CH 661503 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 661503 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 D 205/08
C 07 D 205/10

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 5637/84

(22) Anmeldungsdatum: 26.11.1984

(30) Priorität(en): 28.11.1983 JP 58-225213
12.12.1983 JP 58-234723
08.05.1984 JP 59-92397

(24) Patent erteilt: 31.07.1987

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.07.1987

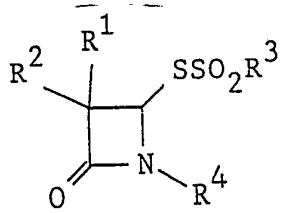
(73) Inhaber:
Otsuka Kagaku Kabushiki Kaisha,
Osaka-shi/Osaka (JP)

(72) Erfinder:
Torii, Sigeru, Akaiwa-gun/Okayama-ken (JP)
Tanaka, Hideo, Okayama-shi/Okayama-ken (JP)
Sasaoka, Michio, Itano-gun/Tokushima-ken (JP)
Nagao, Shigemitsu,
Tokushima-shi/Tokushima-ken (JP)
Uto, Seiryu, Itano-gun/Tokushima-ken (JP)
Hayase, Syozo, Tokushima-shi/Tokushima-ken (JP)
Shiroi, Takashi, Itano-gun/Tokushima-ken (JP)

(74) Vertreter:
Dr. A. R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung von Azetidinon-Verbindungen.

(57) Eine Azetidinon-Verbindung der Formel I

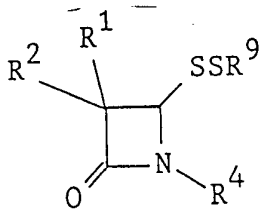


(I)

worin bedeuten: R^1 Wasserstoff, Halogen oder Niederalkoxy; R^2 Wasserstoff, Halogen, Niederalkoxy, Amino oder eine Gruppe

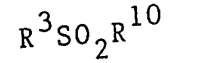


(in der R_5 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenylmethyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenoxymethyl, oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzoyl ist); oder R^1 und R^2 zusammen Carbonyl; R^3 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl; und R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder Acyl, Silyl, Sulfonyl oder von anorganischer Säure abgeleitetes Phosphonyl, wird erhalten durch Umsetzung einer Dithioazetidinon-Verbindung der Formel VI



(VI)

worin R^1, R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und R^9 ein substituierter oder unsubstituierter Stickstoff enthaltender aromatischer heterocyclischer Rest ist, mit einer Verbindung der Formel VII

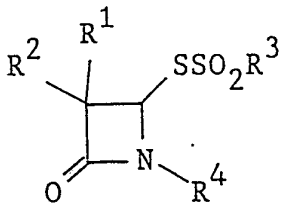


(VII)

worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat und R^{10} Wasserstoff, eine Gruppe -CN oder eine Gruppe $-SR^9$ (worin R^9 die oben angegebene Bedeutung hat) bedeutet.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Azetidinon-Verbindung der Formel I

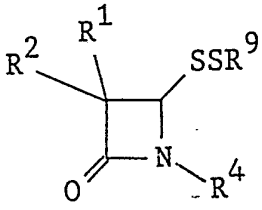


(I)

worin bedeuten: R^1 Wasserstoff, Halogen oder Niederalkoxy; R^2 Wasserstoff, Halogen, Niederalkoxy, Amino oder eine Gruppe



in der R_5 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenylmethyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenoxymethyl, oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzoyl ist; oder R^1 und R^2 zusammen Carbonyl; R^3 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl; und R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder Acyl, Silyl, Sulfonyl oder von anorganischer Säure abgeleitetes Phosphonyl, gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Dithioazetidinon-Verbindung der Formel VI



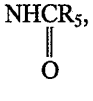
(VI)

worin R^1, R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und R^9 ein substituierter oder unsubstituierter Stickstoff enthaltender aromatischer heterocyclischer Rest ist, mit einer Verbindung der Formel VII

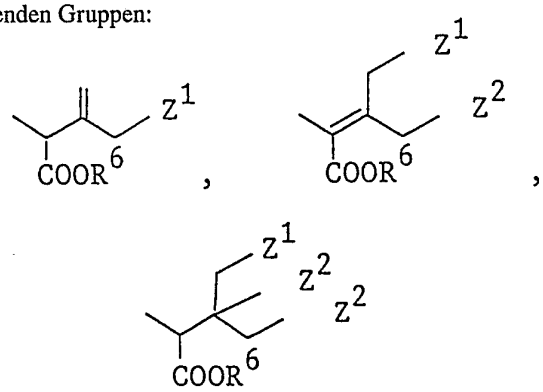
$$R^3SO_2R^{10} \qquad \text{(VII)}$$

worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat und R^{10} Wasserstoff, eine Gruppe -CN oder eine Gruppe -SR^9, worin R^9 die oben angegebene Bedeutung hat, bedeutet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, worin bedeuten: R^1 in der Dithioazetidinon-Verbindung der Formel VI Wasserstoff, F, Cl, Br, I oder C_1–C_4-Alkoxy; R^2 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, C_1–C_4-Alkoxy, Amino oder eine Gruppe



in der R_5 Phenyl, Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten, beispielsweise C_1–C_4-Alkyl, F, Cl, Br, I, C_1–C_4-Alkoxy oder Nitro auf dem Phenylring, Phenylmethyl, Phenylmethyl mit 1 bis 3 Substituenten, beispielsweise C_1–C_4-Alkyl, F, Cl, Br, I, C_1–C_4-Alkoxy oder Nitro auf dem Phenylring, Phenylmethyl mit durch Halogen, Hydroxy, Hydroxyimino, C_1–C_4-Alkoxyimino- oder Amino-substituiertem Methylen, Phenoxymethyl, Phenoxymethyl mit 1 bis 3 Substituenten, beispielsweise C_1–C_4-Alkyl, F, Cl, Br, I, C_1–C_4-Alkoxy oder Nitro auf dem Phenylring, Benzoyl oder Benzoyl mit 1 bis 3 Substituenten, beispielsweise C_1–C_4-Alkyl, F, Cl, Br, I, C_1–C_4-Alkoxy oder Nitro auf dem Phenylring bedeutet; oder R^1 und R^2 zusammen Carbonyl; R^4 Wasserstoff oder eine der folgenden Gruppen:



worin R^6 Wasserstoff oder eine Carboxy-Schutzgruppe bedeutet und Z^1 und Z^2 gleich oder verschieden sind und Halogen, eine Schwefel enthaltende Gruppe, eine Sauerstoff enthaltende Gruppe oder eine Stickstoff enthaltende Gruppe bedeuten; und R^9 den genannten heterocyclischen Rest, ausgewählt aus der von Thiazol-2-yl, Thiadiazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, Benzimidazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl und 2-Pyridyl gebildeten Klasse, oder den genannten heterocyclischen Rest mit 1 bis 3 Substituenten, beispielsweise C_1–C_4-Alkyl, Phenyl, C_1–C_4-Alkoxy Nitro oder Halogen.

3. Verfahren nach Anspruch 1, worin R^3 in der Verbindung der Formel VII Phenyl oder Phenyl mit 1 bis 3 Substituenten, beispielsweise C_1–C_4-Alkyl, F, Cl, Br, I, C_1–C_4-Alkoxy oder Nitro auf dem Phenylring bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R^{10} in der Verbindung der Formel VII Wasserstoff bedeutet.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R^{10} in der Verbindung der Formel VII eine Gruppe -CN bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin R^{10} in der Verbindung der Formel VII eine Gruppe -SR^9 bedeutet, wobei R^9 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin 1 bis 5 Mol der Verbindung der Formel VII pro Mol der Verbindung der Formel VI eingesetzt werden.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 6, worin das Reaktionssystem als Katalysator mindestens eine Verbindung enthält, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die von einer Sulfinsäure der Formel VIIa

$$R^3SO_2H \qquad \text{(VIIa)}$$

worin R^3 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder einem Salz davon, einem Thiol der Formel VIII

$$R^9SH \qquad \text{(VIII)}$$

worin R^9 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, oder einem Salz davon, und einer durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel VIIb

$$R^3SO_2CN \qquad \text{(VIIb)}$$

oder der Formel VIIc

$$R^3SO_2SR^9 \qquad \text{(VIIc)}$$

zur Bildung von $R^3SO_2^{\ominus}$, worin R^3 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, fähigen nucleophilen Verbindung gebildet ist.

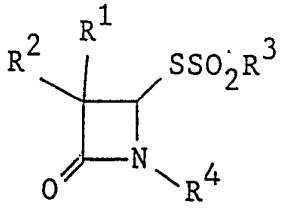
9. Verfahren nach Anspruch 8, worin ein Katalysator in einer Menge von 0,0001 bis 0,1 Mol pro Mol der Verbindung der Formel VI eingesetzt wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, worin die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von –20 °C bis zur

Refluxier-Temperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt wird.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Azetidinon-Verbindungen.

Die durch das erfindungsgemässe Verfahren hergestellten Azetidinon-Verbindungen werden durch die Formel I dargestellt



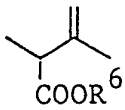
(I)

worin bedeuten: R^1 Wasserstoff, Halogen oder Niederalkoxy; R^2 Wasserstoff, Halogen, Niederalkoxy, Amino oder eine Gruppe

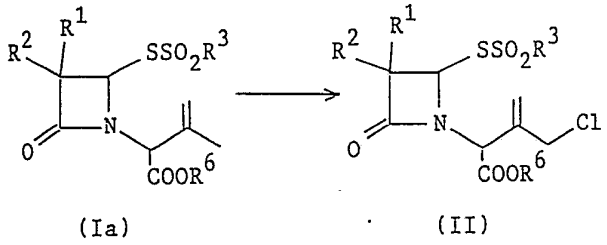


(in der R_5 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenylmethyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenoxymethyl, oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzoyl ist); oder R^1 und R^2 zusammen Carbonyl; R^3 substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl; und R^4 Wasserstoff, gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest oder Acyl, Silyl, Sulfonyl oder von anorganischer Säure abgeleitetes Phosphonyl.

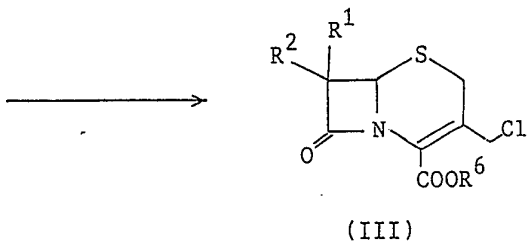
Die Azetidinon-Verbindungen der Formel I sind verwendbar als Zwischenstoffe bei der Synthese der beta-Laktam-Antibiotika und können, in Abhängigkeit von der Wahl der Substituenten, in eine Vielfalt von beta-Laktam-Antibiotika umgesetzt werden. Beispielsweise kann eine Azetidinon-Verbindung der Formel I, worin R^4 eine Gruppe



bedeutet (worin R^6 Wasserstoff oder eine Carboxy-Schutzgruppe bedeutet), durch das in «Tetrahedron Letters» 23 (1982) 2187 veröffentlichte Verfahren, das im nachstehenden Reaktionsschema angegeben wird, in eine Cephalosporin-Verbindung der Formel III umgesetzt werden.



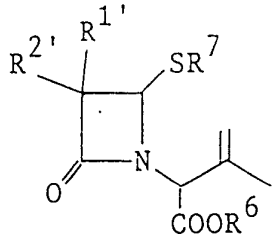
(Ia) (II)



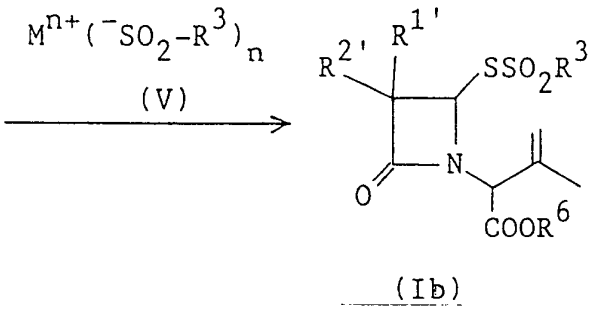
(III)

Eine Azetidinon-Verbindung der Formel I, worin R^4 Wasserstoff, Silyl, Sulfonyl oder Phosphonyl bedeutet, kann in verschiedene monocyclische beta-Laktam-Antibiotika umgesetzt werden.

Bekannte Verfahren zur Herstellung von Azetidinon-Verbindungen der Formel I werden beispielsweise in der japanischen Patentveröffentlichung (Kokai) Nr. 129 590/1975 beschrieben. Ein solches Verfahren umfasst, wie in der nachstehenden Reaktionsgleichung angegeben wird, die Umsetzung einer Azetidinon-Verbindung der Formel IV mit einem Schwermetallsalz einer Sulfinsäure der Formel V, um eine Azetidinon-Verbindung der Formel Ib zu erhalten.



(IV)



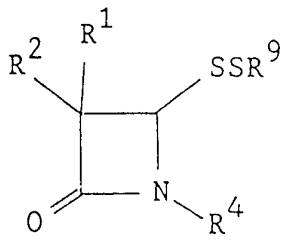
(Ib)

In der vorangehenden Reaktionsgleichung haben R^3 und R^6 die oben angegebene Bedeutung, $R^{1'}$ bedeutet Wasserstoff, $R^{2'}$ Amino oder eine Gruppe -NHR^8 (worin R^8 Acyl bedeutet), R^7 bedeutet eine aromatische heterocyclische Gruppe, eine aliphatische Thioacylgruppe, eine aromatische Thioacylgruppe, eine aromatisch-aliphatische Thioacylgruppe oder eine alicyclische Thioacylgruppe, M bedeutet ein Schwermetall wie Kupfer, Silber, Quecksilber, Zinn oder ähnliches und n ist die Valenz des Schwermetalls. Bei seiner kommerziellen Durchführung hat das vorstehende Verfahren jedoch den Nachteil, dass ein schädliches oder teures Schwermetallsalz der Sulfinsäure der Formel V verwendet wird.

Aufgabe des erfindungsgemässen Verfahrens ist es, ein kommerziell vorteilhaftes Verfahren zur Herstellung von Azetidinon-Verbindungen der Formel I zu schaffen, das kein schädliches oder kostspieliges Schwermetallsalz von Sulfinsäure verwendet, und mit welchem die Azetidinon-Verbindungen der Formel I mit hoher Reinheit und hoher Ausbeute bei einfacher Durchführung erhaltbar sind.

Diese Aufgabe und andere Merkmale der Erfindung gehen aus der nachstehenden Beschreibung hervor.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist gekennzeichnet durch die Umsetzung einer Dithioazetidinon-Verbindung der Formel VI



(VI)

worin R^1, R^2 und R^4 die oben angegebene Bedeutung haben und R^9 ein substituierter oder unsubstituierter Stickstoff enthaltender aromatischer heterocyclischer Rest ist, mit einer Verbindung der Formel VII

$$R^3SO_2R^{10} \qquad (VII)$$

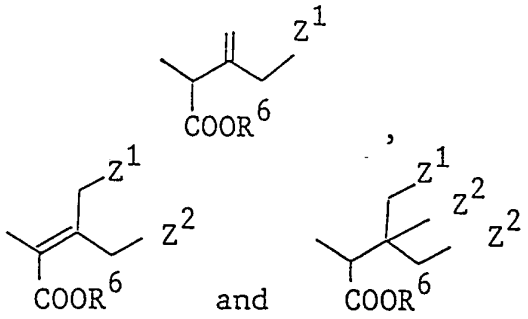
worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat und R^{10} Wasserstoff, eine Gruppe -CN oder eine Gruppe $-SR^9$ (worin R^9 die oben angegebene Bedeutung hat), bedeutet.

Beispiele von in den Formeln I und VI durch R^1 dargestellten Halogenatomen sind F, Cl, Br, I und ähnliches. Beispiele der durch R^1 dargestellten Niederalkoxygruppen sind solche, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, tert-Butoxy usw.

Beispiele von in den Formeln I und VI durch R^2 dargestellten Halogenatomen sind F, Cl, Br, I und ähnliches. Beispiele der durch R^2 dargestellten Niederalkoxygruppen sind solche, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, wie Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, tert-Butoxy usw. Beispiele von durch R^5 dargestellten substituierten Phenylgruppen sind mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkylgruppen substituiertes Phenyl wie Tolyl; mit 1 bis 3 Halogenatomen substituiertes Phenyl wie 4-Chlorophenyl, 2,4-Dichlorophenyl, 2,4,6-Trichlorophenyl, 4-Bromophenyl und 2,4-Dibromophenyl; mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkoxygruppen substituiertes Phenyl wie 4-Methoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl und 3,4,5-Trimethoxyphenyl; mit 1 bis 3 Nitrogruppen substituiertes Phenyl wie 4-Nitrophenyl und 2,4-Dinitrophenyl; usw. Beispiele von durch R^5 dargestellten substituierten Phenylmethylgruppen sind mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkylgruppen auf dem Phenylring substituiertes Phenylmethyl wie Tolylmethyl; mit 1 bis 3 Halogenatomen auf dem Phenylring substituiertes Phenylmethyl wie 4-Chlorophenylmethyl, 2,4-Dichlorophenylmethyl, 2,4,6-Trichlorophenylmethyl, 4-Bromophenylmethyl und 2,4-Dibromophenylmethyl; mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkoxygruppen auf dem Phenylring substituiertes Phenyl wie 4-Methoxyphenylmethyl, 2,4-Dimethoxyphenylmethyl und 3,4,5-Trimethoxyphenylmethyl; mit 1 bis 3 Nitrogruppen auf dem Phenylring substituiertes Phenyl wie 4-Nitrophenylmethyl und 2,4-Dinitrophenylmethyl; Phenylmethyl mit durch Halogen, Hydroxy, Hydroxyimino, C_1–C_4-Alkoxyimino oder -amino oder ähnliches substituiertes Methylen wie Phenyldichloromethyl, Phenylhydroxymethyl, Phenylhydroxyiminomethyl, Phenylmethoxyiminomethyl, Phenylaminomethyl und Phenylacetoxymethyl; usw. Beispiele von durch R^5 dargestellten substituierten Phenoxymethylgruppen sind Phenoxymethyl mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkylgruppen auf dem Phenylring wie Tolyloxymethyl; mit 1 bis 3 Halogenatomen auf dem Phenylring substituiertes Phenoxymethyl wie 4-Chlorophenoxymethyl, 2,4-Dichlorophenoxymethyl, 2,4,6-Trichlorophenoxymethyl, 4-Bromophenoxymethyl und 2,4-Dibromophenoxymethyl; mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkoxygruppen auf dem Phenylring substituiertes Phenoxymethyl wie 4-Methoxyphenoxymethyl, 2,4-Dimethoxyphenoxymethyl und 3,4,5-Trimethoxyphenoxymethyl; mit 1 bis 3 Nitrogruppen auf dem Phenylring substituiertes Phenoxymethyl wie 4-Nitrophenoxymethyl und 2,4-Dinitrophenoxymethyl; usw. Beispiele von R^5 dargestellten substituierten Benzoylgruppen sind mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkylgruppen substituiertes Benzoyl wie Toluoyl; mit 1 bis 3 Halogenatomen substituiertes Benzoyl wie 4-Chlorobenzoyl, 2,4-Dichlorobenzoyl, 2,4,6-Trichlorobenzoyl, 4-Bromobenzoyl und 2,4-Dibromobenzoyl; mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkoxygruppen substituiertes Benzoyl wie 4-Methoxybenzoyl, 2,4-Dimethoxybenzoyl und 3,4,5-Trimethoxybenzoyl; mit 1 bis 3 Nitrogruppen substituiertes Benzoyl wie 4-Nitrobenzoyl und 2,4-Dinitrobenzoyl; usw.

Beispiele von in den Formeln I und VII durch R^3 dargestellten substituierten Phenylgruppen sind mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkylgruppen substituiertes Phenyl wie Tolyl und Xylyl; mit 1 bis 3 Halogenatomen substituiertes Phenyl wie 4-Chlorophenyl, 2,4-Dichlorophenyl, 2,4,6-Trichlorophenyl, 4-Bromophenyl und 2,4-Dibromophenyl; mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkoxygruppen substituiertes Phenyl wie 4-Methoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl und 3,4,5-Trimethoxyphenyl; mit 1 bis 3 Nitrogruppen substituiertes Phenyl wie 4-Nitrophenyl und 2,4-Dinitrophenyl; usw.

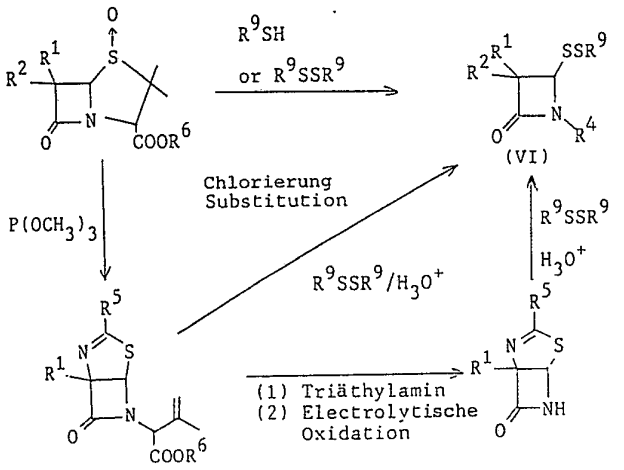
Die in den Formeln I und VI durch R^4 dargestellten Gruppen sind Wasserstoff, Acyl, Silyl, von anorganischer oder organischer Säure abgeleitetes Sulfonyl oder Phosphonyl, und gegebenenfalls substituierter Kohlenwasserstoffrest. Von diesen Gruppen wird der gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffrest bevorzugt. Beispiele des gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrests sind die Gruppen



worin R^6 Wasserstoff oder eine Carboxy-Schutzgruppe bedeutet. Der breite Bereich von Carboxy-Schutzgruppen, wie von Theodora W. Greene im Kapitel 5 von «Protective Groups in Organic Synthesis» veröffentlicht, ist in der Erfindung verwendbar. Typische Beispiele dieser Gruppen sind Phenyl, C_1–C_4-Alkyl gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten, beispielsweise C_1–C_4-Alkoxy, Halogen, Methylendioxy, C_1–C_4-Alkyl oder Nitro auf dem Phenylring wie Benzyl, p-Methoxybenzyl, Trimethoxybenzyl, Trimethoxydichlorobenzyl, Piperonyl, Diphenylmethyl, bis(p-Methoxyphenyl)methyl, Ditolylmethyl, Phenyl-p-methoxyphenylmethyl, alpha-p-Methoxyphenylmethyl, Trityl, alpha-Diphenyläthyl, p-Nitrobenzyl, o-Nitrobenzyl und o-p-Dinitrobenzyl; C_1–C_4-Alkyl, gegebenenfalls mit 1 bis 3 Substituenten, die aus der von Halogen, mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkoxygruppen substituiertem Phenyl, Benzoyl, mit 1 bis 3 Halogenatomen auf dem Phenylring substituiertem Benzoyl, C_1–C_4-Alkoxy, mit 1 bis 3 C_1–C_4-Alkoxygruppen substituiertem C_1–C_4-Alkoxy, Benzyloxy, C_1–C_4-Alkanoyl und C_1–C_4-Alkoxycarbonyl, wie tert-Butyl, Trichloroäthyl, alpha-p-Methoxyphenyl-beta-trichloroäthyl, Phenacyl, p-Bromophenacyl, Methoxymethyl, Isopropoxymethyl, Methoxyäthoxymethyl, Benzyloxymethyl und 1-Methoxycarbonyl-2-oxopropyl gebildeten Gruppen ausgewählt sind; Cumyl; Fluorenyl; usw. Z^1 und Z^2 sind gleich oder verschieden und jedes bedeutet Halogen, eine Schwefel enthaltende Gruppe, eine Sauerstoff enthaltende Gruppe oder eine Stickstoff enthaltende Gruppe oder ähnliches. Beispiele der von Z^1 und Z^2 dargestellten Substituenten sind Halogene wie Brom, Chlor und Fluor; Schwefel enthaltende Gruppen, beispielsweise C_1–C_4-Alkylthio wie Methylthio und Äthylthio, gegebenenfalls mit 1 bis 5 Nitrogruppen oder Halogenatomen auf dem Phenylring substituiertes Phenylthio wie Phenylthio, p-Nitrophenylthio und Pentachlorophenylthio, 2-Pyridylthio, 2-Benzothiazolylthio, 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, 2-substituiertes 1,3,4-Thiadiazol-5-ylthio, 1,2,3,4-Tetrazol-5-ylthio, 1-substituiertes 1,2,3,4-Tetrazol-5-ylthio, o-Äthyldithiocarbamat, N,N-Diäthyldithiocarbamat, Phenylsulfonyl und p-Methylphenylsulfonyl; Sauerstoff enthaltende Gruppen, beispielsweise Hydroxy, C_1–C_4-Alkoxy wie Methoxy und Äthoxy, C_1–C_4-Acyloxy wie Acetoxy, Benzoyloxy, Nitrosoxy, Nitriloxy, Diphenylmethyloxy, Methansulfonat, N-Morphonyl und Diphenylmethyloxy; Stickstoff enthaltende Gruppen, beispielsweise Di(C_1–C_4-Alkyl)amino wie Dimethylamino, und Piperidin-1-yl; usw.

Beispiele des in der Formel VII durch R^9 dargestellten substituierten oder unsubstituierten nitro-enthaltenden aromatischen heterocyclischen Rests sind solche, die gegebenenfalls 1 bis 3 Substituenten aufweisen, beispielsweise mit C_1–C_4-Alkyl, Phenyl, C_1–C_4-Alkoxy, Nitro oder Halogen, wie Thiazol-2-yl, 4-Methylthiazol-2-yl, 5-Methylthiazol-2-yl, 4-Phenylthiazol-2-yl, 5-Phenylthiazol-2-yl, Thiadiazol-2-yl, 5-Methylthiadiazol-2-yl, 5-Phenylthiadiazol-2-yl, 5-Methoxycarbonylthiadiazol-2-yl, Benzothiazol-2-yl, 4-Methylbenzothiazol-2-yl, 6-Methylbenzothiazol-2-yl, 5-Methoxybenzothiazol-2-yl- 6-Nitrobenzothiazol-2-yl, 5-Chlorobenzothiazol-2-yl, Benzoxazol-2-yl, 4-Methylbenzoxazol-2-yl, 6-Phenylbenzoxazol-2-yl, 5-Methoxybenzoxazol-2-yl, 5-Chlorobenzoxazol-2-yl, Benzimidazol-2-yl, 5-Methylbenzimidazol-2-yl, 6-Chlorobenzimidazol-2-yl, Pyrimidin-2-yl,. 5-Methylpyrimidin-2-yl und 2-Pyridyl usw.

Die in der Erfindung als einer der Ausgangsstoffe verwendeten Dithioazetidinon-Verbindungen der Formel VI sind bekannt und können nach verschiedenen Verfahren synthetisiert werden. Die Penicillin verwendenden Syntheseverfahren sind beispielsweise in «Tetrahedron Letters (1973) 3001, in J. Amer. Chem. Soc. 86 (1964) 5307, in der japanischen geprüften Patentveröffentlichung (Kokoku) Nr. 14 665/1981, in den japanischen ungeprüften Patentveröffentlichungen (Kokai) Nr. 29 587/1982, 59 896/1982, 183 793/1982 und 183 794/1982, und in «The Collection of Drafted Research Reports for the 9th International Convention on Heterocycle« (1983) 300 veröffentlicht worden. Die Verbindungen der Formel VI können auch durch eine Kombination von in diesen Publikationen beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Diese bekannten Verfahren werden beispielsweise im nachfolgenden Reaktionsschema dargestellt.



Im vorangehenden Reaktionsschema haben R^1, R^2, R^4, R^5, R^6 und R^9 die oben angegebene Bedeutung.

Die in der Erfindung verwendeten Dithioazetidinon-Verbindungen der Formel VI sind jedoch nicht auf diejenigen beschränkt, die durch diese Verfahren herstellbar sind. Ein umfassender Bereich von durch verschiedene Verfahren, insbesondere durch andere Verfahren als die vorangehenden hergestellten Dithioazetidinon-Verbindungen der Formel VI kann in der Erfindung als einer der Ausgangsstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel VII, insbesondere die anderen in der Erfindung verwendeten Ausgangsstoffe, sind auch bekannt. Im einzelnen können die Verbindungen der Formel VII in Verbindungen der Formeln VIIa, VIIb und VIIc wie nachstehend angegeben unterteilt werden.

R^3SO_2H	(VIIa)
R^3SO_2CN	(VIIb)
$R^3SO_2SR^9$	(VIIc)

worin R^3 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Verbindungen der Formel VIIb können beispielsweise nach dem in «Tetrahedron Letter» (1969) 3351 angegebenen Verfahren synthetisiert werden, oder sie sind im erfindungsgemässen Reaktionssystem unter Verwendung des entsprechenden Sulfonylhalids und Alkalimetallcyanids herstellbar.

Die Verbindungen der Formel VIIc können beispielsweise nach dem im US-Patent Nr. 3 786 063 veröffentlichten, in der nachstehenden Reaktionsgleichung angegebenen Verfahren, synthetisiert werden.

In der vorangehenden Gleichung haben R^3 und R^9 die oben angegebene Bedeutung.

Erfindungsgemäss wird die Dithioazetidinon-Verbindung der Formel VI mit der Verbindung der Formel VII im allgemeinen in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt. Beispiele des in der Erfindung verwendbaren Lösungsmittels sind nicht besonders beschränkt, solange das Lösungsmittel fähig ist, die Verbindung der Formel VI und die Verbindung der Formel VII zu lösen. Da diese Verbindungen in der Erfindung nicht vollständig gelöst zu werden brauchen, sind sogar Lösungsmittel verwendbar, die sie nur teilweise lösen können. Verwendbare Lösungsmittel umfassen organische Lösungsmittel einzeln oder in Verbindung mit Wasser. Beispiele von geeigneten organischen Lösungsmitteln sind Ketone wie Aceton, Methyläthylketon, Diäthylketon und Methylisobutylketon; Ester wie Methylformiat, Äthylformiat, Propylformiat, Methylacetat, Äthylacetat, Propylacetat, Methylpropionat und Äthylpropionat; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol und Xylol; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichloromethan, Dibromomethan, Chloroform, Bromoform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloroäthan, Dibromoäthan und Trichloroäthan, Äther wie Diäthyläther, Dipropyläther, Dibutyläther, Tetrahydrofuran und Dioxan; Nitroalkane wie Nitromethan, Nitroäthan und Nitropropan; Nitrile wie Acetonitril, Propionitril, Butyronitril und Valeronitril; Alkohole wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol und Butanol; usw. Diese organischen Lösungsmittel können einzeln oder mindestens zu zweit in Mischung verwendet werden. Die Menge Lösungsmittel beträgt im allgemeinen etwa 1 bis etwa 400 Mal, vorzugsweise etwa 1 bis etwa 100 Mal, und in noch mehr bevorzugter Weise etwa 1 bis etwa 50 Mal das Gewicht der Verbindung der Formel VI.

Die Proportionen der in der Erfindung verwendeten Verbindungen der Formeln VI und VII sind nicht besonders beschränkt und können auf geeignete Weise über einen breiten Bereich festgelegt werden. Im allgemeinen werden etwa 1 bis etwa 5 Mol der Verbindung der Formel VII pro Mol der Verbindung der Formel VI verwendet. Es ist angemessen, als Verbindung der Formel VII etwa 1 bis etwa 2 Mol und vorzugsweise etwa 1 bis etwa 1,5 Mol der Verbindung der Formel VIIa, etwa 1 bis etwa 2 Mol der Verbindung der Formel VIIb oder etwa 1 bis etwa 1,2 Mol der Verbindung der Formel VIIc jeweils pro Mol der Verbindung der Formel VI zu verwenden.

Die erfindungsgemässe Reaktion kann im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von etwa –20 °C bis zur Refluxier-Temperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt werden. Die bevorzugte Reaktionstemperatur liegt im Bereich von 0 bis etwa 50 °C bei Verwendung der Verbindung der Formel VIIa, von etwa 20 °C bis zur Refluxier-Temperatur bei Verwendung der Verbindung der Formel VIIb und von 0 bis etwa 80 °C, vorzugsweise von 10 bis etwa 40 °C bei Verwendung der Verbindung der Formel VIIc als Verbindung der Formel VII. Die erfindungsgemässe Reaktionsdauer variiert in Abhängigkeit von der Reaktionstemperatur, von der Art der Verbindungen der Formeln VI und VII und von anderen Bedingungen, liegt aber im allgemeinen im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 15 Stunden.

Wenn die Verbindung der Formel VIIa als Verbindung der Formel VII verwendet wird, braucht das Reaktionssystem keinen Katalysator zu enthalten. Wenn die Verbindung der Formel VIIb oder VIIc als Verbindung der Formel VII verwendet wird,

wird bevorzugt, in das Reaktionssystem mindestens eine Art von Katalysator einzugeben, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die von einer Sulfinsäure der Formel VIIa

$$R^3SO_2H \qquad \text{(VIIa)}$$

(worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat) oder einem Salz davon, einem Thiol der Formel VIII

$$R^9SH \qquad \text{(VIII)}$$

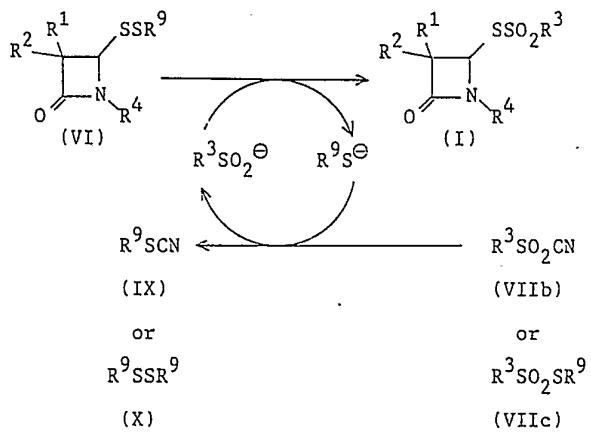
(worin R^9 die oben angegebene Bedeutung hat) oder einem Salz davon, und einer durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel VIIb oder VIIc zur Bildung von $R^3SO_2^{\ominus}$ (worin R^3 die oben angegebene Bedeutung hat) fähigen nucleophilen Verbindung gebildet ist. Die Gegenwart des vorstehend genannten Katalysators im Reaktionssystem führt zur Herstellung der gewünschten Verbindung der Formel I mit einer höheren Reinheit und mit höheren Ausbeuten.

Beispiele des in der Sulfinsäure der Formel VII durch R^3 dargestellten substituierten oder unsubstituierten Phenyls sind dieselben wie in den vorangehenden Beispielen. Beispiele der wie vorangehend angegeben verwendeten Sulfinsäure der Formel VIIa sind Benzolsulfinsäure, Tolylsulfinsäure, Xylylsulfinsäure, 4-Chlorophenylsulfinsäure, 2,4-Dichlorophenylsulfinsäure, 2,4,6-Trichlorophenylsulfinsäure, 4-Bromophenylsulfinsäure, 2,4-Dibromophenylsulfinsäure, 4-Methoxyphenylsulfinsäure, 2,4-Dimethoxyphenylsulfinsäure, 3,4,5-Trimethoxyphenylsulfinsäure, 4-Nitrophenylsulfinsäure, 2,4-Dinitrophenylsulfinsäure usw. Beispiele des Salzes der wie vorangehend angegeben verwendeten Sulfinsäure der Formel VIIa sind Salze von Alkalimetallen wie Lithium, Natrium, Kalium und Rubidium, Salze von Erdalkalimetallen wie Magnesium, Calcium. Strontium und Barium, Ammoniumsalze wie Ammonium, Tetra(C_1–C_4-Alkyl)ammonium, beispielsweise Tetramethylammonium, Tetraäthylammonium und Trimethyläthylammonium, Pyridiniumsalz usw. Von diesen Salzen wird vorzugsweise ein Alkalimetallsalz verwendet. Bevorzugte Beispiele von Alkalimetallsalzen sind Natriumbenzolsulfinat, Kaliumbenzolsulfinat, Lithiumbenzolsulfinat, Rubidiumbenzolsulfinat, Natriumtolylsulfinat, Kaliumtolylsulfinat, Natriumxylylsulfinat, Natrium-4-chlorophenylsulfinat, Kalium-4-chlorophenylsulfinat, Natrium-2,4-dichlorophenylsulfinat, Natrium-2,4,6-trichlorophenylsulfinat, Natrium-4-bromophenylsulfinat, Natrium-2,4-dibromophenylsulfinat, Natrium-4-methoxyphenylsulfinat, Kalium-4-dibromophenylsulfinat, Natrium-4-methoxyphenylsulfinat, Kalium-4-methoxyphenylsulfinat, Natrium-2,4-dimethoxyphenylsulfinat, Natrium-3,4,5-Trimethoxyphenylsulfinat, Natrium-4-nitrophenylsulfinat, Natrium-2,4-dinitrophenylsulfinat, Kalium-2,4-dinitrophenylsulfinat, usw.

Beispiele des im Thiol der Formel VIII durch R^9 dargestellten substituierten oder unsubstituierten Stickstoff enthaltenden aromatischen heterocyclischen Rests sind dieselben wie in den vorangehenden Beispielen. Beispiele des verwendeten Thiols der Formel VIII sind 2-Thiazolthiol, 2-(4-Methyl)thiazolthiol, 2-(5-Methyl)thiazolthiol, 2-(4-Phenyl)thiazolthiol, 2-(5-Phenyl)-thiazolthiol, 2-Thiadiazolthiol, 2-(5-Methyl)thiadiazolthiol, 2-(5-Phenyl)thiadiazolthiol, 2-(5-Methoxycarbonyl)thiadiazolthiol, 2-Benzothiazolthiol, 2-(4-Methyl)benzothiazolthiol, 2-(6-Methyl)benzothiazolthiol, 2-(5-Methoxy)benzothiazolthiol, 2-(4-Nitro)benzothiazolthiol, 2-(6-Nitro)benzothiazolthiol, 2-(5-Chloro)benzothiazolthiol, 2-Benzoxazolthiol, 2-(4-Methyl)benzoxazolthiol, 2-(6-Phenyl)-benzoxazolthiol, 2-(5-Methoxy)benzoxazolthiol, 2-(5-Chloro)benzoxazolthiol, 2-Benzimidazolthiol, 2-(6-Methyl)benzimidazolthiol, 2-(6-Chloro)benzimidazolthiol, 2-Pyrimidinthiol, 2-(5-Methyl)pyrimidinthiol, 2-Pyridylthiol usw. Beispiele des Salzes des wie vorangehend angegeben verwendeten Thiols der Formel VIII sind Salze von Alkalimetallen wie Lithium, Natrium, Kalium und Rubidium, Salze von Erdalkalimetallen wie Magnesium, Calcium, Strontium und Barium, Ammoniumsalze wie Ammonium, Tetra(C_1–C_4-Alkyl)ammonium, beispielsweise Tetramethylammonium, Tetraäthylammonium und Trimethyläthylammonium, Pyridiniumsalze usw. Von diesen Salzen wird vorzugsweise ein Alkalimetallsalz verwendet. Bevorzugte Beispiele von Alkalimetallsalzen sind Natrium-2-thiazolthiolat, Natrium-2-(4-methyl)thiazolthiolat, Natrium-2-(5-methyl)thiazolthiolat, Natrium-2-(4-phenyl)thiazolthiolat, Natrium-2-(5-phenyl)thiazolthiolat, Natrium-2-thiadiazolthiolat, Natrium-2-(5-methyl)thiadiazolthiolat, Natrium-2-(5-phenyl)thiadiazolthiolat, Natrium-2-(5-methoxycarbonyl)thiadiazolthiolat, Natrium-2-benzothiazolthiolat, Natrium-2-(6-methyl)benzothiazolthiolat, Natrium-2-(5-methoxy)benzothiazolthiolat, Natrium-2-(4-nitro)-benzothiazolthiolat, Natrium-2-(6-nitro)benzothiazolthiolat, Natrium-2-(5-chloro-benzothiazolthiolat, Natrium-2-benzoxazolthiolat, Natrium-2-(4-methyl)benzoxazolthiolat, Natrium-2-(6-phenyl)benzoxazolthiolat, Natrium-2-(5-methoxy)benzoxazolthiolat, Natrium-2-(5-chloro)benzoxazolthiolat, Natrium-2-benzimidazolthiolat, Natrium-2-(6-methyl)benzimidazolthiolat, Natrium-2-(6-chloro)benzimidazolthiolat, Natrium-2-pyrimidinthiolat, Natrium-2-(5-methyl)pyrimidinthiolat, Natrium-2-pyridylthiolat, Kalium-2-benzothiazolthiolat, Kalium-2-(4-methyl)benzothiazolthiolat, Kalium-2-(6-methyl)benzothiazolthiolat, Kalium-2-(6-nitro-)benzothiazolthiolat, Kalium-2-(5-methoxy)benzothiazolthiolat, Kalium-2-(5-methyl)benzothiazolthiolat, Lithium-2-benzothiazolthiolat, Rubidium-2-benzothiazolthiolat usw.

Beispiele von verwendbaren nukleophilen Verbindungen sind Wasser; Alkalimetallhydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid; Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol und anorganische oder organische Salze davon; Phenole wie Phenol, Cresol, p-Methoxyphenol, p-Nitrophenol und anorganische oder organische Salze davon; andere Thiole als die Verbindungen der Formel VII wie Methanthiol, Äthanthiol, Propanthiol, Thiophenol, Thiocresol, p-Nitrothiophenol und anorganische oder organische Salze davon; andre Sulfinsäuren als die Verbindungen der Formel VIIa wie Methansulfinsäure, Äthansulfinsäure, Propansulfinsäure und anorganische oder organische Salze davon; Carbonsäuren wie Essigsäure, Propionsäure und anorganische oder organische Salze davon; usw. Wenn ein Alkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen als Lösungsmittel verwendet wird, ist kein Katalysator erforderlich, weil der Alkohol als nukleophile Komponente wirkt.

Die erfindungsgemässe Reaktion und das den genannten Katalysator enthaltende Reaktionssystem werden in der nachfolgenden Reaktionsgleichung dargestellt.



In der vorangehend dargestellten Reaktionsgleichung haben R^1, R^2, R^3, R^4 und R^9 die oben angegebene Bedeutung.

Wenn mindestens ein Molekül von $R^3SO_2^{\ominus}$ oder $R^9S^{\ominus}$ im Reaktionssystem vorhanden ist, kann die dargestellte katalytische Reaktion zwischen der Verbindung der Formel VI und der Verbindung der Formel VIIb oder VIIc stattfinden, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben.

Insbesondere, wenn eine Sulfinsäure der Formel VIIa oder ein Salz davon als Katalysator verwendet wird, wird die Sulfinsäure der Formel VIIa oder das Salz davon mit einer Verbindung der Formel VI umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I und ein Thiol der Formel VIII oder ein Salz davon zu ergeben. Das so erhaltene Thiol der Formel VIII oder das Salz davon wird mit einer Verbindung der Formel VIIb oder VIIc umgesetzt, um eine Verbindung der Formel IX bzw. X zu ergeben und die Sulfinsäure der Formel VIIa oder das Salz davon zu regenerieren. Die Verbindung der Formel IX oder X wird wegen ihrer niederen Löslichkeit in Form von Kristallen gefällt. Die regenerierte Sulfinsäure der Formel VIIa oder das Salz davon werden mit einer Verbindung der Formel VI umgesetzt.

Wenn ein Thiol der Formel VIII oder ein Salz davon als Katalysator verwendet wird, wird das Thiol der Formel VIII oder das Salz davon mit einer Verbindung der Formel VIIb oder VIIc umgesetzt, um eine Sulfinsäure der Formel VIIa oder ein Salz davon und eine Verbindung der Formel IX oder X zu ergeben. Die so erhaltene Verbindung der Formel IC oder X, die eine niedere Löslichkeit hat, schlägt sich als Kristalle nieder. Die Sulfinsäure der Formel VIIa oder das Salz davon wird mit einer Verbindung der Formel VI umgesetzt, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben und das Thiol der Formel VIII oder das Salz davon zu regenerieren.

Wenn eine Sulfinsäure der Formel VIIa oder ein Salz davon zusammen mit einem Thiol der Formel VIII verwendet wird, finden die vorangehend geschilderten Reaktionen gleichzeitig statt.

Wenn die vorstehend erwähnte nukleophile Verbindung als Katalysator verwendet wird, findet die Reaktion auf gleiche Weise statt wie bei Verwendung von Sulfinsäure der Formel VIIa oder einem Salz davon als Katalysator.

Die Reaktion kann zwar in einem System stattfinden, das ein Molekül des Katalysators enthält, es wird jedoch im allgemeinen etwa 0,0001 bis etwa 0,1 Mol und vorzugsweise etwa 0,001 bis 0,5 Mol des Katalysators pro Mol der Verbindung der Formel VI eingesetzt.

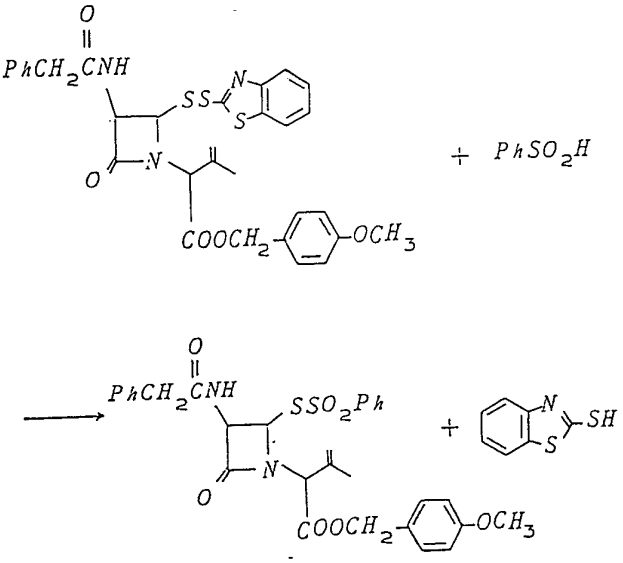
Nach vollständigem Ablauf der Reaktion kann die erfindungsgemässe Azetidinon-Verbindung von der Reaktionsmischung durch übliche Verfahren wie Filtration, Zentrifugation, Destillation, Extraktion usw. abgeschieden werden. Die so erhaltene Azetidinon-Verbindung der Formel I ist im wesentlichen rein, aber sie kann leicht durch Rekristallisation, Säulenchromatographie oder ähnliche Mittel gereinigt werden, wenn eine weitere Reinigung erforderlich ist.

Erfindungsgemäss kann eine gewünschte Verbindung der Formel I mit hoher Reinheit und hoher Ausbeute durch Ausführen eines einfachen Verfahrens hergestellt werden, ohne dass teure oder schädliche Schwermetallsalze von Sulfinsäure erforderlich seien. Das erfindungsgemässe Verfahren hat noch den folgenden zusätzlichen Vorteil: Wenn eine Verbindung der Formel VIIc als Verbindung der Formel VII verwendet wird, wird eine Verbindung der Formel X als Nebenprodukt gebildet. Die hochreine Verbindung der Formel X kann aber durch einfache Filtration mit hoher Ausbeute gewonnen werden, und die gewonnene Verbindung der Formel X steht zur Verfügung als Ausgangsprodukt für die Synthese einer Verbindung der Formel VIIc, die als Ausgangsprodukt in der vorliegenden Erfindung verwendet wird.

Die vorliegende Erfindung wird im nachstehenden mit Bezug auf die angegebenen Beispiele näher beschrieben, wobei die vorliegende Erfindung in keiner Weise auf die Beispiele beschränkt ist.

Im nachstehenden wird die Bezeichnung «Ph» für «Phenyl» verwendet.

Beispiel I



In 10 ml Aceton wurden 1,0 g p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat gelöst. Der Lösung wurden 0,28 g Benzolsulfinsäure zugegeben, und die Mischung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur während 4 h umgesetzt. Das Aceton wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert, und der resultierende Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 97% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Tabelle 5 zeigt die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung an.

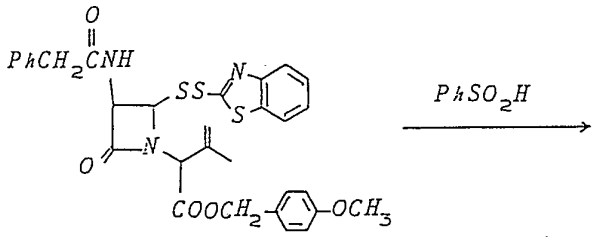
Beispiel 2

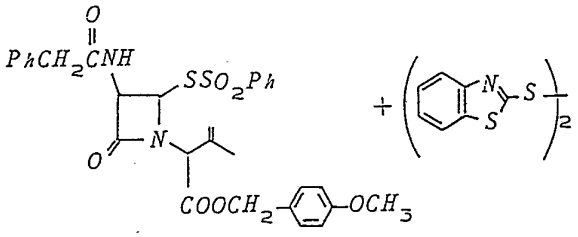
p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 1 unter Verwendung der nachstehend in Tabelle 1 angegebenen Lösungsmitteln umgesetzt, womit p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-buteonat mit den nachstehend in Tabelle 1 angegebenen Ausbeuten erhalten wurde. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Tabelle 1

Lösungsmittel	Ausbeute (%)
Acetonitril-Wasser (20:1)	95
Acetonitril	93
Tetrahydrofuran	98
Dioxan	90

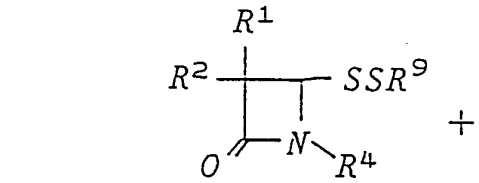
Beispiel 3

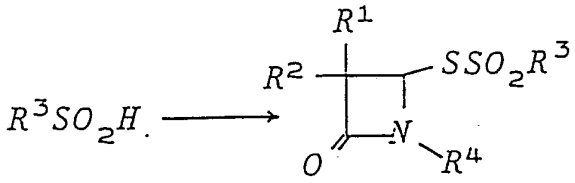




In 100 ml Aceton wurden 10 g p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat gelöst. Der Lösung wurden 2,8 g Benzolsulfinsäure zugegeben, und die Mischung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur während 4 h umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit 0,91 g einer 30%igen wässrigen Lösung von Wasserstoffperoxid gemischt, und die resultierende Mischung wurde unter Rühren bei Raumtemperatur während 1 h umgesetzt. Das gefällte 2-Benzothiazolyldisulfid wurde ausgefiltert und das Aceton unter vermindertem Druck wegdestilliert. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst und die Lösung nacheinander mit einer wässrigen $Na_2S_2O_3$-Lösung und mit Wasser gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Benzol wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat ergab. Die so erhaltene Verbindung wurde durch Rekristallisation aus Benzol gereinigt (Ausbeute 97%). Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 4





Die nachstehend in Tabelle 2 angegebenen Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 1 erhalten. Die Daten des NMR-Spektrums dieser Verbindungen waren identisch mit denjenigen der bereits erwähnten Verbindungen. Die nachstehende Tabelle 5 zeigt die Daten des NMR-Spektrums dieser Verbindungen an.

Tabelle 2

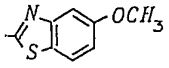
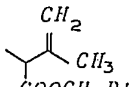
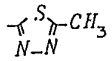
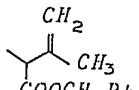
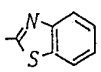
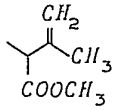
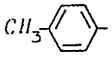
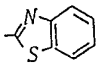
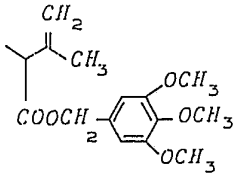
R^1	R^2	R^9	R^4	R^3	Yield (%)
H	PhOCH$_2$CNH-			Ph	90
H	PhOCH$_2$CNH-			Ph	92
H	PhCH$_2$CNH-				98
H	PhOCH$_2$CNH-			Ph	91

Tabelle 2 (Fortsetzung)

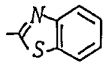
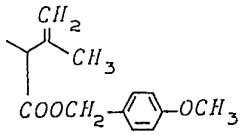
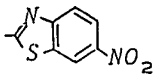
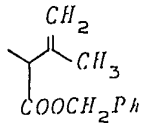
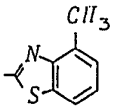
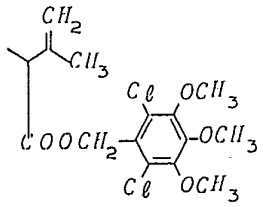
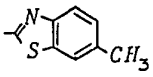
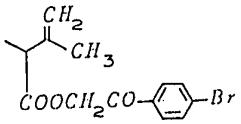
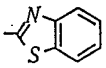
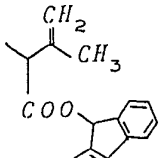
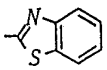
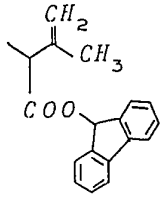
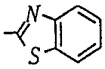
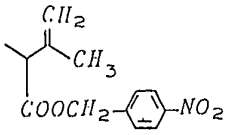
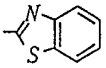
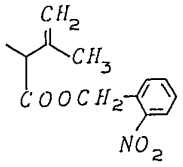
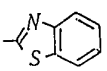
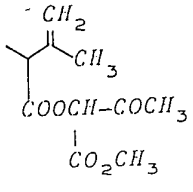
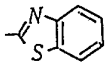
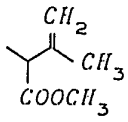
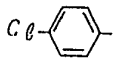
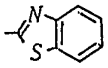
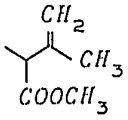
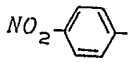
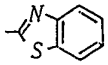
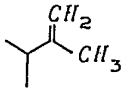
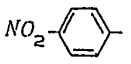
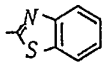
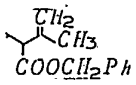
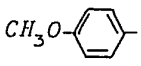
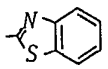
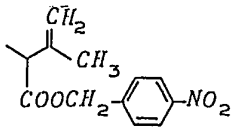
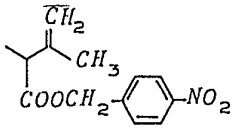
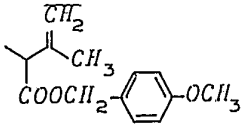
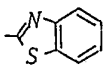
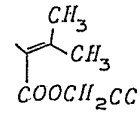
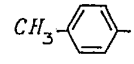
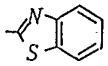
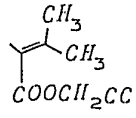
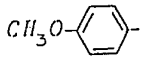
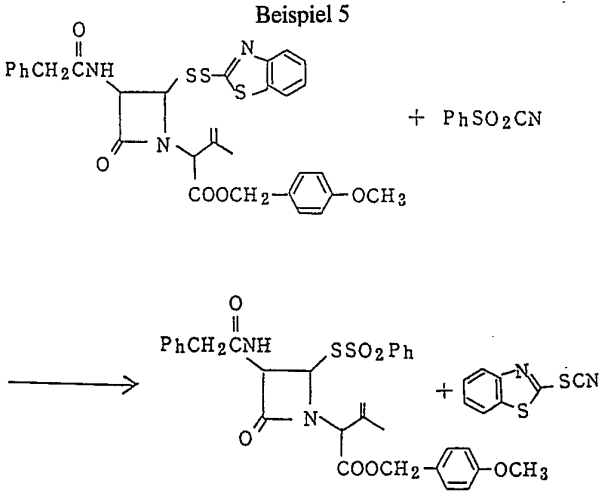
R^1	R^2	R^9	R^4	R^3	Yield (%)
H	$PhOCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	94
H	$PhOCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	90
H	$PhOCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	94
H	$PhOCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	91
H	$PhOCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	90
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	92
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	98
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	90
H	$PhOCH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}NH-$			Ph	95

Tabelle 2 (Fortsetzung)

R^1	R^2	R^9	R^4	R^3	Yield (%)
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$				90
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$				91
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$				92
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$				91
CH_3O	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$			Ph	94
CH_3O	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$			Ph	94
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$			Ph	92
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$				93
H	$PhCH_2\overset{O}{\overset{\|\|}{C}}NH-$				96

Beispiel 5



In 5 ml Aceton wurden 560 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 302 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 0,5 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung während 1,5 h umgesetzt. Das Aceton wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand in 10 ml Benzol gelöst. Die Benzollösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzosulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 95% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 6

In 5 ml Äthylacetat wurden 529 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 157 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 0,5 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung auf 80 °C während 1 h umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie greinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzosulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 88% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 7

In 5 ml Chloroform wurden 478 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 155 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 0,25 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung und Refluxieren von Chloroform während 1,5 h umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzosulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 89% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 8

In 5 ml Acetonitril wurden 542 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 176 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 0,25 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung auf 67 °C während 1,5 h umgesetzt. Das Acetonitril wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand in 10 ml Benzol gelöst. Die Benzollösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 93% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 9

In 3 ml Aceton wurden 290 g p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 94 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Das Aceton wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 96% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 10

In 3,5 ml Aceton wurden 345 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 112 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 5 mg Benzolsulfinsäure zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung und Refluxieren von Aceton während 8 h umgesetzt. Das Aceton wurde unter verminderten, Druck wegdestilliert und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 86% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 11

In 3,5 ml Äthylacetat wurden 343 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 111 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 5 mg 2-Mercaptobenzothiazol zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung und Refluxieren von Äthylacetat während 8 h umgesetzt. Das Äthylacetat wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 80% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 12

In 4 ml Tetrahydrofuran wurden 400 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 130 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumhydroxid zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h

umgesetzt. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand in 10 ml Benzol gelöst. Die Benzollösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 91% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 13

In 4,5 ml Tetrahydrofuran wurden 453 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 147 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 20 µl einer 28%igen Lösung von Natriummethoxid in Methanol zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 50 min umgesetzt. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand in 10 ml Benzol gelöst. Die Benzollösung wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 93% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 14

In 3 ml Tetrahydrofuran wurden 290 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 94 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 ml Natriumsalz von 2-Mercaptobenzothiazol zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 91% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

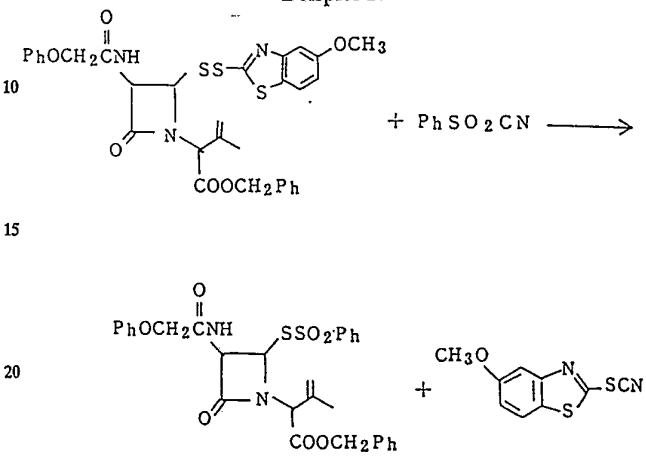
Beispiel 15

In 3 ml Tetrahydrofuran wurden 316 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 102 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 ml Anilinsalz von 2-Mercaptobenzothiazol zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 10 h umgesetzt. Das Tetrahydrofuran wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 85 ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 16

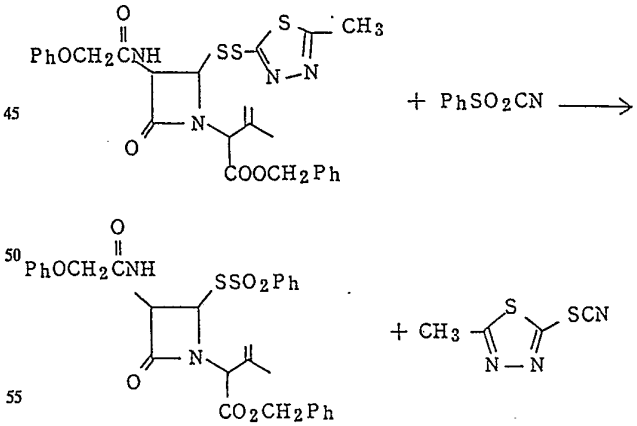
In einer Lösungsmittelmischung aus 1,5 ml Äthylacetat und 1,5 ml Methanol wurden 316 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 102 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Die Mischung wurde unter Erwärmung und Refluxieren des Lösungsmittels während 2 h umgesetzt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck wegdestilliert und der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 82% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 1 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 17



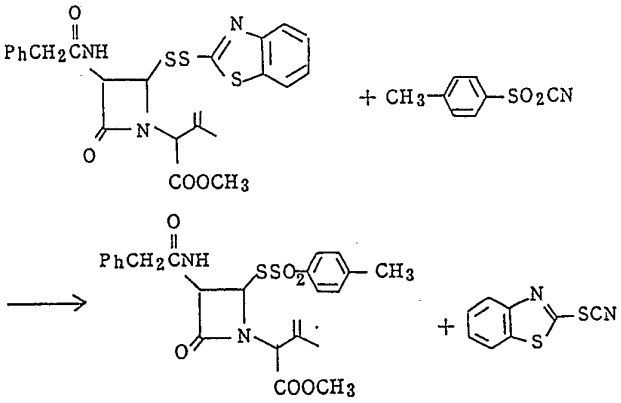
In 2,5 ml Aceton wurden 250 mg Benzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(5-methoxybenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 79 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Benzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 93% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung an.

Beispiel 18



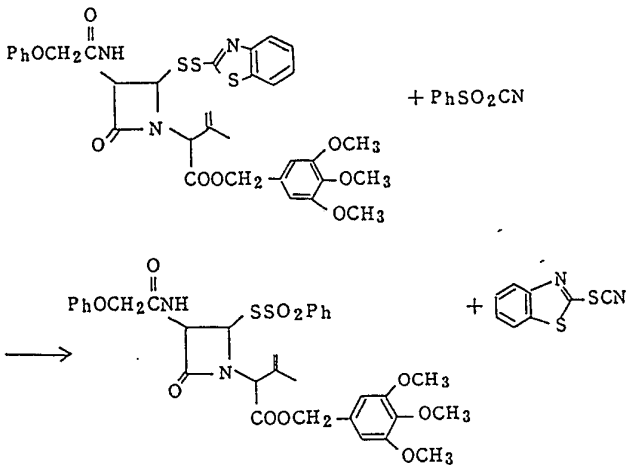
In 2,5 ml Aceton wurden 255 mg Benzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(5-methylthiadiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 90 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Benzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 85% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 17 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 19



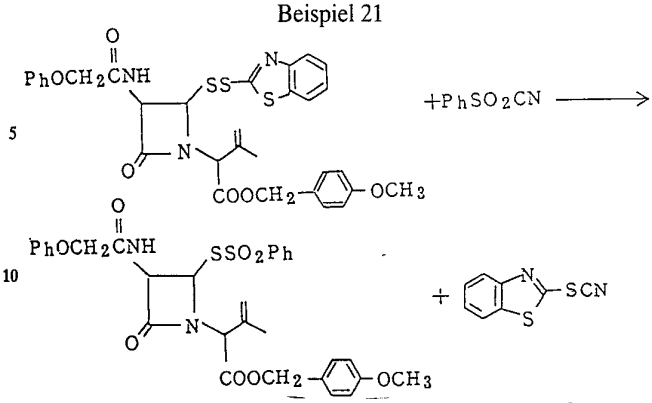
In 5 ml Aceton wurden 280 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 203 mg p-Toluolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumtoluolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Methyl-2-(3-phenylacetamido-4-(p-toluolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 96% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung an.

Beispiel 20



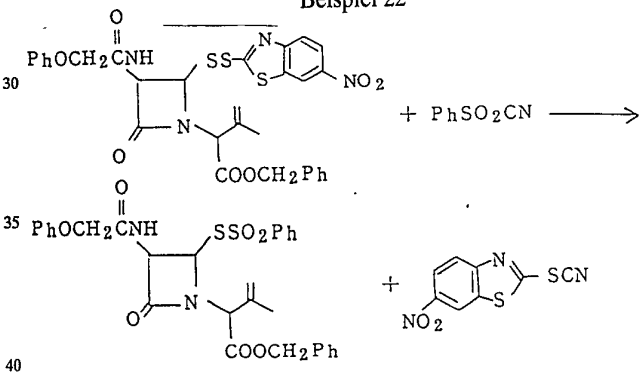
In 2,5 ml Aceton wurden 210 mg 3,4,5-Trimethoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 61 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was 3,4,5-Trimethoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 95% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Tabelle 5 zeigt die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung an.

Beispiel 21



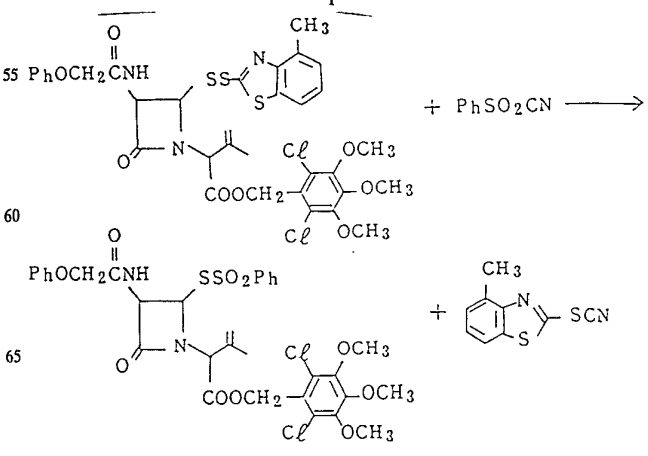
In 3,5 ml Aceton wurden 340 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 107 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 90% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die in der Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 22



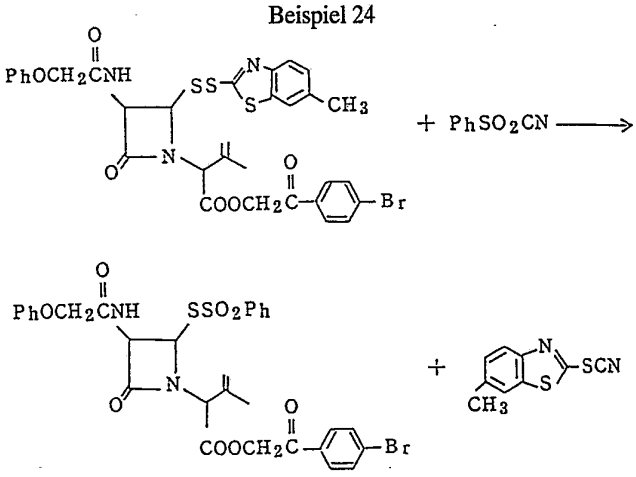
In 3,5 ml Aceton wurden 362 mg Benzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(6-nitrobenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 112 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Benzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 81% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen im Beispiel 17 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 23



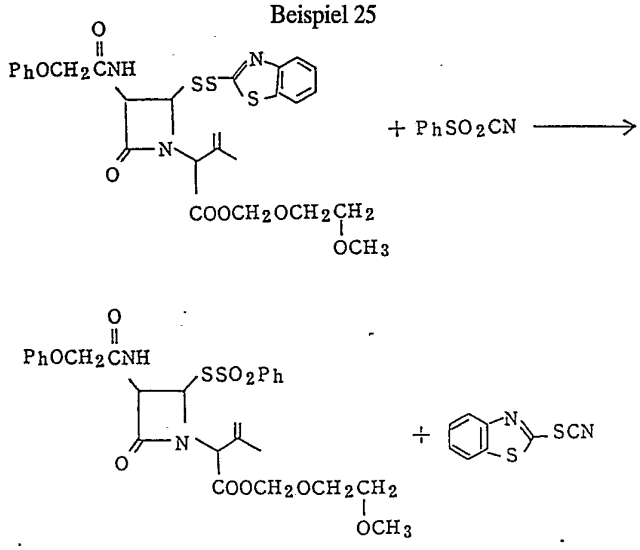
In 3 ml Aceton wurden 268 mg 3,4,5-Trimethoxy-2,6-dichlorobenzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(4-methylbenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 69 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was 3,4,5-Trimethoxy-2,6-dichlorobenzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 85% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Tabelle 5 zeigt die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung an.

Beispiel 24



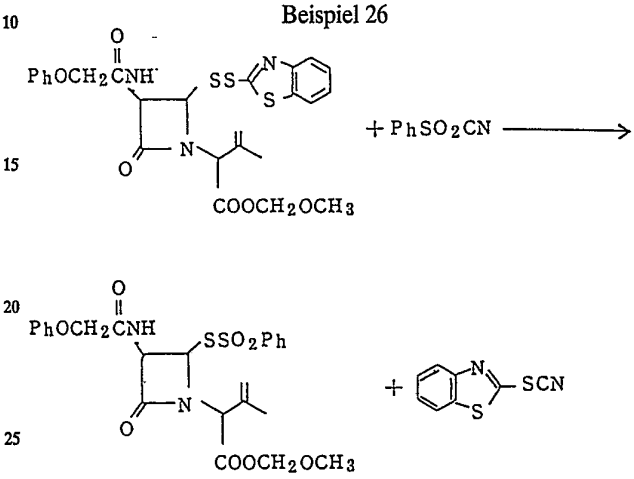
In 4 ml Aceton wurden 412 mg p-Bromophenacyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(6-methylbenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 114 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was p-Bromophenacyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 94% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Tabelle 5 zeigt die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung an.

Beispiel 25



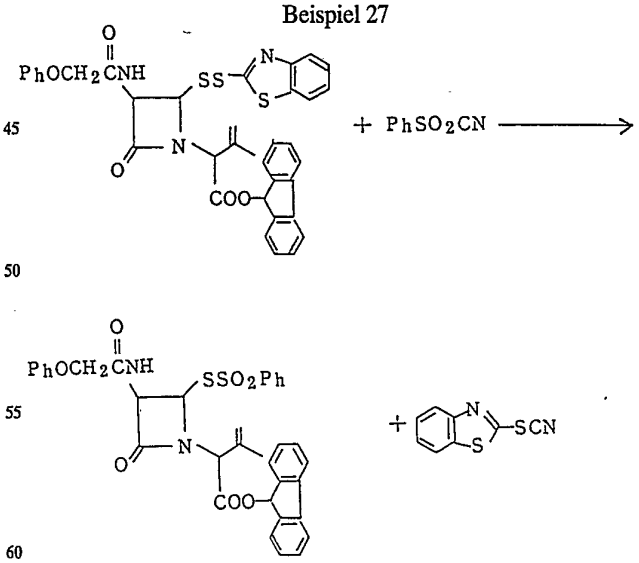
In 3 ml Aceton wurden 294 mg Methoxyäthoxymethyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 102 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Methoxyäthoxymethyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 78% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 26



In 3 ml Aceton wurden 305 mg Methoxymethyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 109 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Methoxymethyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 75% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

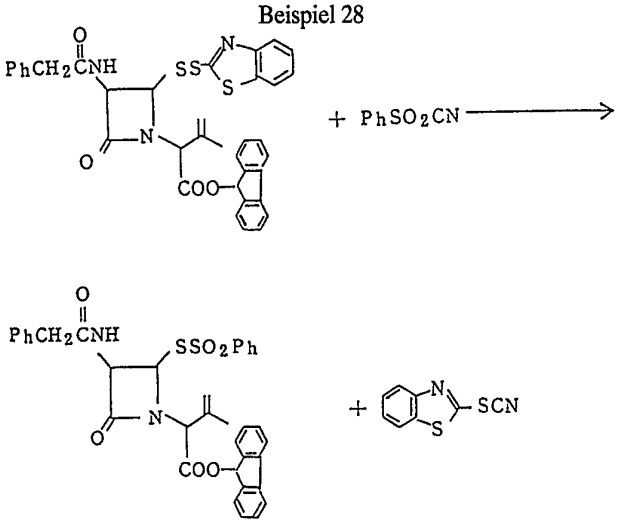
Beispiel 27



In 4 ml Aceton wurden 372 mg 9-Fluorenyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 110 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was 9-Fluorenyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfo-

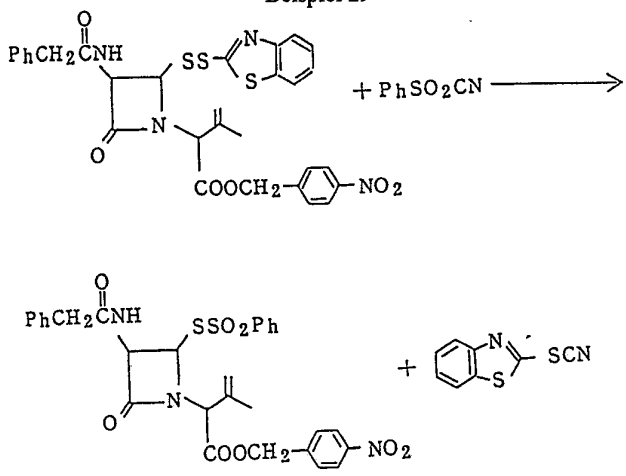
nylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 85% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 28



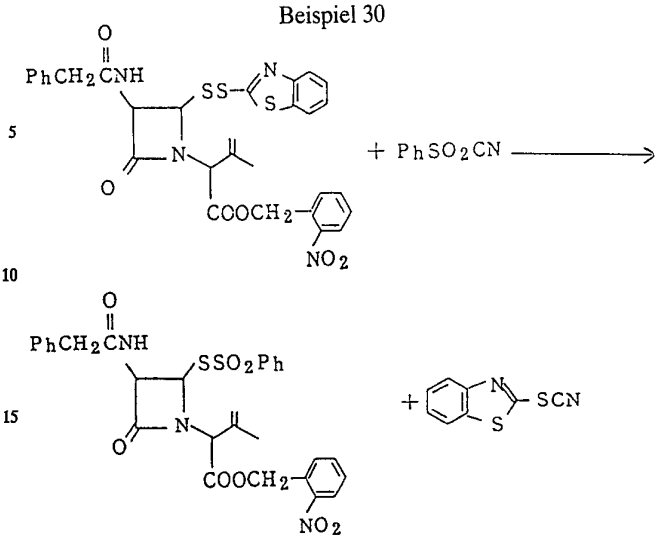
In 3 ml Aceton wurden 289 mg 9-Fluorenyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 87 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfonat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was 9-Fluorenyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 90% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 29



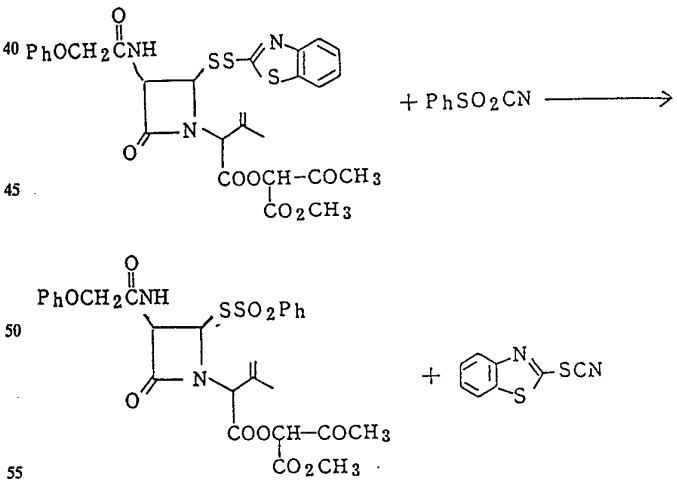
In 2,5 ml Aceton wurden 250 mg p-Nitrobenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 79 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was p-Nitrobenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 94% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 30



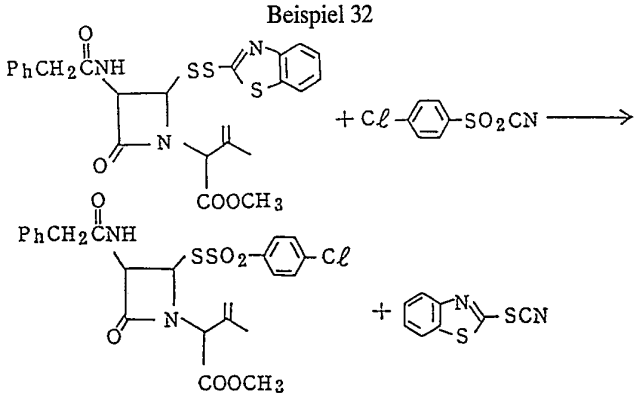
In 3 ml Aceton wurden 310 mg o-Nitrobenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 98 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was o-Nitrobenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 93% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 31



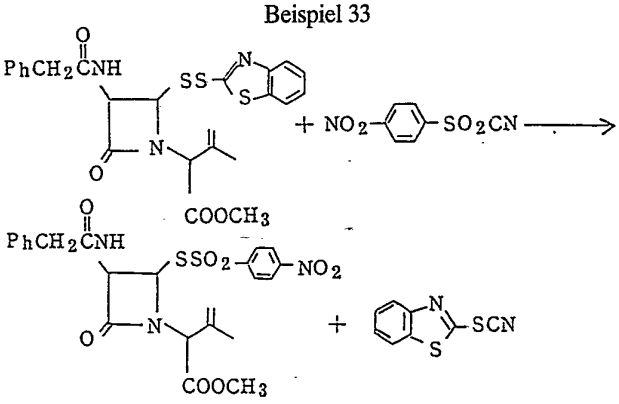
In 3,5 ml Aceton wurden 352 mg 1-Methoxycarbonyl-2-oxopropyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 112 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was 1-Methoxycarbonyl-2-oxopropyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 90% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 32



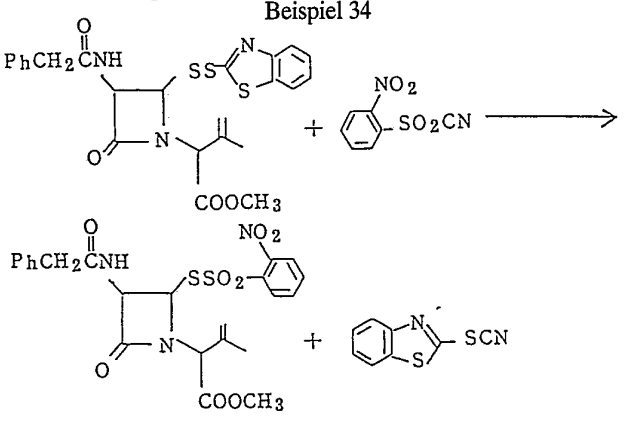
In 2 ml Aceton wurden 180 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 85 mg p-Chlorobenzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natrium-p-chlorobenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Methyl-2-(3-phenylacetamido-4-(p-chlorobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 86% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 33



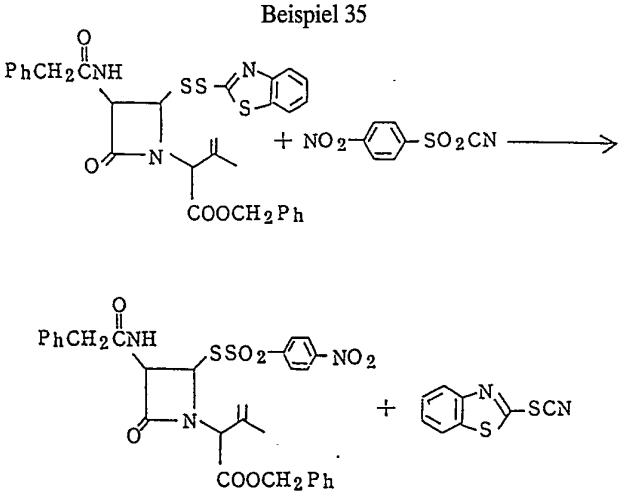
In 2 ml Aceton wurden 203 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 101 mg p-Nitrobenzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natrium-p-nitrobenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Methyl-2-(3-phenylacetamido-4-(p-nitrobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 72% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 34



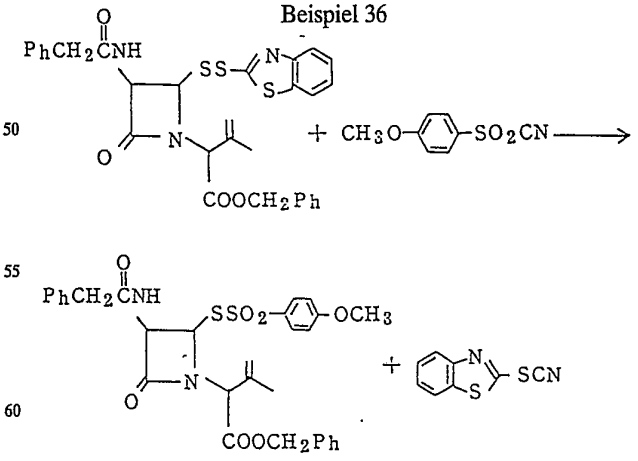
In 2,5 ml Aceton wurden 231 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 115 mg o-Nitrobenzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche allgemeine Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was Methyl-2-(3-phenylacetamido-4-(o-nitrobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 70% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 35



In 3 ml Aceton wurden 308 mg Benzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 115 mg p-Nitrobenzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 0,3 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung und Refluxieren des Acetons während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche allgemeine Verfahren wie im Beispiel 5 durchgeführt, was Benzyl-2-(3-phenylacetamido-4-p-nitrobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 77% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

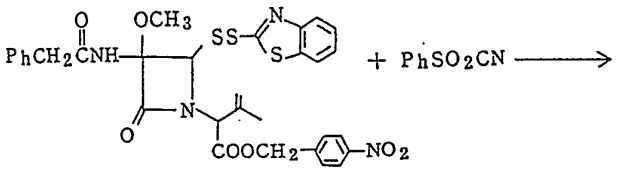
Beispiel 36

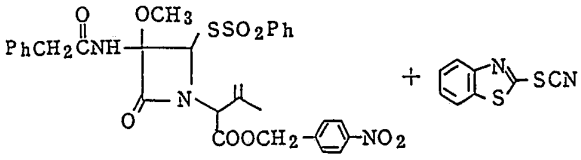


In 2 ml Aceton wurden 189 mg Benzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 115 mg p-Methoxybenzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 0,2 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde unter Erwärmung und Refluxieren des Acetons während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche allgemeine Verfahren

wie im Beispiel 5 durchgeführt, was Benzyl-2-(3-phenylacetamido-4-p-methoxybenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 93% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiel 37





In 3 ml Aceton wurden 315 mg p-Nitrobenzyl-2-[3-methoxy-3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 95 mg Benzolsulfonylcyanid gelöst. Der Lösung wurden 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h umgesetzt. Danach wurde das gleiche allgemeine Verfahren wie im Beispiel 9 durchgeführt, was p-Nitrobenzyl-2-(3-methoxy-3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 88% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung, die nachfolgend in Tabelle 5 angezeigt werden, waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung.

Beispiele 38 bis 40

Es wurde das gleiche allgemeine Verfahren wie in Beispiel 5 durchgeführt und die in der nachstehenden Tabelle 3 angegebenen Verbindungen erhalten. Die Daten des NMR-Spektrums dieser Verbindungen werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

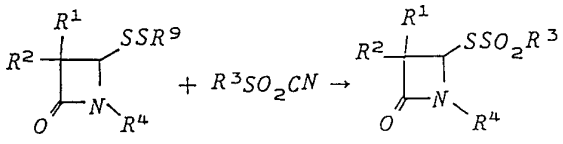
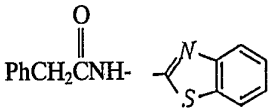
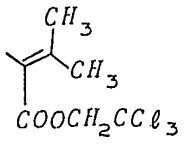
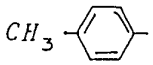
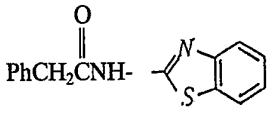
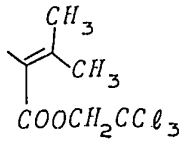
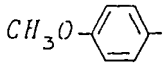
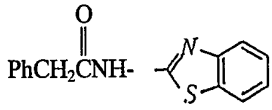
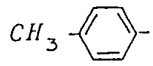
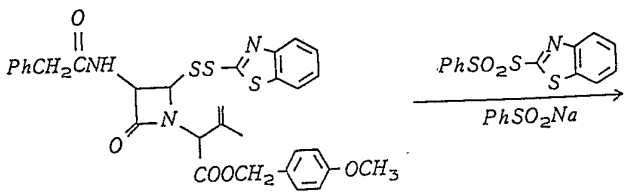
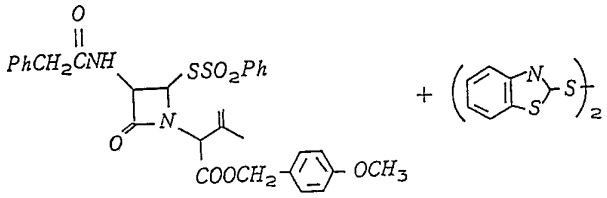


Tabelle 3

Ex. No.	R^1	R^2	R^9	R^4	R^3	Yield (%)
38	H					94
39	H					95
40	H			H		78

Beispiel 41

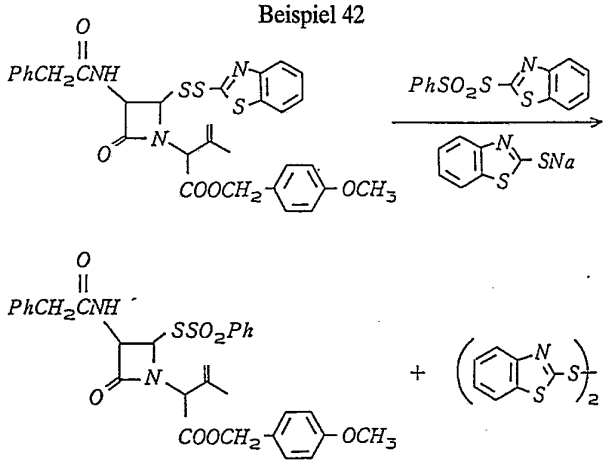




In 130 ml Aceton wurden 13,2 g p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 7,0 g 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 26 ml Wasser und danach 20 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h umgesetzt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Benzol wurde wegdestilliert, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylactamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat ergab. Die so erhaltene Verbindung wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 93% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die

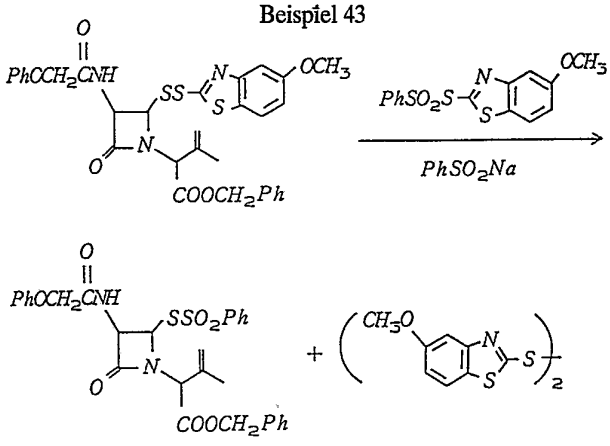
Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 42



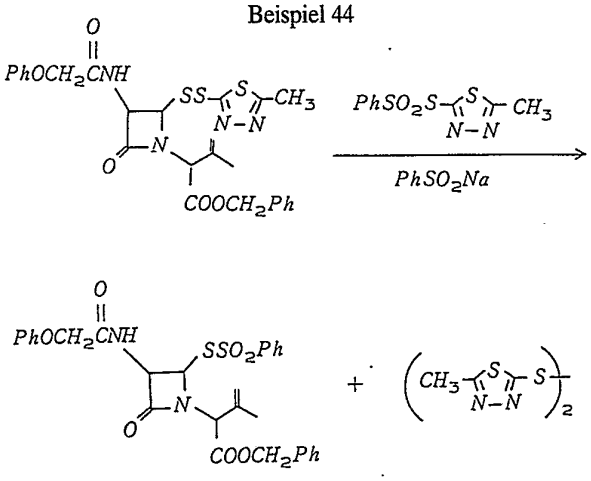
In 130 ml Aceton wurden 13,2 g p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamid-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 7,0 g 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 26 ml Wasser und danach 20 mg Natrium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h umgesetzt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 91% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 43



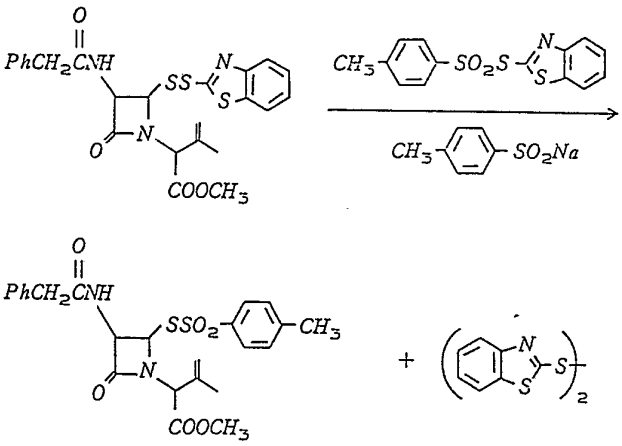
In 2,5 ml Aceton wuden 263 mg Benzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(5-methoxybenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 147 mg 5-Methoxybenzothiazol-2-ylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 0,5 ml Wasser und danach 2 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h umgesetzt. Die gefällten Kristalle von 5-Methoxybenzothiazol-2-yldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Benzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 96% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 44



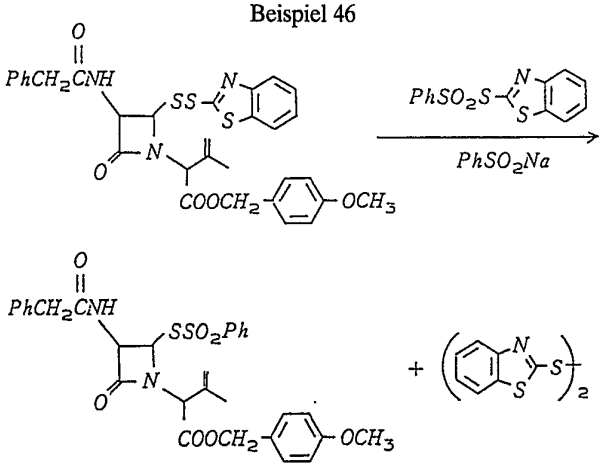
In 5 ml Aceton wurden 500 mg Benzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(5-methylthiadiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 251 mg 5-Methylthiadiazol-2-ylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 5 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h umgesetzt. Die gefällten Kristalle von 5-Methylthiadiazol-2-yldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Benzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 89% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 43 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 45



In 5 ml Aceton wurden 500 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 314 mg 2-Benzothiazolyl-p-toluolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 2 mg Natrium-p-toluolsulfinat zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h umgesetzt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(p-toluolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 95% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 46



In 5 ml Aceton wurden 500 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 260 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 2 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 12 h umgesetzt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 90% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 47

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 46 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Chloroform anstelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 86% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 48

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 46 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Benzol anstelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 82% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 49

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 46 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Acetonnitril anstelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 91% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 50

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 46 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Äthylacetat anstelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 85% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 51

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 46 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Nitromethan anstelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausnahme von 90% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 52

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 46 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Dioxan anstelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 82% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 53

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 46 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Tetrahydrofuran anstelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 67% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

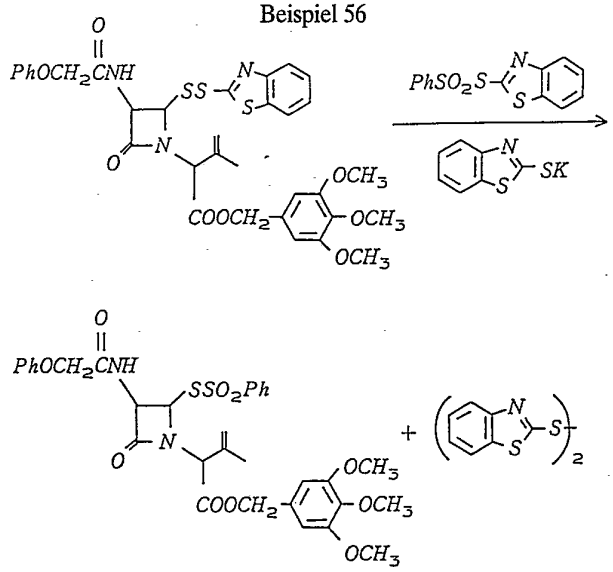
Beispiel 54

In ein 260-mg-Reaktionsgefäss wurden 500 mg p-Methoxybenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat und 260 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat eingegeben und danach 10 ml Isopropylalkohol zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 12 h gerührt, wobei die Reagenzien in dieser Zeit nicht vollständig gelöst wurden und in Suspension verblieben. Die ungelösten Stoffe wurden ausgefiltert und mit 10 ml Aceton gewaschen. Die Waschflüssigkeit und das Filtrat wurden vereinigt und unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie gereinigt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 95% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 55

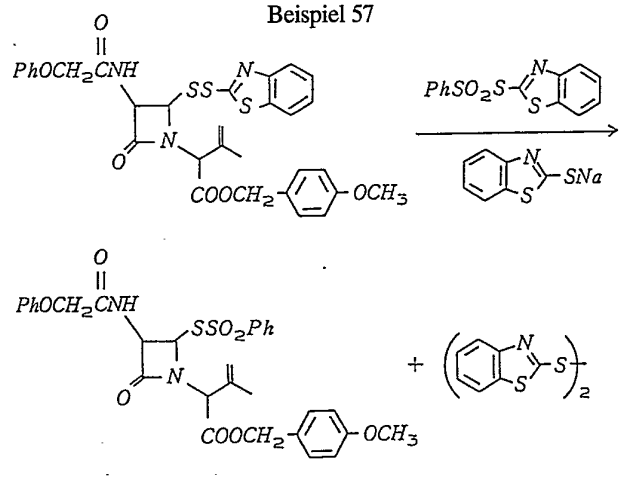
Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 54 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass Methanol anstelle von Isopropylalkohol als Lösungsmittel verwendet wurde, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio--2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 92% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 56



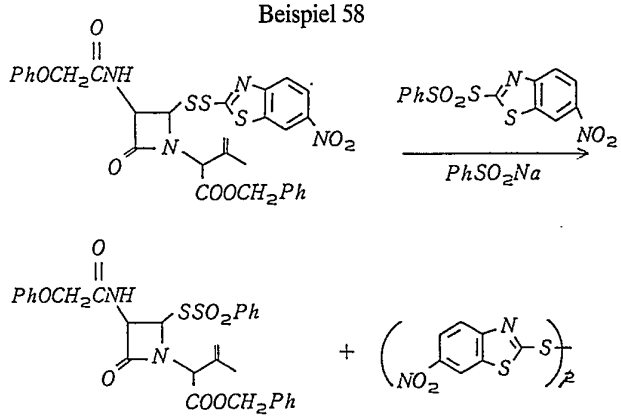
In 3 ml Aceton wurden 200 mg 3,4,5-Trimethoxybenzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat und 97 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 0,3 ml Wasser und danach 2 mg Kalium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was 3,4,5-Trimethoxybenzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 92% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 57



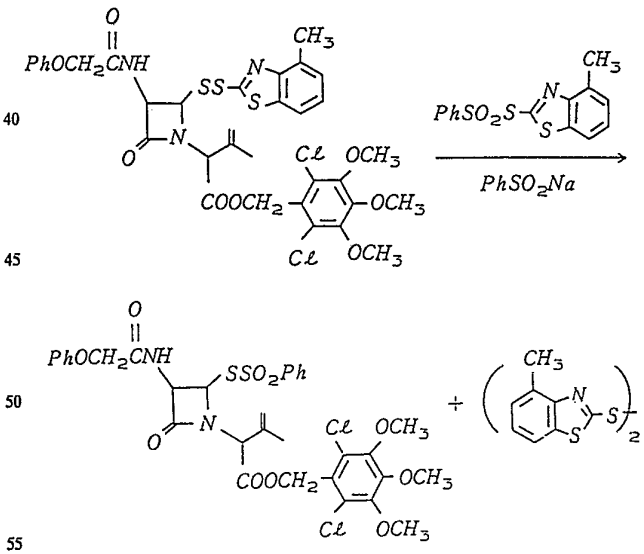
In 10 ml Aceton wurden 1,0 g p-Methoxybenzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 488 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 2 ml Wasser und danach 5 mg Natrium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 96% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 58



In 2,5 ml Aceton wurden 198 mg Benzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(6-nitrobenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 113 mg 6-Nitrobenzothiazol-2-ylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 0,5 ml Wasser und danach 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 6-Nitrobenzothiazol-2-yldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Benzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 79% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 43 erhaltenen Verbindung.

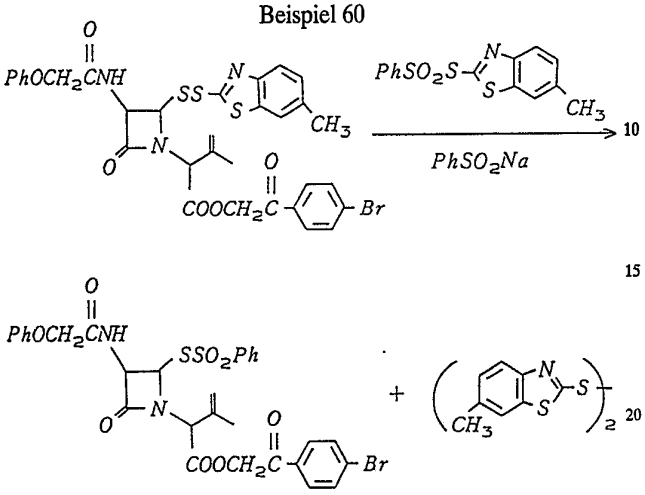
Beispiel 59



In 10 ml Aceton wurden 1,03 g 3,4,5-Trimethoxy-2,6-dichlorobenzyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(4-methylbenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 448 mg 4-Methylbenzothiazol-2-ylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 2 ml Wasser und danach 8 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 5 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 4-Methylbenzothiazol-2-yldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was 3,4,5-Trimethoxy-2,6-dichlorobenzyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 86%

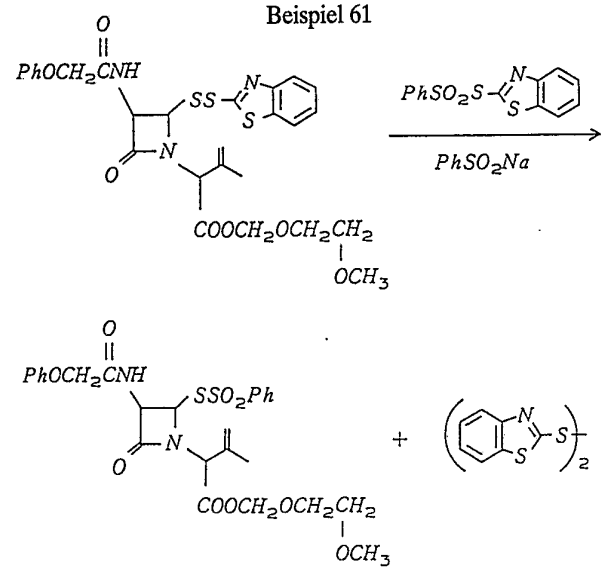
ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 60



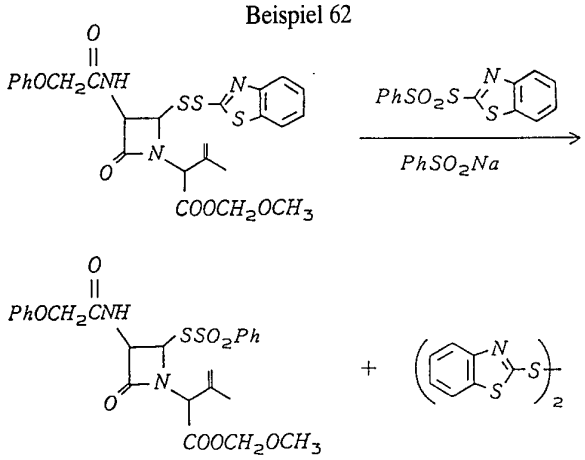
In 10 ml Aceton wurden 1,23 g p-Bromophenacyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(6-methylbenzothiazol-2-yldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 572 mg 6-Methylbenzothiazol-2-ylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 2 ml Wasser und danach 3 mg Natriumbenzolsulfonat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 5 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 6-Methylbenzothiazol-2-yldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was p-Bromophenacyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 94% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 61



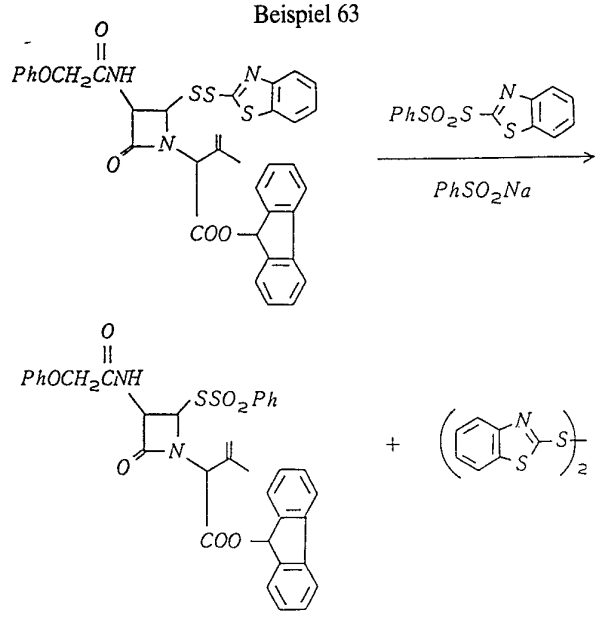
In 4 ml Aceton wurden 307 mg Methoxyäthoxymethyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 164 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 0,8 ml Wasser und danach 1 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1,5 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Methoxyäthoxymethyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 83% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 62



In 5 ml Aceton wurden 329 mg Methoxymethyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 190 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 3 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 4 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Methoxymethyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 72% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

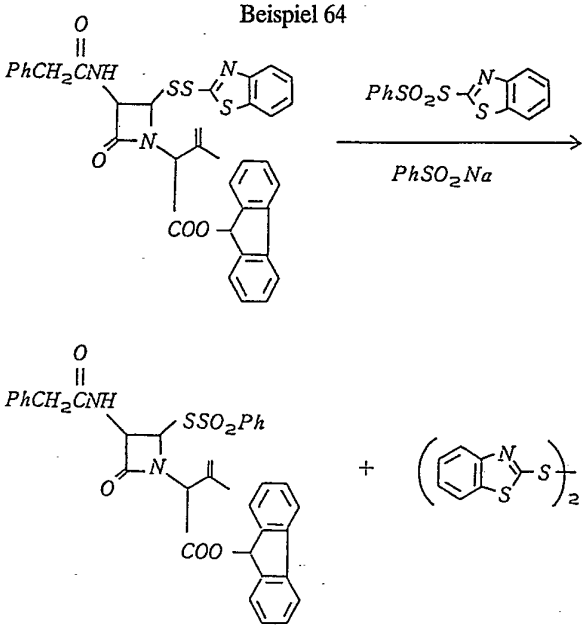
Beispiel 63



In 20 ml Aceton wurden 1,15 g 9-Fluorenyl-2-[3-phenoxyacetamido)-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 545 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat

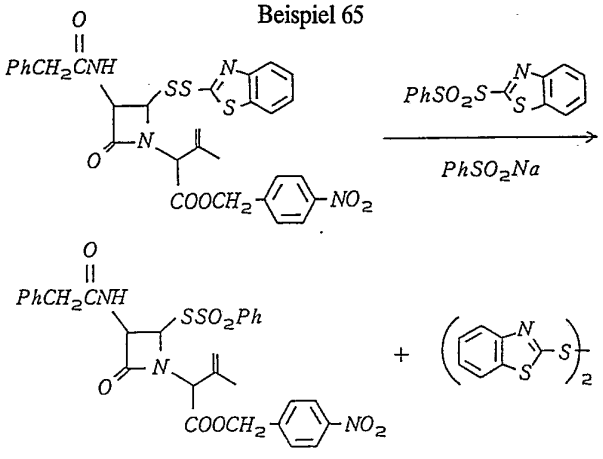
gelöst. Der Lösung wurden 4 ml Wasser und danach 10 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 2 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was 9-Fluorenyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 93% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 64



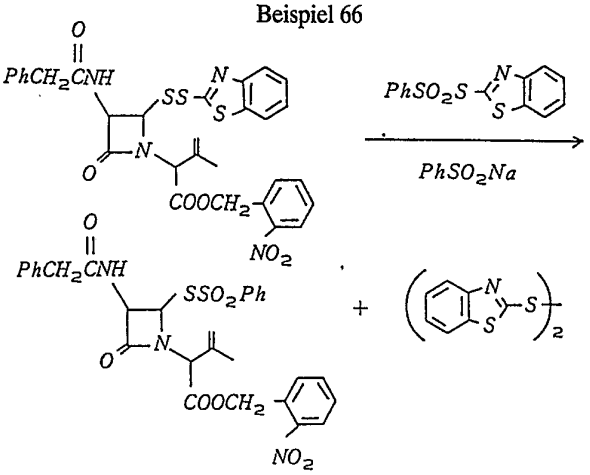
In 100 ml Aceton wurden 7,16 g 9-Fluorenyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 3,86 g 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 20 ml Wasser und danach 10 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was 9-Fluorenyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 89% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 65



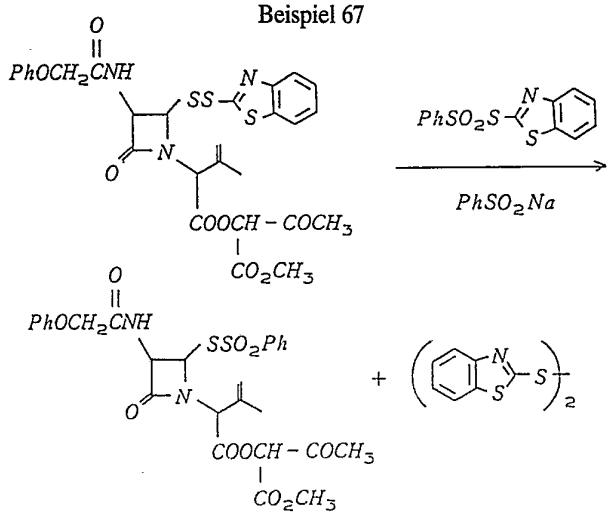
In 5 ml Aceton wurden 500 mg p-Nitrobenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 254 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 2 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was p-Nitrobenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 91% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 66



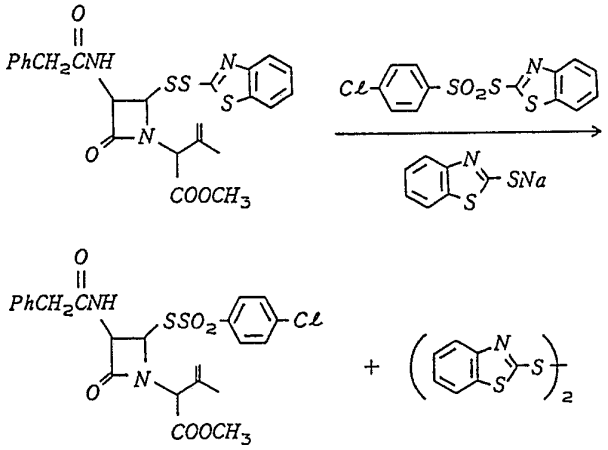
In 5 ml Aceton wurden 500 mg o-Nitrobenzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 254 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 2 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was o-Nitrobenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 91% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 67



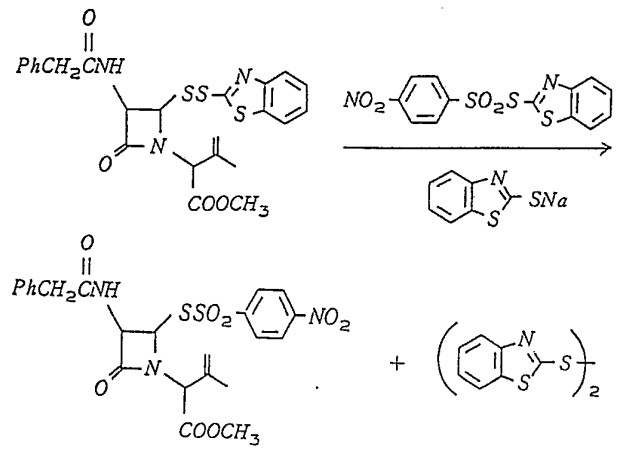
In 5 ml Aceton wurden 500 mg 1-Methoxycarbonyl-2-oxopropyl-2-[3-phenoxyacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 263 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 2 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was 1-Methoxycarbonyl-2-oxopropyl-2-(3-phenoxyacetamido-4-benzolsulfonylthio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 87% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 68



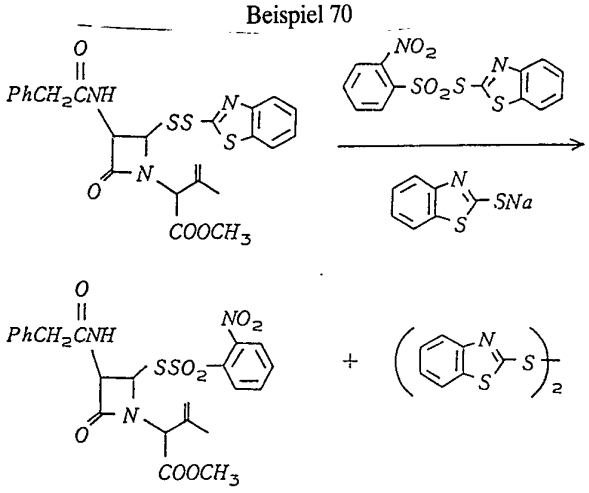
In 5 ml Aceton wurden 500 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-benzothiazolyldithio-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 334 mg 2-Benzothiazolyl-p-chlorobenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 3 mg Natrium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-p-chlorobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 72% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 69



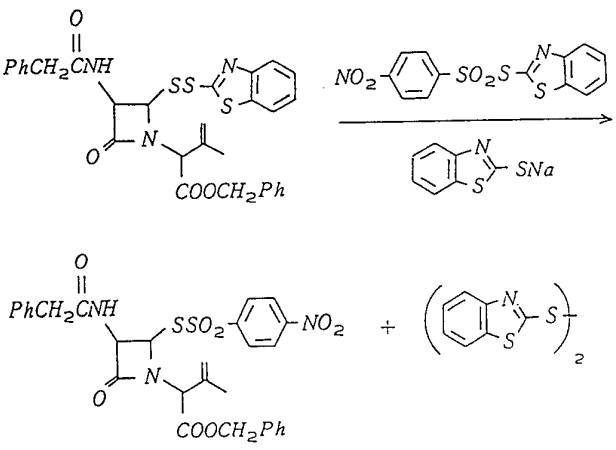
In 5 ml Aceton wurden 500 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 334 mg 2-Benzothiazolyl-p-nitrobenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 3 mg Natrium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(p-nitrobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 58% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 70



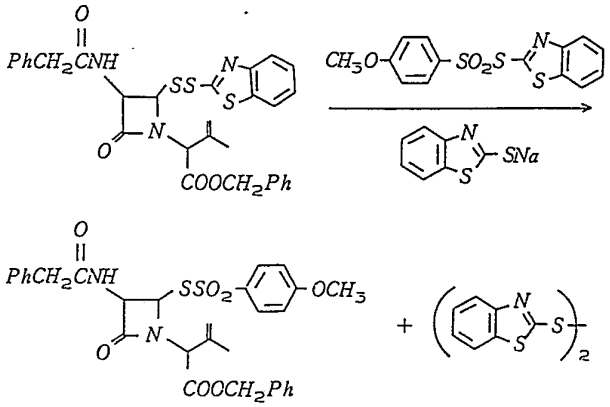
In 5 ml Aceton wurden 500 mg Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 344 mg 2-Benzothiazolyl-o-nitrobenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 3 mg Natrium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Methyl-2-[3-phenylacetamido-4-(o-nitrobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 75% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 71



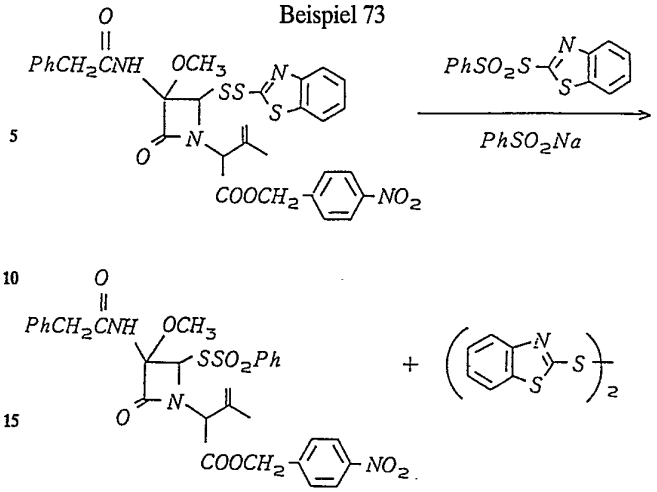
In 5 ml Aceton wurden 500 mg Benzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 314 mg 2-Benzothiazolyl-p-nitrobenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 3 mg Natrium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Benzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(p-nitrobenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 70% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 72



In 5 ml Aceton wurden 500 mg Benzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 300 mg 2-Benzothiazolyl-p-methoxybenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 1 ml Wasser und danach 3 mg Natrium-2-benzothiazolylthiolat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was Benzyl-2-[3-phenylacetamido-4-(p-methoxybenzolsulfonylthio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 88% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiel 73



In 3 ml Aceton wurden 200 mg p-Nitrobenzyl-2-[3-methoxy-3-phenylazetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat und 102 mg 2-Benzothiazolylbenzolthiosulfonat gelöst. Der Lösung wurden 0,3 ml Wasser und danach 1 mg Natriumbenzolsulfinat zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Die gefällten Kristalle von 2-Benzothiazolyldisulfid wurden ausgefiltert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde auf gleiche Weise wie im Beispiel 41 behandelt, was p-Nitrobenzyl-2-[3-methoxy-3-phenylacetamido-4-(2-benzothiazolyldithio)-2-azetidinon-1-yl]-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 90% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der gewünschten Verbindung. Die Daten des NMR-Spektrums der Verbindung werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

Beispiele 74 bis 76

Die in der nachfolgenden Tabelle 4 angegebenen Verbindungen wurden nach dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 41 hergestellt. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindungen werden in der nachfolgenden Tabelle 5 angezeigt.

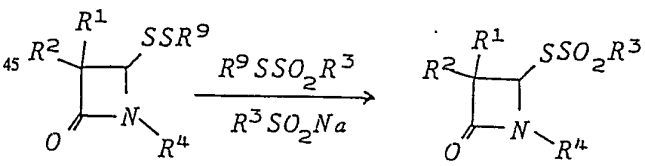
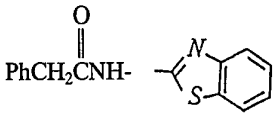
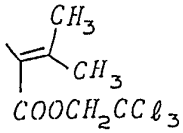
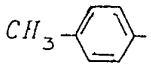
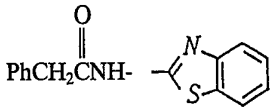
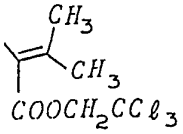
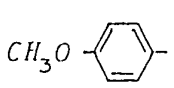
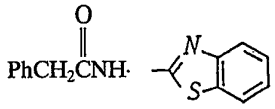
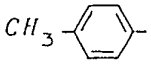


Tabelle 4

Ex. No.	R^1	R^2	R^9	R^4	R^3	Yield (%)
74	H					93
75	H					96
76	H			H		75

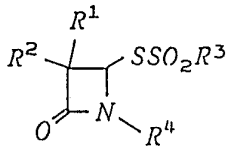
Beispiel 77

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 41 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass 17 mg Benzolsulfinsäure anstelle von 20 mg Natriumbenzolsulfinat als Katalysator verwendet wurden, das p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonyl-thio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 87% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Beispiel 78

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 41 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass 20 mg Benzothiazolthiol anstelle von 20 mg Natriumbenzolsulfinat als Katalysator verwendet wurden, was p-Methoxybenzyl-2-(3-phenylacetamido-4-benzolsulfonyl-thio-2-azetidinon-1-yl)-3-methyl-3-butenoat mit einer Ausbeute von 91% ergab. Die Daten des NMR-Spektrums der so erhaltenen Verbindung waren identisch mit denjenigen der im Beispiel 41 erhaltenen Verbindung.

Tabelle 5



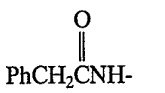
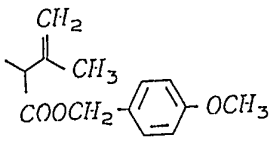
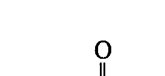
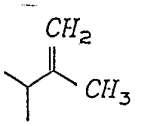
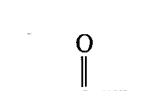
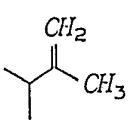
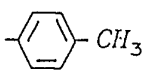
R^1	R^2	R^4	R^3	NMR($CDCl_3$, δ, J=Hz)
H			Ph	1,71 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,72 (bs, 1H), 5,02 (s, 1H), 5,06 (dd, 1H, J=4,0 und 6,5), 5,70 (d, 1H, J=4,0), 5,90 (d, 1H, J=6,5), 6,82 (d, 2H, J=7,0), 7,00–7,85 (m, 12H)
H			Ph	1,78 (s, 3H), 4,37 und 4,42 (ABq, 2H, J=12,0), 4,55 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,82 (bs, 1H), 5,14 (s, 2H), 5,27 (dd, 1H, J=4,0 und 7,0), 5,87 (d, 1H, J=4,0), 6,75–7,90 (m, 16H)
H				1,74 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,64 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 5,05 (dd, 1H, J=5 und 8), 5,78 (d, 1H, J=5), 6,52 (d, H, J=8), 7,22 (s, 5H), 7,30 (d, 2H, J=9), 7,68 (d, 2H, J=9)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

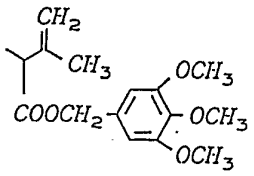
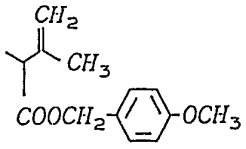
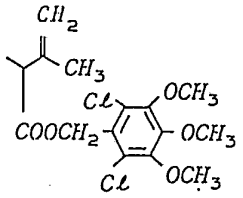
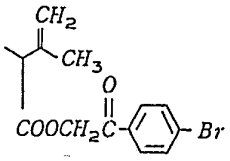
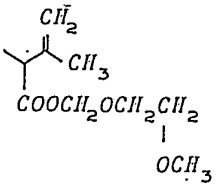
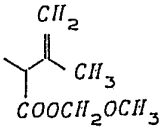
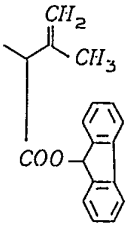
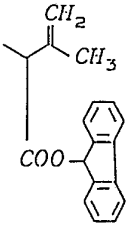
R^1	R^2	R^4	R^3	NMR($CDCl_3$, δ, J=Hz)
H	$PhOCH_2CONH-$		Ph	1,79 (s, 3H), 3,85 (s, 9H), 4,35 und 4,41 (ABq, 2H, J=12,5), 4,62 (s, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,84 (bs, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,26 (dd, 1H, J=4 und 7), 5,84 (d, 1H, J=4), 6,54 (s, 2H), 6,75–7,90 (m, 11H)
H	$PhOCH_2CONH-$		Ph	1,76 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,34 und 4,40 (ABq, 2H, J=12), 4,53 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,79 (bs, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,27 (dd, 1H, J=4 und 6,5), 5,86 (d, 1H, J=4), 6,65–7,90 (m, 15H)
H	$PhOCH_2CONH-$		Ph	1,76 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 4,36 und 4,41 (ABq, 2H, J=12), 4,60 (s, 1H), 4,78 (bs, 1H), 4,80 (s, 1H), 5,24 (dd, 1H, J=4 und 6,5), 5,38 (s, 2H), 5,88 (s, 2H), 6,75–7,90 (m, 11H)
H	$PhOCH_2CONH-$		Ph	1,85 (s, 3H), 4,38 und 4,44 (ABq, 2H, J=12), 4,90 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 5,28 und 5,34 (ABq, 2H, J=12), 5,35 (dd, 1H, J=4 und 6,5), 5,85 (d, 1H, J=4), 6,75–7,95 (m, 15H)
H	$PhOCH_2CONH-$		Ph	1,82 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,40–3,65 (m, 2H), 3,65–3,90 (m, 2H), 4,36 und 4,41 (AB9, 2H, J=12), 4,69 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,94 (bs, 1H), 5,15–5,60 (m, 3H), 5,90 (d, 1H, J=4), 6,75–8,00 (m, 11H)
H	$PhOCH_2CONH-$		Ph	1,85 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 4,41 und 4,46 (ABq, 2H, J=12), 4,71 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,95 (bs, 1H), 5,10–5,40 (m, 3H), 5,91 (d, 1H, J=4,7), 6,80–8,00 (m, 1H)
H	$PhOCH_2CONH-$		Ph	1,78 (s, 3H), 4,39 und 4,44 (ABq, 2H, J=12), 4,76 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 5,34 (dd, 1H, J=4,7 und 8,2), 5,87 (d, 1H, J=4,7), 6,76 (s, 1H), 6,80–7,90 (m, 19H)
H	$PhCH_2CONH-$		Ph	1,76 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 5,16 (dd, 1H, J=4,7 und 8,1), 5,76 (d, 1H, J=4,7), 6,50 (d, 1H, J=8,1), 6,74 (s, 1H), 7,05–7,90 (m, 18H)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

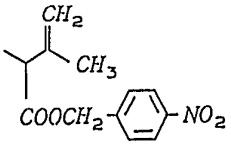
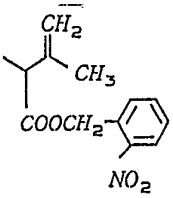
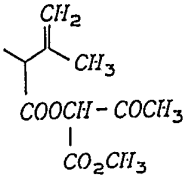
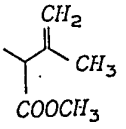
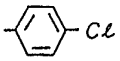
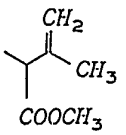
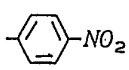
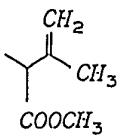
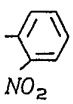
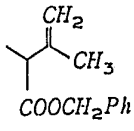
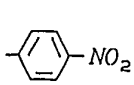
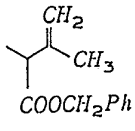
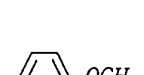
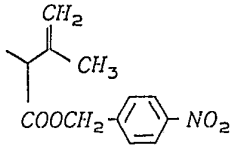
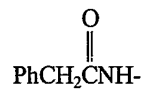
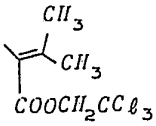
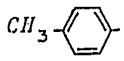
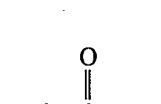
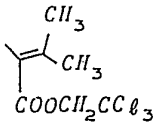
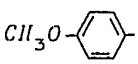
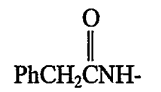
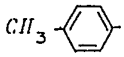
R^1	R^2	R^4	R^3	NMR($CDCl_3$, δ, J=Hz)
H			Ph	1,78 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 5,11 (dd, 1H, J=4 und 7), 5,23 (s, 2H), 5,72 (d, 1H, J=4), 6,06 (d, 1H, J=7), 7,00–8,00 (m, 12H), 8,19 (d, 2H, J=7)
H			Ph	1,78 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,87 (bs, 1H), 5,12 (dd, 1H, J=4 und 6,5), 5,53 (s, 2H), 5,64 (d, 1H, J=4), 6,20 (d, 1H, J=6,5), 7,10–8,20 (m, 14H)
H			Ph	1,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,38 und 4,45 (ABq, 2H, J=11), 4,80–5,05 (m, 3H), 5,38 (dd, 1H, J=4 und 7), 5,55 (s, 1H), 5,85 (d, 1H, J=4,0), 6,75–8,00 (m, 11H)
H				1,78 (s, 3H), 3,51 (bs, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,61 (bs, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,86 (bs, 1H), 5,06 (dd, 1H, J=5 und 8), 5,83 (d, 1H, J=5), 7,14 (d, 1H, J=8), 7,23 (s, 5H), 7,43 (d, 2H, J=8), 7,81 (d, 2H, J=8)
H				1,80 (s, 3H), 3,52 (bs, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,55 (bs, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,87 (bs, 1H), 5,03 (dd, 1H, J=5 und 8), 5,87 (d, 1H, J=5), 6,73 (d, 1H, J=8), 7,22 (s, 5H), 7,94 (d, 2H, J=9), 8,24 (d, 2H, J=9)
H				1,80 (s, 3H), 3,48 (bs, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,64 (bs, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 5,13 (dd, 1H, J=5 und 8), 6,06 (d, 1H, J=5), 6,88 (d, 1H, J=8), 7,17 (s, 5H), 7,60–8,20 (m, 4H)
H				1,75 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 4,76 (bs, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,92 (bs, 1H), 5,10 (dd, 1H, J=5 und 8), 5,12 (s, 2H), 5,92 (d, 1H, J=5), 6,91 (d, 1H, J=8), 7,20 (s, 5H), 6,30 (s, 5H), 7,87 (d, 2H, J=9), 8,18 (d, 2H, J=9)
H				1,75 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,65 (bs, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,85 (bs, 1H), 5,12 (dd, 1H, J=5 und 8), 5,13 (s, 2H), 5,73 (d, 1H, J=5), 6,63 (d, 1H, J=8), 6,87 (d, 2H, J=9), 7,20 (s, 5H), 7,29 (s, 5H), 7,67 (d, 2H, J=9)
CH_3O-			Ph	1,79 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 4,57 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,88 (bs, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,29 (s, 1H), 6,00 (bs, 1H), 7,10–7,90 (m, 12H), 8,17 (d, 2H, J=9)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

R^1	R^2	R^4	R^3	NMR($CDCl_3$, δ, J=Hz)
H				1,91 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 4,60–4,80 (m, 3H), 5,83 (d, 1H, J=5 Hz), 7,20 (m, 8H), 7,66 (d, 2H, J=9 Hz)
H				1.90 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,60–4,80 (m, 3H), 5,85 (d, 1H, J=4,5 Hz), 6,84 (d, 2H, J=7 Hz), 7,20 (m, 6H), 7,77 (d, 2H, J=7 Hz)
H		H		2,50 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 5,20–5,50 (m, 2H), 7,20–7,80 (m, 11H)