf 0 °C gekühlt. Equimolare Anteile von Pyridin und Thionylchlorid wurden zugegeben bis alles Ausgangsmaterial verschwand. Das Präzipitat wurde filtriert; die Abdampfung des Filtrates ergab die rohe Titelverbindung,



Das rohe Chlorderivat wurde in 100 ml Methylchlorid aufgelöst; 1,5 g Triphenylphosphin und 10 g Silikagel wurden zum Lösungsmittel zugegeben und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum abgedampft. Das feste Material wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen und in eine Säulenchromatographiekolonnen gegossen und mit 1:1 Dichlor-



1,5 g 4 β -Acetylglycolylthio-3-[1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl]-1-[acetonyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidene-methyl]-azetidin-2-on wurden in 50 ml Toluol aufgelöst und während 3 h rückflüssiert. Die Abdampfung des Lösungsmittels ergab ein Öl, welches durch eine kurze Säulenchromatographie auf Silikagel gereinigt wurde, wobei mit (9:1) Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde. Es wurden 0,51 g der Titelverbindung erhalten.

Erithro

PMR (CDCl₃): 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H, $\overline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2,07 (s, 3H, $\overline{\text{OCOCH}_3}$), 2,16 (s, 3H, $\overline{\text{COCH}_3}$), 4,02 (dd, J = 2,0, 4,0 Hz, 1H, H-6), 4,73 (s, 2H, $\overline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 5,0-5,3 (m, 1H, $\overline{\text{CHO}}$), 5,12, 5,38 (dd, J = 15,5 Hz, 2H, $\overline{\text{CH}_2\text{OCO}}$), 5,22 (s, 2H, $\overline{\text{COCH}_2\text{Ph}}$), 7,4-8,5 (m, 4H, $\overline{\text{PhNO}_2}$).

für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

(b) 4 β -Acetylglycolylthio-3 α -[1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl]-1-[1-acetonyloxycarbonyl-1-chlormethyl]-azetidin-2-on. Reaktion (15)-(16).

welche für den nächsten Schritt ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

(c) 4 β -Acetylglycolylthio-3 α -(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl)-1-[acetonyloxycarbonyl-1-triphenylphosphoranylidene-methyl]-azetidin-2-on. Reaktion (16)-(11).

methan-Äthylacetat, wobei 1,5 g der Titelverbindung erhalten wurde.

(d) (5R)-Acetonyl-6 α -[1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyäthyl]-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat. Reaktion (11)-(1).

IR (CHCl₃): 1725 cm⁻¹ C=O ungesättigte Ester, Ketone, 1750 cm⁻¹ C=O Ester, 1800 cm⁻¹ C=O β -Lactam.

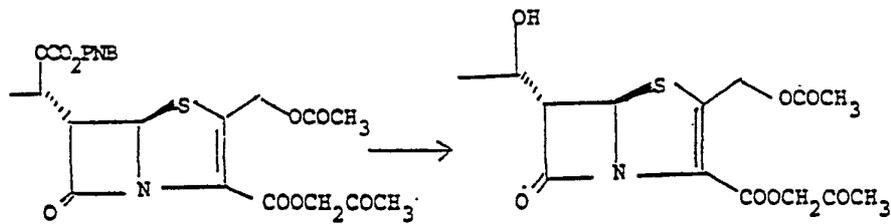
Threo

PMR (CDCl₃): 1,45 (d, J = 6,0 Hz, $\overline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2,08 (s, 3H, $\overline{\text{OCOCH}_3}$), 2,19 (s, 3H, $\overline{\text{COCH}_3}$), 3,96 (dd, J = 2,0, 7,0 Hz, 1H, H-6), 4,77 (s, 2H, $\overline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 5,0-5,4 (m, 1H, $\overline{\text{CHO}}$), 5,13, 5,42 (d, J = 16,0 Hz, $\overline{\text{CH}_2\text{OCO}}$), 5,25 (s, 2H, $\overline{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 5,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5), 7,4-8,5 (m, 4H, $\overline{\text{PhNO}_2}$).

IR (CHCl₃): 1725 cm⁻¹ C=O ungesättigte Ester, Ketone, 1750 cm⁻¹ C=O Ester, 1800 cm⁻¹ C=O β -Lactam.

Beispiel 97:

(5R)-Acetonyl-6 α -[1-hydroxyäthyl]-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat. Reaktion (1).



0,51 g (5R)-Acetyl-6α-[1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxy-äthyl]-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat, hergestellt gemäss Beispiel 96, wurden in 60 ml (1:1) Acetonitril: (95%) Ethanol-Mischung aufgelöst. 0,46 g 10% Pd/C wurden zugegeben und die Mischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre während 1 h gerührt. Nach Abfiltration des Katalysators wurde das Filtrat eingedampft und die Titelverbindung wurde durch Silikagelsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit (8:2) Dichlormethan-Äthylacetat eluiert wurde und 0,20 g des reinen Produkts erhalten wurde.

H-6), 4,22 (dq, J = 6,5, 4,0 Hz, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 4,72 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{CO}}$), 5,12, 5,42 (d, J = 15,5 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{OCO}}$), 5,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5).

15 Threo

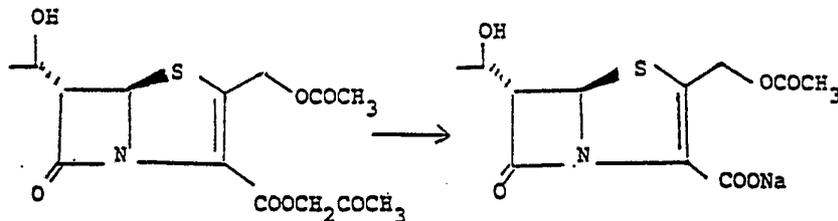
PMR (CDCl₃): 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2,10 (s, 3H, $\underline{\text{OCOCH}_3}$), 2,20 (s, 3H, $\underline{\text{COCH}_3}$), 3,06 (bs, 1H, $\underline{\text{OH}}$), 3,74 (dd, J = 2,0, 7,0 Hz, 1H, H-6), 4,23 (m, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 4,77 (s, 2H, $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 5,12, 5,38 (d, J = 16,0 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{OCO}}$), 5,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5).

Erithro

PMR (CDCl₃): 1,38 (d, J = 6,5 Hz, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2,09 (s, 3H, $\underline{\text{OCOCH}_3}$), 2,20 (s, 3H, $\underline{\text{COCH}_3}$), 3,86 (dd, J = 2,0, 4,0 Hz, 1H,

Beispiel 98:

Natrium-(5R)-2-acetoxymethyl-6α-(1-hydroxyäthyl)-2-penam-3-carboxylat. Reaktion (1).



0,21 g (5R)-acetyl-6α-[1-hydroxyäthyl]-2-acetoxymethyl-2-penam-3-carboxylat, hergestellt gemäss Beispiel 97, wurden in 20 ml Acetonitril und 3 ml Wasser aufgelöst. Die Reaktionsmischung unter einer Stickstoffatmosphäre wurde auf 0 °C gekühlt und 7,4 ml einer wässrigen 0,1 NaOH-Lösung wurde langsam während 30 Minuten zugegeben. Nach Abdampfen des Acetonitrils im Vakuum wurde der Rückstand zweimal mit kaltem Äthylacetat extrahiert. Eine C₁₈-Umkehrphasenchromatographie (Elution mit Wasser) der konzentrierten wässrigen Phase ergab 0,054 g der reinen Titelverbindung.

Threo

PMR (D₂O): 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{-CH}}$), 2,19 (s, 3H, $\underline{\text{OCOCH}_3}$), 3,92 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 1H, H-6), 4,21 (m, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 5,10, 5,44 (d, J = 14,0 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{OCO}}$), 5,67 (d, J = 1,5 Hz, 1H, H-5).

UV (ethanol 95%): λ_{max} 262 nm (ϵ 3410), 308 nm (ϵ 4340).

Beispiel 99:

45 Natrium-(5R,6S)-6-[1(R)hydroxyäthyl]-2-[(1-methyl-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-penem-3-carboxylat

Ausgehend von 2,5 g der Verbindung, die im Beispiel 67 hergestellt wurde und vorgehend wie beschrieben in den Beispielen 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80 und 82, jedoch unter Verwendung von 1-Methyl-1,2,3,4-Tetrazol-5-Thiol Natriumsalz anstelle von 5-Methyl-1,3,4-Thiadiazol-2-Thiol Natriumsalz und Behandeln der resultierenden Verbindung wie im Beispiel 98 beschrieben, wurde 0,13 g der Titelverbindung erhalten.

55 UV (H₂O): λ_{max} 315 nm.

NMR (D₂O): δ_{ppm} 1,28 (3H, d, J = 6,3 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 1,4 und 6,3 Hz), 4,10 (3H, s), 4,19 (1H, m), 4,40 (2H, ABq, J = 16,0 Hz, Trennung der inneren Linien = 13 Hz), 5,59 (1H, d, J = 1,4 Hz).

Erithro

PMR (D₂O) 80mKz: 1,34 (d, J = 6,3 Hz, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 2,14 (s, 3H, $\underline{\text{OCOCH}_3}$), 4,01 (m, 1H, H-6), 4,22 (m, 1H, $\underline{\text{CHOH}}$), 5,10, 5,44 (d, J = 14,0 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}_2\text{OCO}}$), 5,63 (d, J = 1,0 Hz, 1H, H-5).

UV (ethanol 95%): λ_{max} 262 nm (ϵ 2000), 308 nm (ϵ 2520) $[\alpha]_{\text{D}} = 128$ (C = 0,92, H₂O).