



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 498/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

628 899

(21) Gesuchsnummer: 9644/76

(22) Anmeldungsdatum: 28.07.1976

(30) Priorität(en): 29.07.1975 GB 31640/75
13.10.1975 GB 41888/75

(24) Patent erteilt: 31.03.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 31.03.1982

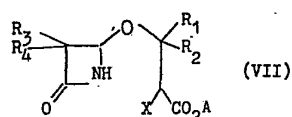
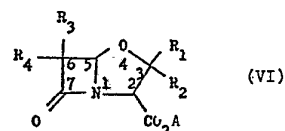
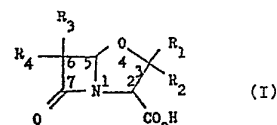
(73) Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

(72) Erfinder:
Thomas Trefor Howarth, Rudgwick/Sussex (GB)
Allan Guildford Brown, Cranleigh/Surrey (GB)
David Francis Corbett, Reigate/Surrey (GB)
Roger John Ponsford, Dorking/Surrey (GB)

(74) Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

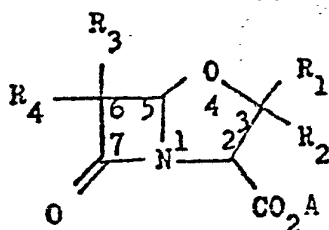
(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Oxa-1-azabicycloheptan-Derivaten.

(57) Die Verbindungen der Formel I werden erhalten durch eine Ringschlussreaktion eines Esters einer Verbindung der Formel VII, worauf aus den erhaltenen Estern der Formel VI die gewünschte freie Säure oder deren Salze durch Verseifen unter Reaktionsbedingungen, bei denen das bicyclische System nicht abgebaut wird, erhalten werden. In den Formeln I, VI und VII haben die Substituenten die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen. Die Verbindungen können gewisse β -Lactamasen hemmen und wirken in Lösung antiseptisch und desinfizierend.



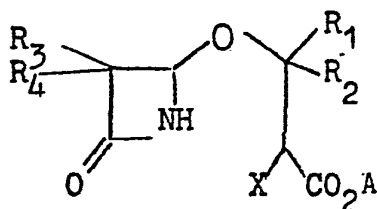
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel VI



(VI)

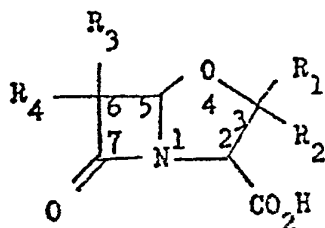
in der R₁ ein Wasserstoffatom, ein Phenylrest, ein Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxylgruppe oder deren Ester mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls mit einem oder zwei Halogenatomen, gegebenenfalls substituierten Hydroxylgruppen, gegebenenfalls geschützten Aminogruppen, substituierten Thiol-, Sulfinyl- oder Sulfonylresten mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Carboxylgruppen oder deren Estern mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist oder zusammen mit dem Rest R₁ die Ergänzung zu einem spirokondensierten Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet, R₃ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom und R₄ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Azido- oder Aminogruppe ist, mit der Massgabe, dass wenn R₄ eine Azidogruppe, R₃ ein Wasserstoffatom und R₁ eine Methylgruppe ist, R₂ keine Methylgruppe sein kann und wenn R₂, R₃ und R₄ Wasserstoffatome bedeuten und R₁ die Hydroxyäthylgruppe oder deren Acylderivat ist, die Verbindung nicht die Stereostruktur (2R, 3S, 5R) haben kann; und worin -CO₂A eine veresterte Carboxylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einem Ester der Formel



(VII)

in der X ein durch einen nucleophilen Rest verdrängbarer Rest ist, die Verbindung der Formel HX abspaltet.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

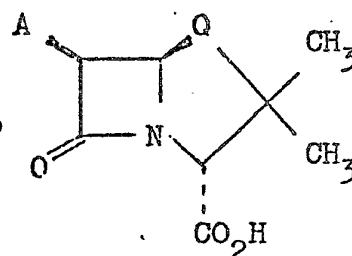


(I)

oder deren Salzen, worin R₁ bis R₄ im Patentanspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruches 1 einen Ester der Formel VI herstellt und diesen nachher zur Carbonsäure der Formel I oder deren Salzen verseift.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, die gewisse β -Lactamasen hemmen und in Lösung antiseptisch und desinfizierend wirken.

Die DE-OS 24 11 856 beschreibt unter anderem Verbindungen der Formel O

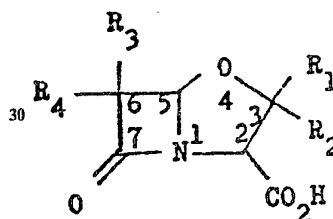


(O)

in der A eine Azido-, Amido- oder acylsubstituierte Amidogruppe ist. Diese Verbindungen haben antibiotische Wirkung, jedoch findet man keinen Hinweis, dass diese Verbindungen auch β -Lactamasen hemmen.

Es wurde nun festgestellt, dass eine Gruppe von Verbindungen, die den Verbindungen der Formel O strukturell verwandt sind, β -Lactamasen hemmt.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Herstellung von Verbindungen der Formel I, deren Salze und Ester



(I)

in der R₁ ein Wasserstoffatom, ein Phenylrest, ein Alkenyl- oder Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxylgruppe oder deren Ester mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, der gegebenenfalls mit einem oder zwei Halogenatomen, gegebenenfalls substituierten Hydroxylgruppen, gegebenenfalls geschützten Aminogruppen, substituierten Thiol-, Sulfinyl- oder Sulfonylresten mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen oder Carboxylgruppen oder deren Ester mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, R₂ ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist oder zusammen mit dem Rest R₁ die Ergänzung zu einem spirokondensierten Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bildet, R₃ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom und R₄ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Azido- oder Aminogruppe ist, mit der Massgabe, dass wenn R₄ eine Azidogruppe, R₃ ein Wasserstoffatom und R₁ eine Methylgruppe ist, R₂ keine Methylgruppe sein kann und wenn R₂, R₃ und R₄ Wasserstoffatome bedeuten und R₁ die Hydroxyäthylgruppe oder deren Acylderivat ist, die Verbindung nicht die Stereostruktur (2R, 3S, 5R) haben kann. Dihydroclarulansäureverbindungen und Acylderivate davon bilden Gegenstand früherer Patente.

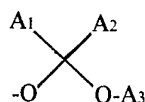
Salze der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I sind vorzugsweise pharmakologisch verträgliche Salze. Jedoch sind auch chemisch stabile, pharmakologisch nicht verträgliche Salze geeignet, da sie als Zwischenverbindungen für die Herstellung von Estern der Verbindungen der Formel I brauchbar sind. Geeignete pharmakologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sind Metall- und Ammoniumsalze an der Carboxylgruppe, wie das Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Trimethylammonium- und Triäthylammoniumsalz, sowie Säureaddi-

tionssalze von Verbindungen der Formel I, in der R₄ eine Aminogruppe ist.

Ester der Verbindungen der Formel I sind am besten Verbindungen, die sich von Alkoholen mit bis zu 16 Kohlenstoffatomen ableiten. Besonders geeignete Ester der Verbindungen der Formel I sind Verbindungen, die im Gewebe zur Säure der Formel I oder gegebenenfalls zu deren Salz oder chemisch in Verbindungen der Formel I ohne Abbau des bicyclischen Systems umgewandelt werden können. Derartige Ester können in die Stammsäure oder deren Salz durch Hydrierung, milde Säure- oder Base-katalysierte Hydrolyse umgewandelt werden. Als Ester geeignet sind auch Lactone, die sich von einer im Rest R₁ vorhandenen Hydroxylgruppe ableiten.

Besonders geeignete Ester der Verbindungen der Formel I sind Ester, die sich von einem Alkohol der Formel R¹OH ableiten, in der R¹ ein Methyl-, gegebenenfalls substituierter Benzyl-, Trityl-, tert.-Butyl-, Pivaloyloxymethyl-, Phthalidyl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, Phenyl- oder Benzoylmethylrest ist.

«Substituierte Hydroxylgruppen» können solche sein, die mit einem Rest mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen veräthert, mit einem C₁₋₁₅-Acyrest acyliert oder mit einem C₁₋₇-Alkyl- oder Aryl-sulfonylrest substituiert sind. Besonders geeignete substituierte Hydroxylgruppen werden chemisch unter Bedingungen, die das bicyclische System nicht abbauen, leicht in die freie Hydroxylgruppe umgewandelt. Diese «geschützten Hydroxylgruppen» beinhalten verätherte und acylierte Hydroxylgruppen, die durch Hydrierung, milde Säure- oder Base-katalysierte Hydrolyse in die freie Hydroxylgruppe umgewandelt werden können. Geeignete Substituenten für die Hydroxylgruppe sind der Benzyl-, p-Nitrobenzyl-, p-Methoxybenzyl-, Benzhydryl-, Tri-C₁₋₆-hydrocarbyl-, Tri-C₁₋₄-alkyl-silyl-, Formyl-, Acetyl-, Dichloracetyl-, Trifluoracetyl-, Benzyloxycarbonyl-, Methylenthioethan- oder (2-Trichloräthoxy)-carbonylrest oder ein Rest der Formel



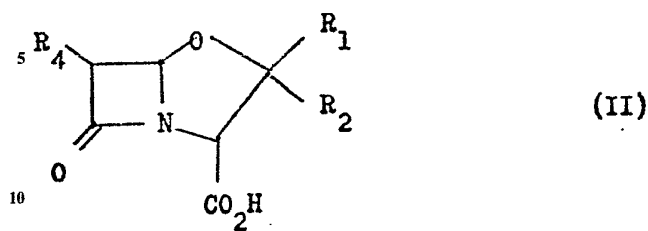
in der A₁, A₂ und A₃ je einen Methylrest bedeuten oder A₁ das Wasserstoffatom und der Rest A₂COA₃ einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet oder A₃ die Methylgruppe ist und der Rest A₁CA₂ einen 5- bis 7-gliedrigen Ring bildet, der Schwefelatome enthalten kann.

Der Ausdruck «geschützte Aminogruppe» bedeutet eine Aminogruppe, die mit einem Rest substituiert ist, der chemisch unter Reaktionsbedingungen, die nicht zu einem Abbau des bicyclischen Systems führen, in die freie Aminogruppe umgewandelt werden kann.

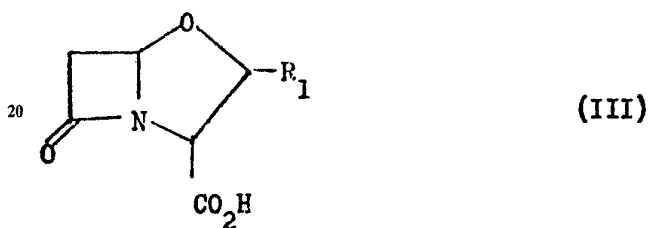
Geeignete Substituenten für die Aminogruppe sind der Phenylsulphenyl-, ^o-Nitrophenylsulphenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Formyl-, Trichloracetyl-, Trifluoracetyl- oder Trityl-Rest oder ein Rest der Formel =CHAr, in der Ar ein gegebenenfalls mit Halogenatomen, Nitrogruppen oder C₁₋₄-Alkoxyresten substituierter Phenylrest ist, oder ein Rest der Formel CO₂A₄, in der A₄ ein Benzyl-, p-Nitrobenzyl-, p-Methoxybenzyl-, C₁₋₈-Alkyl- oder C₁₋₈-Cycloalkyl-Rest ist, der gegebenenfalls mit Halogenatomen, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₆-Alkenylresten substituiert ist.

Die Verbindungen der Formel I, in der einer oder beide der Reste R₃ und R₄ andere Reste als Wasserstoffatome bedeuten, sind wichtige Zwischenverbindungen für die Synthese der gegen β -Lactamasen wirksamen Verbindungen der Formel I, in der einer oder beide der Reste R₃ und R₄ Wasserstoffatome sind.

Geeignete Verbindungen der Formel I sind Verbindungen der Formel II, deren Salze und Ester



in der R₁, R₂ und R₄ wie in Formel I definiert sind. Besonders geeignete Verbindungen der Formel II sind Verbindungen der Formel III, deren Salze und in vivo verseifbare Ester

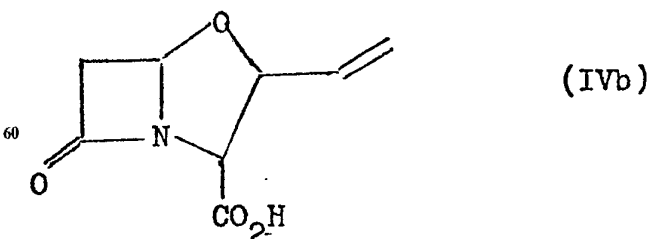
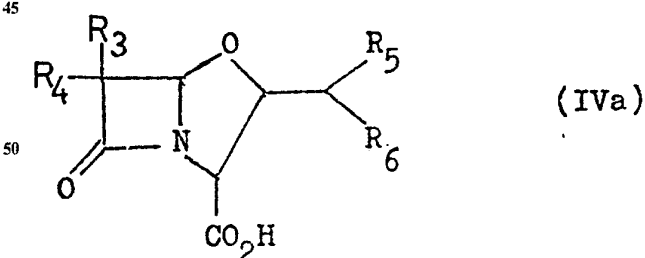


in der R₁ wie in Formel I definiert ist.

Für R₁ geeignet ist das Wasserstoffatom, ein Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit Halogenatomen oder Hydroxylgruppen, Acyloxyresten mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, Benzyloxyresten, C₁₋₇-Alkylsulfonyloxyresten oder Arylsulfonyloxyresten, Phthalamidoresten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder ein Rest der Formel CO₂R₅, in der R₅ das Wasserstoffatom, ein C₁₋₄-Alkyl- oder Benzylrest ist.

Für R₁ bevorzugt ist das Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder einer Hydroxylgruppe, einem C₁₋₄-Acyloxy-, Benzyloxy-, Methylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy-, Toluylsulfonyloxy-, Phthalamido- oder C₁₋₄-Alkoxyrest substituierter C₁₋₄-Alkylrest oder ein Rest der Formel CO₂R₆, in der R₆ das Wasserstoffatom oder der Benzylrest ist.

Bevorzugte Verbindungen der Formel III sind Verbindungen der Formeln IVa und IVb, deren Salze und Ester



in denen R₃ und R₄ wie in Formel I definiert sind, R₅ das Wasserstoffatom, ein gegebenenfalls mit einer Hydroxylgruppe einem C₁₋₇-Acyloxy-, Benzyloxy-, Phthalamido-, Methylsulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder Toluylsulfonyl-

oxyrest substituierter C₁₋₄-Alkylrest ist und R₆ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, ein Benzyl- oder C₁₋₇-Acyloxyrest ist.

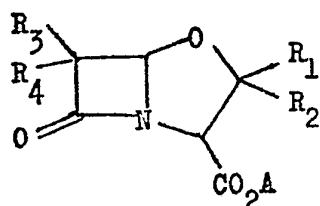
Für R₅ in Formel IVa geeignet ist das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die gegebenenfalls mit einem Phthalamidomethylrest oder einer Hydroxylgruppe substituiert ist.

Für R₆ in Formel IVa geeignet ist ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxylgruppe.

Zweckmässigerweise ist die Stereostruktur am C₂ und C₅ der Verbindungen der Formeln I, II, III, IVa und IVb die gleiche wie die der natürlich vorkommenden Penicilline.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und deren Salze ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel VI



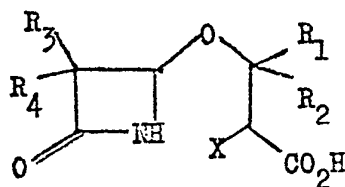
(VI)

in der der Rest der Formel CO₂A ein Esterrest ist, unter Reaktionsbedingungen, bei denen das bicyclische System nicht abgebaut wird, verseift.

Der Esterrest CO₂A wird am besten durch milde Säure- oder Base-katalysierte Hydrolyse, durch Hydrierung oder Photolyse zur freien Carbonsäure oder deren Salz verseift. Vorzugsweise wird der Esterrest der Formel CO₂A durch Hydrierung verseift. Für A bevorzugt ist ein Methylrest, ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest, ein gegebenenfalls substituierter Benzhydrylrest oder ein gegebenenfalls substituierter Tritylrest.

Für A bevorzugt ist der Benzylrest, der durch Hydrierung in alkanolischer Lösung bei Raumtemperatur und etwa atmosphärischem Wasserstoffdruck mit einem Übergangsmetallkatalysator, wie Palladium auf Kohle, abgespalten wird.

Das Verfahren zur Herstellung von Estern der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man aus einem Ester der Verbindung der Formel VII



(VII)

in der X ein durch einen nucleophilen Rest verdrängbarer Rest ist, die Verbindung HX abgespalten.

Die Abspaltung der Verbindung HX aus der Verbindung der Formel VII erfolgt im allgemeinen unter basischen Bedingungen. Der erste Schritt in dieser Reaktion ist wahrscheinlich die Entfernung des Protons aus dem β-Lactam-Stickstoffatom. Man erhält ein Anion, das den Rest X in einer intramolekularen nucleophilen Verdrängungsreaktion ersetzt.

Als Basen für den ersten Schritt dieser Reaktion geeignet sind herkömmliche basische Verbindungen, die ein Proton aus dem β-Lactam-Stickstoffatom ohne Abbau des β-Lactamrings abspalten, wie Natriumhydrid und lipophile quartäre Ammoniumhydroxide, wie N-Benzyl-trimethylammoniumhydroxid, und milde Basen, wie Kaliumcarbonat.

Im allgemeinen erfolgt die Ringschlussreaktion bei verminderter Temperatur, z.B. -15 bis 5°C, obwohl Temperaturen ausserhalb dieses Bereichs ebenfalls geeignet sind. Temperaturen von -10 bis 0°C geben zufriedenstellende Ergebnisse.

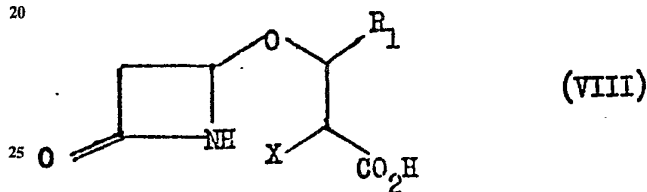
Für X in Formel VII geeignet sind das Chlor-, Brom- und Jodatome und aktive Estergruppen, wie Methylsulfonyl- und Tolylsulfonylreste.

Für X bevorzugt sind die Halogenatome, insbesondere das Bromatom.

Die Ester der Verbindungen der Formel VII sind wichtige Zwischenverbindungen.

Der Ringschluss der Ester der Verbindungen der Formel VII erfolgt im allgemeinen in einem Lösungsmittelsystem, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Tetrahydrofuran oder unter Phasen-Transferkatalyse.

Für das erfindungsgemässe Verfahren B besonders geeignet ist ein Ester einer Verbindung der Formel VIII



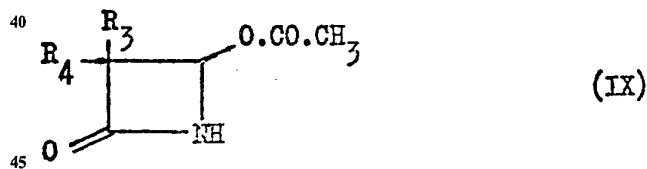
(VIII)

in der X und R₁ wie in Formel VII definiert sind.

Für R₁ in Formel VIII besonders geeignet ist ein Rest R₅, der wie in Formel IVa definiert ist.

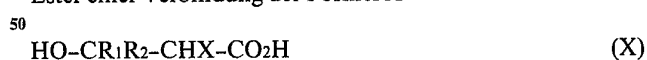
Als Ester der Verbindung der Formel VIII besonders geeignet ist ein Benzylester oder ein anderer Ester, der durch Hydrierung in die Stammsäure oder deren Salz umgewandelt werden kann.

Die Ester der Verbindungen der Formel VII kann man dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel IX



(IX)

in der R₃ und R₄ wie in Formel I definiert sind, mit einem Ester einer Verbindung der Formel X



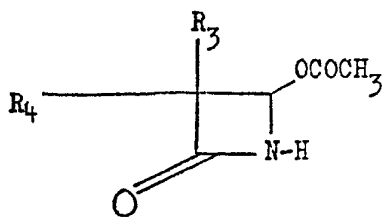
in der R₁, R₂ und X wie in Formel VII definiert sind, umgesetzt.

Diese Reaktion wird im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, bei erhöhter Temperatur, wie 80 bis 100°C, in Gegenwart eines Reagens, wie Zinkacetat-dihydrat, durchgeführt.

Vorzugsweise werden Ester der Verbindungen der Formeln VII, VIII und X verwendet, die sich von einem Alkohol der Formel AOH ableiten, in der A wie in Formel VI definiert ist, vorzugsweise ein Methyl- oder Benzylrest ist.

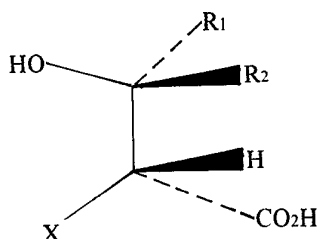
Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I haben verschiedene asymmetrische Zentren und können daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorliegen. Bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I hängt deren Stereoisomerie von der Art der Herstellung ab.

So entstehen bei der Umsetzung eines Azetidinons der Formel IX



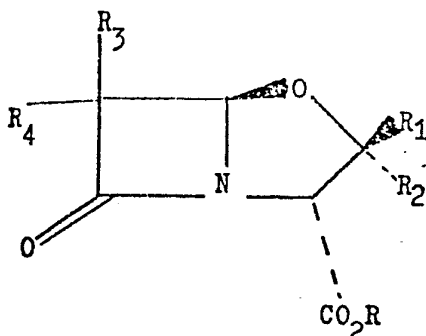
(IX)

mit einem Ester einer Verbindung der Formel X



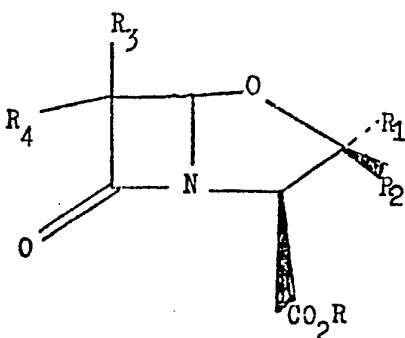
(X)

isomere Produkte, bei denen der Substituent R_1 in Stellung 3 und der Esterrest in Stellung 2 in trans-Stellung zueinander stehen, d.h.

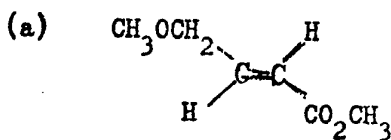


und

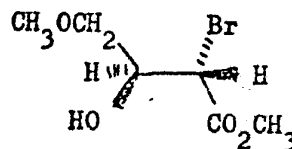
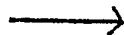
(Ia)



(Ib)

wobei der Rest CO_2R ein Esterrest ist.

(e1)



(e2)

6,5 g (50 mMol) 4-Methoxy-trans-crotonsäure-methylester und 7,6 g (55 mMol) N-Bromacetamid werden zusammen in 30 ml peroxidfreiem Dioxan gelöst und mit 12 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird bei Raumtemperatur im Dunkeln 7 Tage stehen gelassen. Die klare farblose Lösung wird mit 150 ml Äther verdünnt, dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 9,47 g eines farblosen Öls, das über Kieselgel mit Äthyl-

Im allgemeinen wird bei der Herstellung keines der beiden Isomere bevorzugt. Ist die Verbindung der Formel X optisch aktiv, so entstehen nur die beiden Stereoisomere Ia und Ib oder deren Enantiomere. Verwendet man jedoch ein racemisches Gemisch der Verbindung der Formel X, so entsteht ein Gemisch der Isomere Ia und Ib und deren Enantiomere.

Verbindungen der Formel I, in der R_1 ein mit einer Hydroxylgruppe substituierter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, kann man dadurch herstellen, dass man aus einer entsprechenden Verbindung der Formel I, in der R_1 ein mit einer geschützten Hydroxylgruppe substituierter C_{1-4} -Alkylrest ist, die Schutzgruppe in herkömmlicher Weise abspaltet, z.B. durch Hydrierung oder milde Säure- oder Base-katalysierte Hydrolyse. Vorzugsweise geht man von einer Verbindung der Formel I aus, in der R_1 ein mit einem Benzylrest substituierter C_{1-4} -Alkylrest ist, und spaltet diesen Benzylrest durch Hydrierung ab, z.B. in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Methanol oder Äthanol, in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators, wie Palladium auf Kohle.

Erfindungsgemäss hergestellte Verbindungen der Formel I, in der R_1 ein mit einem C_{1-7} -Alkyl- oder Arylsulfonyloxyrest substituierter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, kann man dadurch herstellen, dass man die entsprechende Verbindung der Formel I, in der R_1 ein mit einer Hydroxylgruppe substituierter C_{1-4} -Alkylrest ist, in herkömmlicher Weise mit einer Sulfonylverbindung umsetzt, z.B. mit Sulfonylchlorid, in Gegenwart einer Base, wie Pyridin.

Arzneipräparate, die durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I, deren Salz oder Ester als Wirkstoff in Kombination mit üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln gekennzeichnet sind, können formuliert werden.

Diese Arzneipräparate können an Menschen und Säugtieren entsprechend den bekannten antibakteriellen Mitteln verabreicht werden. Am geeignetsten ist eine lokale Anwendung.

Häufig enthält das Arzneipräparat 100 bis 4000 mg, vorzugsweise 125 bis 1000 mg, der erfindungsgemäss hergestellten Verbindung der Formel I, deren Salz oder hydrolysierbaren Ester.

Die Arzneipräparate sind für die Behandlung von Infektionen, die durch viele grampositive und einige gramnegative Bakterien hervorgerufen werden, z.B. auf der Haut, geeignet.

Die Verbindungen der Formel I sind jedoch auch für die Herstellung von Desinfektionslösungen geeignet.

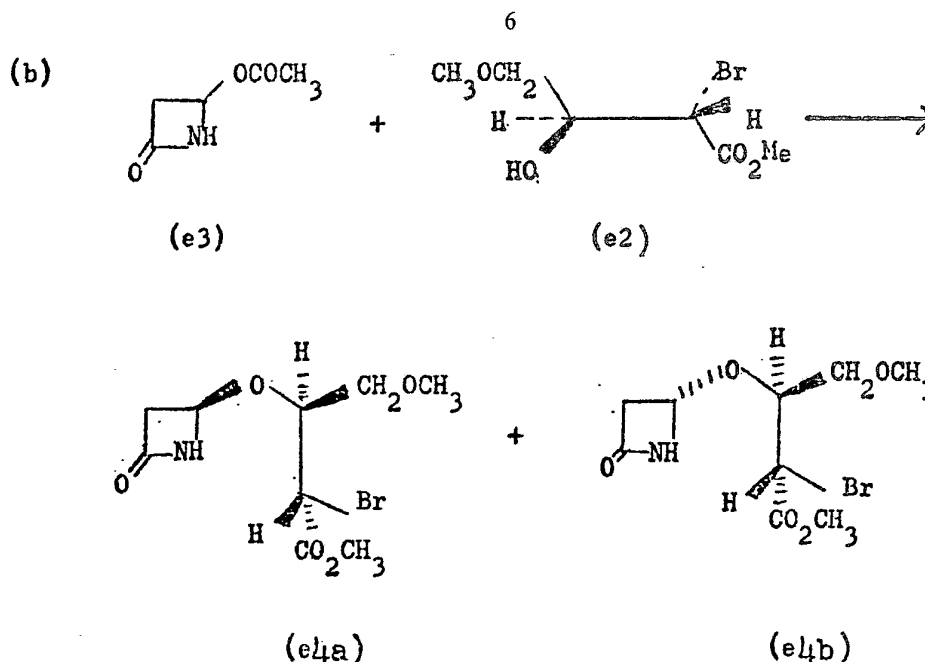
Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

3-Methoxymethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-methylester

acetat/Ligroin als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält das erythro-Bromhydrin (e2) als farbloses Öl. Ausbeute: 3,46 g (30,5%).

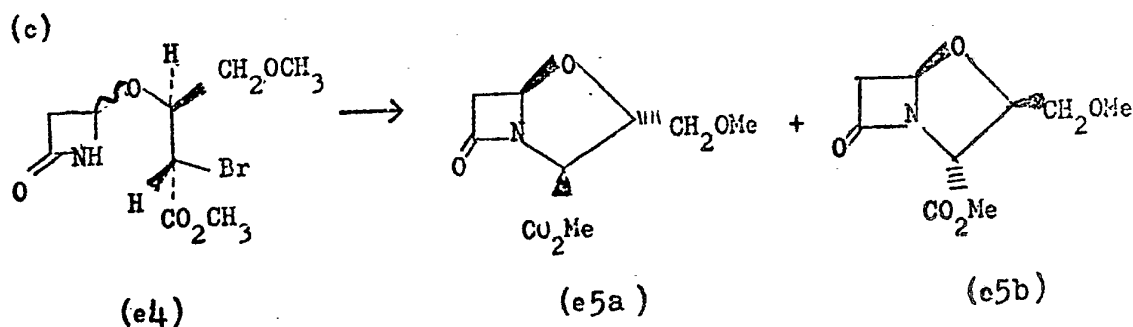
V_{max} ($CHCl_3$): 3500 (OH), 1740 (Ester-C=O) cm^{-1} .
 δ ppm ($CDCl_3$): 3,42 (1H, breites s, OH), 3,52 (3H, s, Äther-OCH₃), 3,80 (2H, d, J=3,5 Hz, OCH₂), 3,93 (3H, s, Ester-OCH₃), 4,15-4,55 (2H, Komplex, 2-H und 3-H).



Das erythro-Bromhydrin (e2) und 460 mg (3,5 mMol) 4-Acetoxyazetidin-2-on (e3) werden zusammen in 20 ml trockenem Benzol gelöst und mit 380 mg (1,75 mMol) Zinkacetat-dihydrat versetzt. Das Gemisch wird gerührt und am Rückfluss erhitzt, wobei während 24 Stunden das Wasser azeotrop abdestilliert wird. Die Lösung wird mit weiteren 200 mg 4-Acetoxyazetidin-2-on und 50 mg Zinkacetat-dihydrat versetzt und wie oben umgesetzt. Dieses Verfahren wird nach 24 Stunden wiederholt. Nach einer Gesamtreaktionszeit von 72 Stunden wird das Gemisch abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit 50 ml Äther verdünnt, die Lösung wird mit 10 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesium-

sulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 720 mg eines farblosen gummiartigen Produkts, das über 15 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin chromatographiert wird. Man erhält ein 1:1-Gemisch von Azetidinonen (e4a) und (e4b) als farbloses gummiartiges Produkt. Ausbeute: 480 mg (45%).

$v_{\max}$ (CHCl₃): 3400 und 3250 (NH), 1780 (Azetidinon-C=O), 1750 (Ester-C=O) cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 2,7 – 3,4 (2H, Komplex, Azetidinon-CH₂), 3,52 (3H, s, Äther-OCH₃), ca. 3,9 (5H, s überlappt von m, Ester-CH₃ und CH₂OCH₃), 4,1 – 4,6 (2H, Komplex, 2-H und 3-H), 5,3 (1H, m, Azetidinon-CH), 7,2 (1H, breites s, NH).



260 mg (0,9 mMol) des isomeren Azetidinongemisches (e4) werden in 10 ml trockenem N,N-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird bei -17°C (Badtemperatur) rasch gerührt und mit 380 mg (0,9 mMol) 40prozentiger methanolischer Lösung von N-Benzyltrimethylammoniumhydroxid in 1 ml trockenem N,N-Dimethylformamid auf einmal versetzt. Das Gemisch wird nach der Zugabe bei -17°C 3 Minuten gerührt, dann mit 50 ml Äthylacetat versetzt. Die Lösung wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, man erhält 150 mg eines schwach gelben gummiartigen Produkts, das über 10 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält 65 mg (34%) eines Gemisches der Verbindungen (e5a) und (e5b) als farbloses gummiartiges Produkt. Die Wiederholung dieses Versuchs mit 570 mg Azetidinongemisch gibt 100 mg eines Gemisches der gewünschten Verbindungen als farbloses gummiartiges Produkt.

165 mg der vereinigten Produkte werden noch einmal über 20 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin im Verhältnis 1:5 chromatographiert. Man erhält 75 mg reinen 3-Methoxymethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-methylester (2RS, 3RS, 5RS) als farbloses gummiartiges Produkt.

165 mg der vereinigten Produkte werden noch einmal über 20 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin im Verhältnis 1:5 chromatographiert. Man erhält 75 mg reinen 3-Methoxymethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-methylester (2RS, 3RS, 5SR) als farbloses gummiartiges Produkt.

$v_{\max}$ (CHCl₃): 1795 (Azetidinon-C=O) und 1750 (Ester-C=O) cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 2,98 (1H, dd, J=16,5 Hz, J'=1,0 Hz, 6-H), 3,38 (1H, dd, J=16,5 Hz, J'=2,5 Hz, J''=0,8 Hz, 6-H), 3,48 (3H, s, Äther-CH₃), 3,67 (2H, m, OCH₂), 3,92 (3H, s, Ester-CH₃),

4,05 (1H, dd, $J=5,5$ Hz, $J'=0,8$ Hz, 2-H), 4,80 (1H, m, 3-H), 5,50 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, $J'=1,0$ Hz, 5-H).

$J'=0,7$ Hz, 5-H).

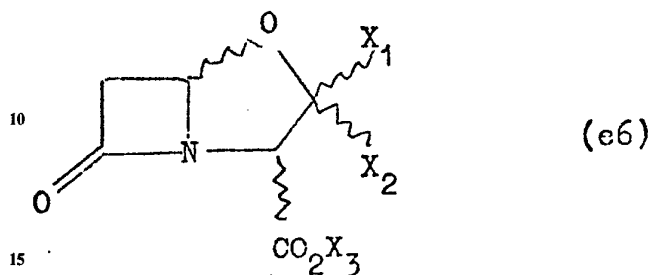
$C_9H_{13}NO_5$ M^+ : gefunden 215,07992; berechnet 215,07936.
Reiner 3-Methoxymethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-methylester (2RS, 3RS, 5RS) wird ebenfalls als farbloses gummiartiges Produkt erhalten. Ausbeute: 30 mg.

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1795 (Azetidinon-C=O) und 1750 (Ester-C=O) cm^{-1} .

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,98 (1H, dd, $J=18,5$ Hz, $J'=0,7$ Hz, 6-H), 3,45 (1H, dd, $J=18,5$ Hz, $J'=3,5$ Hz, 6-H), 3,51 (3H, s, Äther- CH_3), 3,78 (2H, d, $J=3,0$ Hz, OCH_2), 3,92 (3H, s, Ester- CH_3), 4,5-4,9 (2H, Komplex, 2-H und 3-H), 5,52 (1H, dd, $J=3,5$ Hz, 5-H).

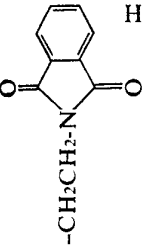
Beispiel 2

Gemäss der Arbeitsweise des Beispiels 1 werden die Verbindungen der Formel (e6) hergestellt.



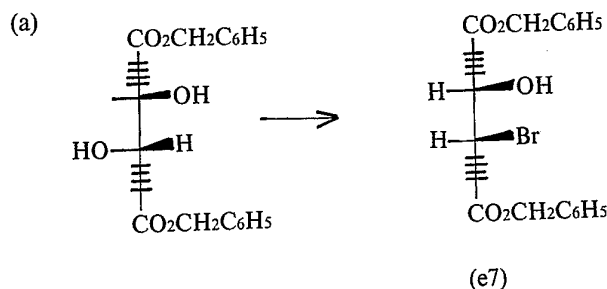
X_1	X_2	X_3	Stereochemie	Physikalische Daten
CH_3	H	CH_3	(2RS,3SR,5SR) (2RS,3SR,5RS)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (β -Lactam-C=O) und 1745 (Ester-C=O) cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,35 (3H, d, $J=6,5$ Hz, Me.CH), 2,90 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J'=1,5$ Hz, 6 β -H), 3,35 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J'=3,5$ Hz, 6 α -H), 3,52 (1H, d, $J=6,5$ Hz, CH. CO_2Me), 3,85 (3H, s, OMe), 4,4-4,8 (1H, dq, $J=6,5$ Hz, $J'=6,5$ Hz, O-CH-Me), 5,38 (1H, dd, $J=3,5$ Hz, $J'=1,5$ Hz, 5-H); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,57 (3H, d, $J=6,5$ Hz, CH.Me), 2,93 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J'=1$ Hz, 6 β -H), 3,40 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J'=3$ Hz, 6 α -H), 3,82 (3H, s, OMe), 4,11 (1H, d, $J=6,5$ Hz, CHCO_2Me), 4,22-4,68 (1H, dq, $J=6,5$ Hz, $J'=6,5$ Hz, OCHMe), 5,37 (1H, dd, $J=3$ Hz, $J'=1$ Hz, 5-H). $C_8H_{12}NO_4$ (protoniertes Molekül) M^+ (Massenspektrum): gefunden 186,0757; berechnet 186,0766.
CH_3	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	(2RS, 3SR,5SR) (2RS,3SR,5RS)	Fp. 49–51°C $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (β -Lactam-C=O) und 1740 (Ester-C=O) cm^{-1} ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,51 (3H, d, $J=6,5$ Hz, Me CH_2), 2,98 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J'=17$ Hz, $J'=1$ Hz, 6 β -H), 3,36 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J'=3$ Hz, 6 α -H), 4,15 (1H, dd, $J=6,5$ Hz, CH- CO_2), 4,67 (1H, dq, $J=6,5$ Hz, $J'=6,5$ Hz, CH-Me), 5,27 (2H, s, CH_2Ph), 5,4 (1H, dd, $J=3$ Hz, $J'=1$ Hz, 5-H) und 7,5 (5H, s, Ph- CH_2). $C_{14}H_{15}NO_4M^+$ (Massenspektrum): gefunden 261,1004; berechnet 261,1001.
C_2H_5	H	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	(2RS,3SR,5RS) + (2RS,3SR,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (β -Lactam-C=O) und 1740 cm^{-1} (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,0 (3H, t, $J=7$ Hz, Me CH_2), 1,45–1,95 (2H, m, CH_2Me), 2,75–3,55 (2H, m, 6- CH_2), 3,71 und 4,3 (1H, je d, $J=6$ Hz, CH. CO_2 für Haupt- bzw. Nebenisomere), 4,2–4,85 (1H, m, CH.CH. CH_2), 5,28 und 5,34 (2H, je s, Ph CH_2 für Haupt- bzw. Nebenisomere), 5,4 (1H, m, 5-H) und 7,5 (5H, s, Ph CH_2). $C_{15}H_{17}NO_4M^+$ (Massenspektrum): gefunden 275,1155; berechnet 275,1157.
CH_3	CH_3	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	(2RS,5SR) (2RS,5RS)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (Azetidinon-C=O) und 1745 cm^{-1} (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,33 und 1,43 (je 3H, s, Me), 3,21 (1H, d, $J=2$ Hz, 6- CH_2), 3,86 (1H, s, 2-H), 5,31 (2H, s, CO_2CH_2), 5,31 (1H, m, 5-H) und 7,52 (5H, s, Ph-H). $C_{15}H_{17}NO_4M^+$ (Massenspektrum): gefunden 275,1142; berechnet 275,1157. $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (Azetidinon-C=O) und 1745 cm^{-1} (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,24 und 1,56 (je 3H, s, Me), 2,90 (1H, d, $J=17$ Hz, 6 β -H), 3,40 (1H, dd, $J=17$ Hz, $J'=2$ Hz, 6 α -H), 4,35 (1H, s, 2-H), 5,26 (2H, s, CH_2CO_2), 5,50 (1H, d, $J=2$ Hz, 5-H), 7,52 (5H, s, C $_6$ H $_5$). $C_{15}H_{17}NO_4M^+$ (Massenspektrum): gefunden 275,1163; berechnet 275,1157.

X ₁	X ₂	X ₃	Stereochemie	Physikalische Daten
CH ₃	CH ₃	CH ₃	(2RS,5RS)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (Azetidinon-C=O) und 1755 cm ⁻¹ (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,32 und 1,59 (je 3H, s, Me), 2,90 (1H, d, J=17 Hz, 6 β -H), 2,47 (1H, dd, J=17 Hz, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,84 (3H, s, CO ₂ Me), 4,34 (1H, s, 2-H) und 2,52 (1H, d, J=3 Hz, 5-H). C ₉ H ₁₃ NO ₄ M ⁺ : gefunden 198,199, 200; berechnet 199.
			(2RS,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (Azetidinon-C=O) und 1750 cm ⁻¹ (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,44 und 1,50 (je 3H, s, Me), 3,24 (2H, d, J=2 Hz, 6-CH ₂), 3,90 (4H, s, CO ₂ Me und 2-H) und 5,37 (1H, t, J=2 Hz, 5-H). C ₉ H ₁₃ NO ₄ M: gefunden 200 (M ⁺ + 1 (Ion)); M ⁺ : berechnet 199.
C ₂ H ₅	H	CH ₃	(2RS, 3SR,5RS)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (β -Lactam-C=O) und 1745 cm ⁻¹ (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,05 (3H, m, MeCH ₂), 2,1–1,6 (2H, m, CH ₂ Me), 2,95 (1H, d, J=17 Hz, 6 β -H), 3,47 (1H, dd, J=17, J'=2,5 Hz, 6 α -H), 3,88 (3H, s, MeO ₂ C), 4,21 (1H, d, J=7 Hz, 2-H), 4,40 (1H, dt, J=6, J'=6 Hz, 3-H) und 5,43 (1H, d, J=2,5 Hz, 5-H). gefunden: M ⁺ (Massenspektrum) 184, 182, 171 berechnet für M ⁺ -CH ₃ , M ⁺ -OH, M ⁺ -CO.
			(2RS,3SR,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (β -Lactam-C=O) und 1745 cm ⁻¹ (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,02 (3H, m, MeCH ₂), 1,5–2,0 (2H, m, CH ₂ Me), 2,98 (1H, dd, J=17, J'=1 Hz, 6 β -H), 3,40 (1H, dd ^x , J=17, J'=2,5 Hz, 6 α -H), 3,70 (1H, d ^x , J=6 Hz, 2-H), 3,93 (3H, s, MeO ₂ C), 4,56 (1H, dt, J=6 Hz, 3-H) und 5,43 (1H, dd, J=2,5, J'=1 Hz, 5-H). gefunden: M (Massenspektrum) 200, entspricht M ⁺ + 1.
H	H	CH ₃	(2RS,5RS) (2RS,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1795, 1750, 1285, 1195 cm ⁻¹ ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,9 (1H, d) und 3,4 (1H, dd, 6-H), 3,82 (3H, s, OCH ₃), 4,0–4,8 (3H, m, 2- und 3-H) und 5,39 (1H, d, 5-H), Fp. 65–67°C.
CH ₂ :CH ₂ Cl	H	CH ₃	(2RS,3SR,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (β -Lactam-C=O) und 1745 cm ⁻¹ (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,07–2,38 (2H, m, CH ₂ CH ₂ Cl), 2,87 (1H, d, J=16 Hz, 6 β -H), 3,38 (1H, dd, J=16, J'=2,5 Hz, 6 α -H), 3,67 (2H, t, J=7 Hz, CH ₂ Cl), 3,80 (3H, s, MeO ₂ C), 4,19 (1H, d, J=6 Hz, 2-H), 4,4–4,7 (1H, m, 3-H) und 5,36 (1H, d, J=2,5 Hz, 5-H).
			(2RS,3SR,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (β -Lactam-C=O), 1740 cm ⁻¹ (Ester-C=O); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,08 (2H, dt, J=6,5 Hz, CH ₂ CH ₂ Cl), 2,94 (1H, dd, J=16, J'=1,5 Hz, 6 β -H), 3,37 (1H, dd, J=16, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,67 (1H, d, J=6,5 Hz, 2-H), 3,68 (2H, t, J=6,5 Hz, CH ₂ Cl), 3,87 (3H, s, MeO ₂ C), 4,72 (1H, dt, J=6,5, J'=6,5 Hz, 3-H) und 5,37 (1H, dd, J=3, J'=1,5 Hz, 5-H).
CH ₂ Br	H	CH ₃	(2RS,3RS,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1795 (Azetidinon-C=O) und 1745 (Ester-C=O) cm ⁻¹ ; δ ppm (CDCl ₃): 3,03 (1H, dd, J=18 Hz, J'=1 Hz, Azetidinon-CHH), 3,45 (1H, dd, J=18 Hz, J'=2,5 Hz, Azetidinon-CHH), 3,68 (2H, d, J=5 Hz, CH ₂ , Br), 3,94 (3H, s, OCH ₃), 4,06 (1H, d, J=5,5 Hz, 2-H), 4,93 (1H, dt, J=5,5 Hz, J'=5 Hz, 3-H), 5,61 (1H, dd, J=2,5 Hz, J'=1 Hz, 5-H).
CH ₂ Br	H	CH ₃	(2RS,3RS,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1795 (Azetidinon-C=O) und 1745 (Ester-C=O) cm ⁻¹ ; δ ppm (CDCl ₃): 3,00 (1H, d, J=17 Hz, Azetidinon-CHH), 3,54 (1H, dd, J=17 Hz, J'=2,5 Hz, Azetidinon-CHH), 3,75 (2H, d, J=4 Hz, CH ₂ Br), 3,91 (3H, s, OCH ₃), 4,5–5,0 (2H, Komplex, 2-H und 3-H), 5,52 (1H, d, J=2,5 Hz, 5-H).
CH ₂ - CH ₂ OAc	H	Me	(2RS,3SR,5SR)	$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1790 (Azetidinon-C=O) und 1740 cm ⁻¹ (Ester und Acyl); $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,9–2,4 (2H, m, CH ₂ CH ₂ O), 2,10 (3H, s, MeCO), 2,91 (1H, J=17 Hz, 6 β -H), 3,44 (1H, dd, J=17, J'=2,5 Hz, 6 α -H), 3,85 (3H, s, MeO ₂ C), 4,1–4,7 (5H, m, 2-H, 3-H und CH ₂ O) und 5,42 (1H, d, J=2,5 Hz, 5-H).

X ₁	X ₂	X ₃	Stereochemie	Physikalische Daten
			(2RS,3SR,5SR)	$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,8–2,2 (2H, m, CH ₂ CH ₂ O), 2,11 (3H, s, MeCO), 3,00 (1H, dd, J=17, J'=1 Hz, 6 β -H), 3,42 (1H, dd, J=17, J'=2,5 Hz, 6 α -H), 3,73 (1H, d, J=6,5 Hz, 2-H), 3,73 (3H, s, MeO ₂ C), 4,15–4,45 (2H, m, OCH ₂), 4,72 (1H, dt, J=6,5, J'=6,5 Hz, 3-H) und 5,45 (1H, dd, J=2,5, J'=1 Hz, 5-H).
CH ₂ CH ₂ O- Bz	H	Me	(2RS,3SR,5RS)	$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,13 (2H, dt, J=6,5 Hz, CH ₂ CH), 2,92 (1H, d, J=16 Hz, 6 β -H), 3,37 (1H, dd, J=16 Hz, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,68 (2H, t, J=6,5 Hz, CH ₂ CH ₂ O), 3,76 (3H, s, MeO ₂ C), 4,35 (1H, d, J=6,5 Hz, 2-H), 4,45–4,78 (1H, m, 2-H), 4,56 (2H, s, CH ₂ Ph), 5,36 (1H, d, J=3 Hz, 5-H) und 7,41 (5H, s, CH ₂ Ph).
			(2RS,3SR,5SR)	$\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,00 (2H, dt, J=6,5 Hz, CH ₂ CH), 2,94 (1H, dd, J=16 Hz, J'=1 Hz, 6 β -H), 3,35 (1H, dd, J=16 Hz, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,65 (2H, t, CH ₂ CH ₂ O), 3,80 (3H, s, MeO ₂ C), 3,84 (1H, d, J=6,5 Hz, 2-H), 4,52 (2H, s, PhCH ₂), 4,73 (1H, dt, J=6,5 Hz, 3-H), 5,38 (1H, dd, J=3 Hz, J'=1 Hz, 5-H) und 7,44 (5H, s, PhCH ₂); m/e 305 (M ⁺).
Ph	H	Me	Gemisch von (2RS,3SR,5RS) und (2RS,3SR,5SR)	$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,10 (1H, dd, J=17 Hz, J'=1 Hz, 6 β -H), 3,51 (1H, dd, J=17 Hz, J'=2,5 Hz, 6 α -H), 3,80 (1H, d, J=7 Hz, 2-H), 3,96 (3H, s, MeO ₂ C), 5,56 (1H, d, J=7 Hz, 3-H), 5,65 (1H, dd, J=2,5 Hz, J'=1 Hz, 5-H) und 7,52 (5H, s, Ph); m/e 247 (M ⁺).
H	H	CH ₂ Ph	(2RS,5RS)	Öl; ν_{max} (CHCl ₃): 1795, 1750, 1290, 1190 cm ⁻¹ ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,82 (1H, d, J=16 Hz, β -Lactam-CHH), 3,30 (1H, dd, J=16 und 3 Hz, β -Lactam-CHH), 4,11 (1H, dd, J=8 und 6 Hz), 4,33–4,70 (2H, Komplex), 5,18 (2H, s, CH ₂ Ph), 5,32 (1H, d, J=3 Hz, β -Lactam-CH), 7,37 (5H, s, Aryl-H).
			(2RS,5SR)	Öl; ν_{max} (CDCl ₃): 1790, 1745, 1290, 1175 cm ⁻¹ ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,95 (1H, dd, J=17 und 1 Hz, β -Lactam-CHH), 3,22 (1H, dd, J=17 Hz und 2 Hz, β -Lactam-CHH), 3,95–4,50 (3H, Komplex), 5,17 (1H, m, β -Lactam-CH), 5,22 (2H, s, CH ₂ Ph), 7,39 (5H, s, Aryl-H).
CH(OBz)- Me	H	Me	(2RS,3RS,5RS) + (2RS,3RS,5SR)	$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,15 und 1,23 (beide d, J=6 Hz, 3H, CH ₃), 2,83 und 2,88 (beide d, J=18 Hz, 1H, β -Lactam-CHH), 3,18 und 3,22 (beide dd, J=18 Hz, J=2,5 Hz, 1H, β -Lactam-CHH), 3,70 und 3,78 (beide s, 3H, CO ₂ CH ₃), 4,05 (d, J=5 Hz, 0,5 H, 2-H), 4,35–4,75 (Komplex, 4,5H, CHOCH ₂ Ph, 3-H, 2-H), 5,35 (m, 1H, 5-H), 7,32 (s, 5H, aromatisches H).
-CH ₂ CH ₂ Br H		CH ₃	(2RS,3SR,5RS)	ν_{max} (CHCl ₃): 1790 (Azetidinon-C=O) und 1745 (Ester-C=O) cm ⁻¹ ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,15–2,55 (2H, m, CH ₂ CH ₂ Br), 2,91 (1H, d, J=17 Hz, 6 β -H), 3,45 (1H, dd, J=16 Hz, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,58 (2H, t, J=6,5 Hz, CH ₂ Br), 3,85 (3H, s, MeO ₂ C), 4,22 (1H, d, J=6,5 Hz, 2H), 4,4–4,75 (1H, m, 3H) und 5,40 (1H, d, J=3 Hz, 5H).
			(2RS,3SR,5SR)	ν_{max} (CHCl ₃): 1790 (Azetidinon-C=O) und 1745 (Ester-C=O) cm ⁻¹ ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 2,22 (2H, dt, J=6,5 Hz, J'=6,5 Hz, CH ₂ CH ₂ Br), 3,01 (1H, dd, J=17, J'=1 Hz, 6 β -H), 3,42 (1H, dd, J=17, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,60 (2H, t, J=6,5 Hz, CH ₂ Br), 3,75 (1H, d, J=6,5 Hz, 2-H), 3,94 (3H, s, CH ₃ O ₂ C), 4,71 (1H, dt, J=6,5, J'=6,5 Hz, 3-H) und 5,43 (1H, dd, J=3, J'=1,5 Hz, 5-H).
	H	CH ₃	(2RS,3SR,5RS) + (2RS,3SR,5SR)	ν_{max} (CHCl ₃): 1790 (Azetidinon-C=O), 1775 (Phthalimido-C=O), 1745 (Ester-C=O) und 1715 (Phthalimido-C=O) cm ⁻¹ ; $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,75–2,4 (2H, m, CH ₂ CH ₂ N), 2,75–3,5 (2H, m, 6 α -H und 6 β -H), 3,72 und 4,22 (1H, d, J=6 Hz, 2-H für Haupt- bzw. Nebenisomere), 4,2–3,95 (5H, m, CH ₃ O ₂ C und NCH ₂ CH ₂), 4,4–4,8 (1H, m, 3-H), 5,4 (1H, m, 5-H) und 7,85 breit (4H, aromatisches H). gefunden M ⁺ : 344.

Die Cyclisierungsreaktion bei der Herstellung der Verbindungen der Formel (e6), in der X_1 ein Rest der Formel CH_2Br , X_2 ein Wasserstoffatom und X_3 die Methylgruppe ist, wird mit 2 val Natriumhydrid in trockenem N,N-Dimethylformamid bei -40 bis $-25^\circ C$ im Verlauf von 10 Minuten durchgeführt. Man erhält die bicyclischen Produkte in 9prozentiger Ausbeute. Unter den folgenden Bedingungen erhält man zwar auch eine Cyclisierung, die Ausbeuten sind jedoch geringer (2 bis 5%):

1. 1 val Benzyltrimethylammoniumhydrid in N,N-Dimethylformamid bei $-20^\circ C$ während 3 Minuten,
2. 1 val n-Butyllithium in Tetrahydrofuran bei $-70^\circ C$ während 5 Minuten,



33 g (0,1 Mol) (+)-Weinsäure-dibenzylester (optische Reinheit $>99\%$) werden in 500 ml trockenem Äther gelöst. Die Lösung wird gerührt, mit Eis gekühlt und mit 10,7 g (0,1 Mol) 2,6-Lutidin, anschliessend mit 11,0 g (0,1 Mol) Trimethylchlorosilan versetzt. Das Gemisch wird unter Eiskühlung und Ausschluss von Feuchtigkeit 1 Stunde gerührt, dann wird die Kühlung entfernt und das Gemisch weitere 2 Stunden gerührt. Das ausgefallene Lutidin-hydrochlorid wird abfiltriert und mit trockenem Äther gewaschen. Das Lösungsmittel wird aus den vereinigten Filtraten und Waschwasser entfernt. Man erhält 40g eines farblosen gummiartigen Produkts, das in 350 ml trockenem Äther gelöst wird. Die Lösung wird gerührt und mit 2,0 g Pyridin, anschliessend mit 9,0 g Phosphortribromid versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch unter Ausschluss von Feuchtigkeit 3 Wochen

3. 1 val Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei $-70^\circ C$ während 5 Minuten,
4. 1 val Natriumhydrid in einem Gemisch von Tetrahydrofuran/Dimethylsulfoxid im Verhältnis 2:1 bei -10 bis $0^\circ C$ während 10 Minuten,
5. 1 val 1,5-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-5-en in Tetrahydrofuran bei $0^\circ C$ während 40 Minuten und
6. 2 val 1 n Natriumhydroxid und Methylenchlorid mit 0,1 Moläquivalent Cetyltriäthylammoniumchlorid, bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt.

Beispiel 3

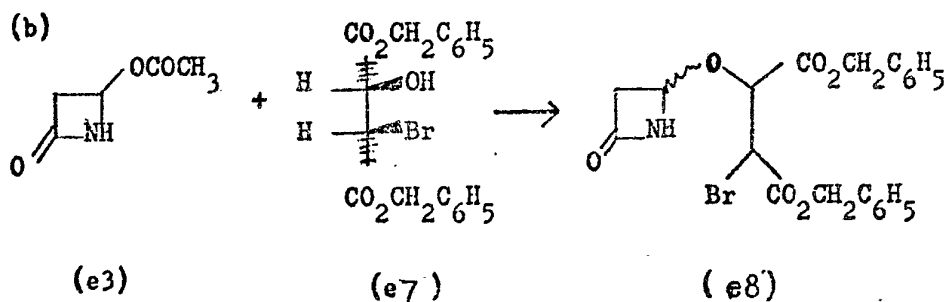
7-Oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2,3-dicarbon-säure-dibenzylester

bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 250 ml Wasser zugegeben, die organische und wässrige Phase werden getrennt. Die organische Phase wird dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, man erhält 17 g eines dunkel gefärbten gummiartigen Produkts, das über 120 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält 4,1 g (10,5%) des Bromhydrins (e7) als farbloses gummiartiges Produkt.

$[\alpha]_D^{25} = -5,9^\circ$ ($c = 1,12$, $CHCl_3$).

ν_{max} ($CHCl_3$): 3500 (OH) und 1750 (ester-C=O) cm^{-1} .

δ ($CDCl_3$): 3,85 (1H, breites s, OH), 4,80 (2H, breites s, 1-H und 2-H), 3,17 (2H, s, OCH_2), 3,20 (2H, s, OCH_2), 7,42 (10H, s, ArH).



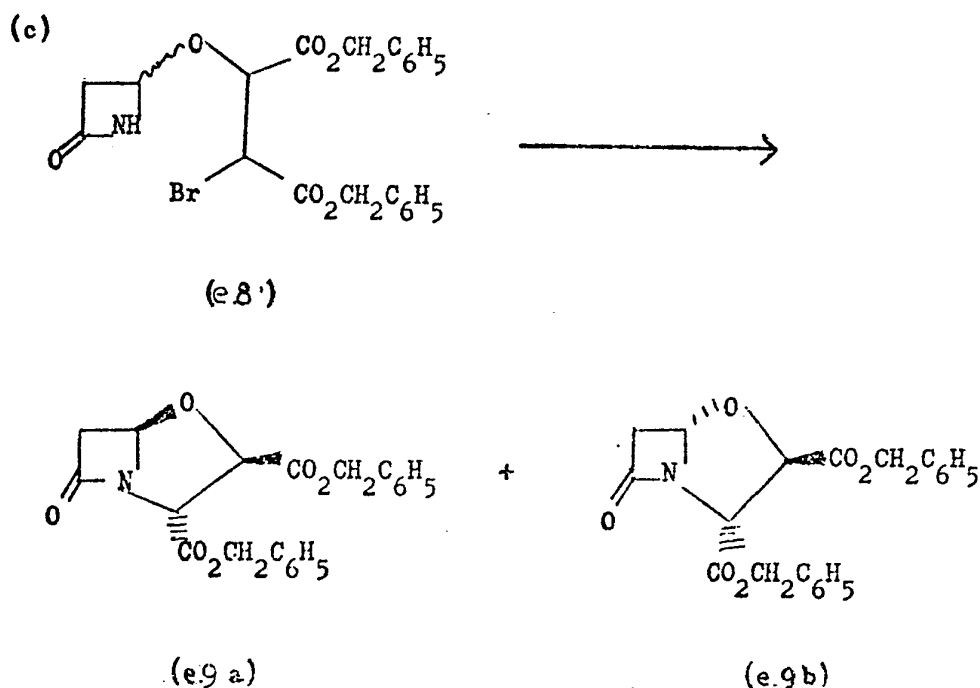
4,0 g (10,2 mMol) des Bromhydrins (e7) und 1,2 g 4-Acetoxyazetidin-2-on (e3) werden zusammen in 80 ml trockenem Benzol gelöst und mit 880 mg Zinkacetat-dihydrat versetzt. Das Gemisch wird gerührt und am Rückfluss erhitzt, wobei während 24 Stunden das Wasser azeotrop abdestilliert wird. Das Gemisch wird mit weiteren 800 mg 4-Acetoxyazetidin-2-on und 200 mg Zinkacetat-dihydrat versetzt und wie oben umgesetzt. Dieses Verfahren wird während einer Gesamtreaktionszeit von 48 bzw. 72 Stunden durchgeführt. Nach einer Gesamtzeit von 96 Stunden wird das Gemisch abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird mit Äther verdünnt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, dann dreimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, man erhält 5,5 g

eines schwach gelben gummiartigen Produkts, das über 40 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält 850 mg (21%) des als Ausgangsverbindung eingesetzten Bromhydrins als farbloses Öl und ein 1:1-Gemisch der Azetidinone (e8) als farbloses gummiartiges Produkt. Ausbeute: 3,25 g (71%).

$[\alpha]_D^{19} = +10,2^\circ$ ($c = 0,83$, $CHCl_3$).

ν_{max} ($CHCl_3$): 3450 und 3240 (NH), 1795 (Azetidinon-C=O), 1750 (Ester-C=O) cm^{-1} .

δ ($CDCl_3$): 2,90 (2H, m, β -Lactam- CH_2), 4,60 (2H, m, 1-H und 2-H), 5,22 (5H, s überlappt von m, CH_2O , CH_2O und Azetidinon-CH), 6,85 (1H, breites s, NH), 7,42 (10H, s, ArH).



250 mg (0,54 mMol) des epimeren Azetidinon-Gemisches (e8) aus b) werden in 5 ml Methylenchlorid gelöst und mit 0,5 ml 1,0 n Natronlauge und 3 Tropfen 50prozentiger wässriger Acetyltriäthylammoniumchloridlösung versetzt.

Das Gemisch wird bei Raumtemperatur stark gerührt und im Abstand von jeweils 1 Stunde mit weiteren 0,5 ml-Portionen von 1,0 n Natronlauge versetzt, bis die Dünnschichtchromatographie das vollständige Verschwinden der Ausgangsverbindung anzeigt. Das Gemisch wird mit 50 ml Äthylacetat versetzt und dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, man erhält 170 mg eines farblosen gummiartigen Produkts, das über 15 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin chromatographiert wird. Man erhält ein Epimerengemisch im Verhältnis von etwa 1:1 der gewünschten Verbindung (e9a) und (e9b) als gummiartiges farbloses Produkt. Ausbeute: 80 mg (39%).

$[\alpha]_D^{21} = -51,8^\circ$ ($c = 0,097$, CHCl_3).

Bei der Wiederholung dieses Versuchs mit der fünffachen Menge erhält man weitere 420 mg des Gemisches (e9a) und (e9b). Die vereinigten Produkte (500 mg) werden wiederholt über Kieselgel mit einem Gemisch von Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C)/Dichlormethan im Verhältnis 1:1 chromatographiert. Auf diese Weise erhält man getrennte Epimere:

7-Oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2,3-dicarbonsäure-dibenzylester (2R, 3R, 5R) (e9a) als farbloses gummiartiges Produkt,

$[\alpha]_D^{21} = +6,8^\circ$ ($c = 0,12$, CHCl_3).

ν_{max} (CHCl_3): 1805 (β -Lactam-C=O), 1750 (Ester-C=O) cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 3,38 (breites s, 2H, 6-CH₂), 4,88 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H, 2-CH), 5,08 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H, 3-CH), 5,32 (s, 4H, CO₂CH₂Ph), 5,61 (d, $J = 1$ Hz, 5-CH), 7,43 (s, 1H, Ar-H).

7-Oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2,3-dicarbonsäure-dibenzylester (2R, 3R, 5S) (e9b) wird als farbloses gummiartiges Produkt erhalten,

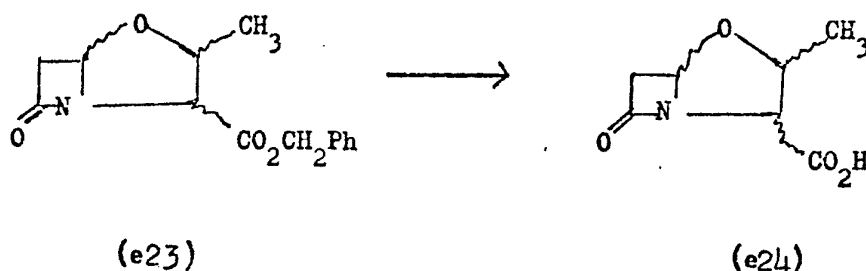
$[\alpha]_D^{21} = -110,7^\circ$ ($c = 0,10$, CHCl_3).

ν_{max} (CHCl_3): 1805 (β -Lactam-C=O), 1750 (Ester-C=O) cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 2,8 - 3,4 (m, 2H, 6-CH₂), 4,15 (dd, $J = 4,2$ $J' = 0,8$ Hz, 1H, 2-CH), 5,22 (breites s, 5H, 3-CH, CO₂CH₂Ph), 5,49 (breites d, $J = 2$ Hz, 1H, 5-CH), 7,42 (s, 1H, Ar-H).

Beispiel 4

3-Methyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure



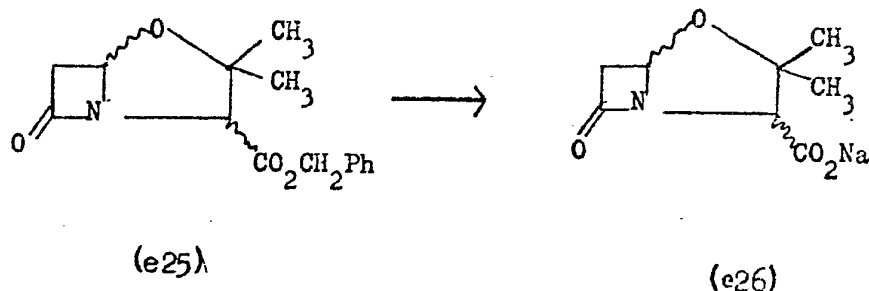
Eine Lösung des Oxapenam (e23) des Beispiels 2 in Äthanol wird in Gegenwart von Palladium auf Kohle 2 Stunden hydriert. Das Produkt, das man nach Abfiltrieren und Ein-

dampfen der Lösung erhält, enthält die Säure (e24).

ν_{max} (CHCl_3): 1790 (Azetidinon-C=O) und 1725 cm^{-1} (Carboxyl-C=O).

Beispiel 5

3,3-Dimethyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-natriumsalz



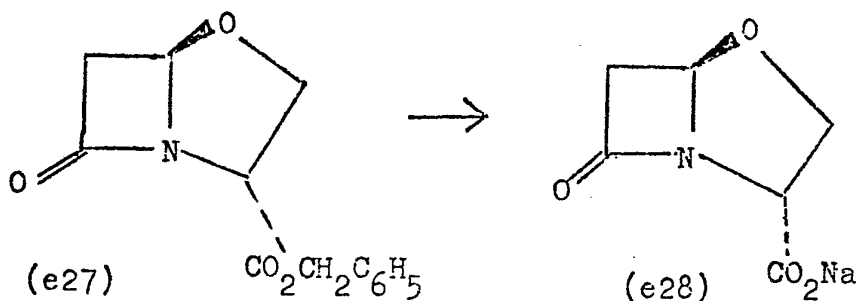
23 mg (0,084 mMol) des nach Beispiel 2 hergestellten Benzylesters (e25) werden in 5 ml Äthanol, das 8 mg 10prozentiges Palladium auf Kohle und 7 mg Natriumbicarbonat enthält, gelöst. Die Lösung wird 15 Minuten hydriert, filtriert und gut mit Wasser gewaschen. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel unter vermindertem Druck erhält man die gewünschte

15 Verbindung (e26).

$\nu_{\max}$ (KBr): 1760 (Azetidinon-C=O) und 1595 cm^{-1} (Carboxylat-C=O).

δ (D₂O): 1,37 und 1,57 je (3H, s, Me), 2,88 (1H, dd, J=17 Hz, J'=0,5 Hz, 6 β -H), 3,42 (1H, dd, J=17 Hz, J'=2 Hz, 2 α -H), 4,13 (1H, s, 2-H), 5,48 (1H, d, J=2 Hz, 5-H).

Beispiel 6

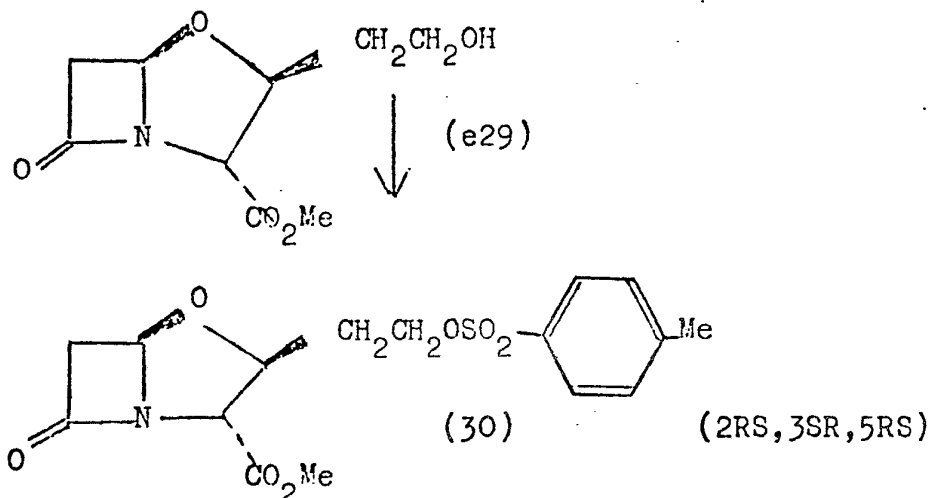


(a) Eine Lösung von 1,38 g des nach Beispiel 2 hergestellten Benzylesters (e27) in 40 ml Äthanol, das 470 mg (1 val) festes Natriumbicarbonat enthält, wird mit Wasser versetzt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Diese Lösung wird mit einer Atmosphäre Wasserstoff bei 20°C in Gegenwart von 1,0 g 10prozentigem Palladium auf Kohle hydriert. Das Gemisch wird mit Wasser verdünnt und durch Diatomeenerde filtriert. Das Äthanol wird unter vermindertem Druck abgedampft, die wässrige Lösung wird mit Äther gewaschen und gefriergetrocknet. Man erhält etwa 1 g des Natriumsalzes (e28) als Feststoff.

35 $\nu_{\max}$ (KBr-Scheibe): 1770 (β -Lactam), 1600 (CO_2), 1195, 1050 cm^{-1} .

(b) Die gleiche Verbindung (e28) erhält man durch Lösen des entsprechenden Methyl esters in wässrigem Tetrahydrofuran bei 20°C unter Verwendung von 1n Natronlauge zur Erhaltung des pH-Wertes bei 9,2 (Kontrolle durch pH-Stat) und Hydrolysieren während 1,5 Stunden. Die gewünschte Verbindung erhält man durch Ätherextraktion und Gefrier-trocknen der wässrigen Lösung nach Einstellen des
45 pH-Wertes auf 7,1.

Beispiel 7



0,137 g (0,64 mMol) der Hydroxyäthyl-Verbindung (e29) werden in 2 ml Methylenchlorid gelöst und mit einer Lösung

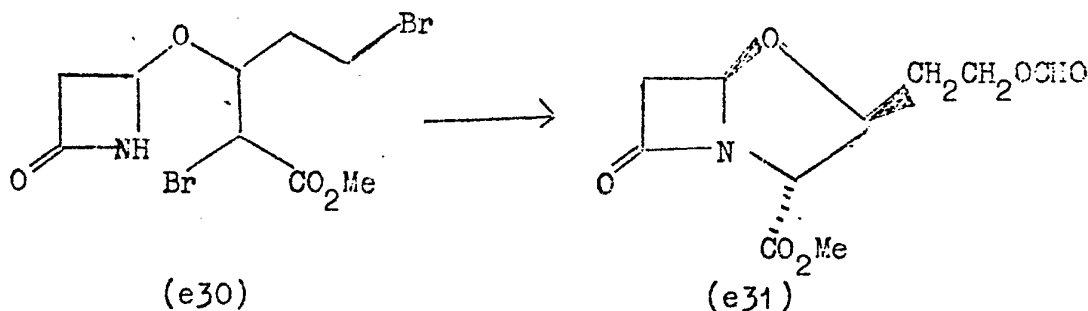
von 0,055 g Pyridin in 1 ml Methylenchlorid, dann mit 0,137 g p-Toluolsulfonylchlorid bei 0 bis 5°C versetzt. Nach 1

Stunde bei 0°C und 18 Stunden bei 20°C werden weitere 0,05 g Sulfonylchlorid und 0,055 g Pyridin zugegeben. Nach weiteren 6 Stunden wird das Gemisch mit Äthylacetat verdünnt, mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach der Chromatographie des Rückstands über Kieselgel mit Ligroin/Äthylacetat als Eluiermittel erhält man die gewünschte Verbindung (e30)

als klares farbloses gummiartiges Produkt. Ausbeute: 53%.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790, 1750, 1600, 1360, 1180, 1010 cm⁻¹;
 δ (CDCl₃): 2,17 (dt, 2H, CH₂), 2,51 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,86 (d, J = 17 Hz, 1H, C6-trans-H), 3,40 (dd, J = 17 und 3 Hz, 1H, C6-cis-H), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 4,1-4,7 (m, 4H, CH₂O + CH), 5,4 (d, J = 3 Hz, 1H, C5-H) und 7,49, 8,01 (dd, 4H, Ar-H).

Beispiel 8



0,3 g (0,84 mMol) des Azetidinons (e30) werden mit 0,264 g (1,9 mMol) Kaliumcarbonat und 0,114 g (1,68 mMol) Natriumbicarbonat in 6 ml trockenem Dimethylformamid versetzt. Nach 40 Stunden wird das Gemisch aufgearbeitet und chromatographiert. Man erhält das 2-Formylhydroxyäthylclavam (e31) als Gemisch der (2RS, 3SR, 5RS)- und (2RS, 3SR, 5SR)-Isomeren.

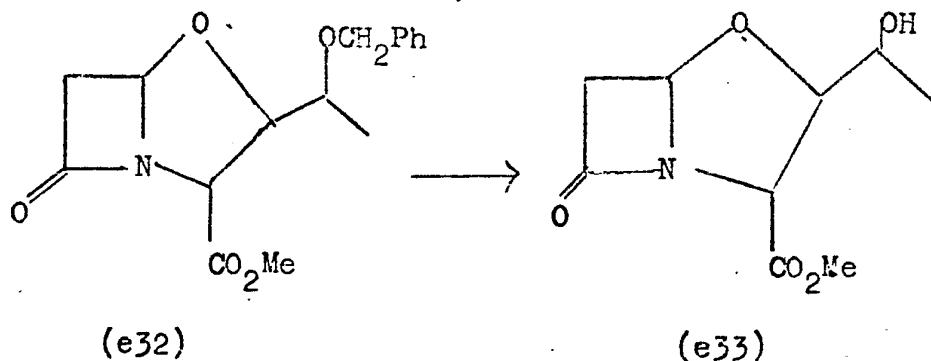
(2RS, 3SR, 5RS): $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790 (Azetidinon-C=O) und 1730-1740 (breit) cm⁻¹ (Ester- und Acyl-C=O);
 δ (CDCl₃): 1,95-2,35 (2H, m, CH₂CH), 2,93 (1H, d, J=17

Hz, 6 β -H), 3,42 (1H, dd, J=17 Hz, J' = 2,5 Hz, 6 α -H), 3,84 (3H, s, MeO₂C), 4,2-4,8 (4H, m, 2-H, 3-H und CH₂OCO), 5,40 (1H, d, J=2,5 Hz, 5-H), und 8,18 (1H, s, OCHO).

(2RS, 3SR, 5SR): $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790 (Azetidinon-C=O), 1740 (Ester-C=O) und 1725 cm⁻¹ (Formyl-C=O);
 δ (CDCl₃): 1,85-2,2 (2H, m, CH₂), 2,97 (1H, dd, J=6,5 Hz, 2-H), 4,36 (2H, dt, J=6,5 Hz, CH₂CH), 4,67 (1H, dt, J=6,5 Hz, J' = 6,5 Hz, 3-H), 5,40 (1H, d, J=2,5 Hz, J' = 1 Hz, 5-H), 8,17 (1H, s, OCHO).

Beispiel 9

3-(1-Hydroxyäthyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-methylester (2RS, 3RS, 5RS) und 2RS, 3RS, 5SR)

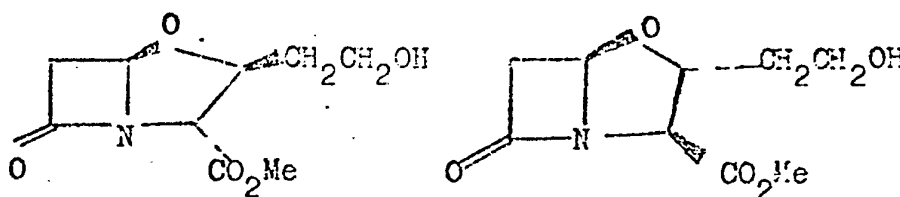


90 mg nach Beispiel 2 hergestellter 3-(1-Benzoyloxyäthyl)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-methylester und 9 mg 10prozentiges Palladium auf Kohle in 2 ml Äthanol werden unter einer Atmosphäre Wasserstoff bei Raumtemperatur 2 Stunden geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert und gut mit Äthylacetat gewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels aus den vereinigten Filtraten und dem Aufarbeiten erhält man 45 mg der gewünschten Verbindung als farbloses gummiartiges Produkt.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3370 (OH), 1785 (β -Lactam-C=O), 1740 (Ester-C=O) cm⁻¹.

δ (CDCl₃): 1,20 und 1,25 (beide d, J=17 Hz, 1H, 6-CHH), 3,40 (breites d, J=17 Hz, 1H, 6-CHH), 3,90 und 3,98 (beide s, 3H, CO₂-CH₃), 4,0-4,85 (Komplex, 3H, 2-CH, 3-CH, CHOH), 5,50 (d, J=2 Hz, 5-CH).

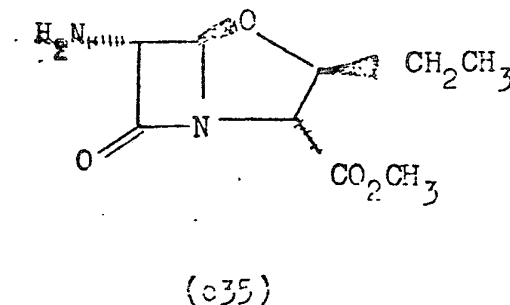
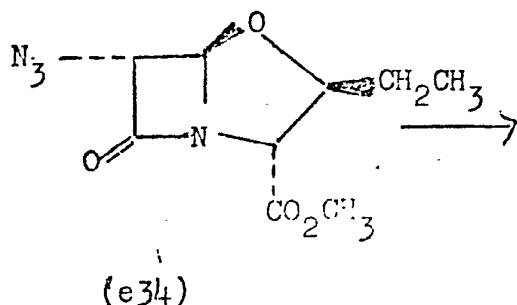
In entsprechender Weise werden die folgenden Verbindungen aus den entsprechenden Benzyläthern hergestellt,



(2RS, 3SR, 5RS) δ (CDCl₃): 1,95 breit (1H, OH, verschwindet mit D₂O), 2,10 (2H, dt, J=6,5 Hz, CH₂CH), 2,95 (1H, d, J=17 Hz, 6 β -H), 3,43 (1H, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,73-4,0 (5H, m, CH₂CH₂O und MeO₂C), 4,32 (1H, d, J=6,5 Hz, 2-H), 4,43-4,75 (1H, m, 3-H) und 5,39 (1H, d, J=3 Hz, 5-H); m/e 215 (M⁺).

(2RS, 3RS, 5SR) δ (CDCl₃): 1,92 (2H, dt, J=6,5 Hz, CH₂CH), 2,18 breit (1H, OH, verschwindet mit D₂O), 2,98 (1H, dd, J=17 Hz, J'=1 Hz, 6 β -H), 3,40 (1H, dd, J=17 Hz, J'=3 Hz, 6 α -H), 3,75-3,95 (6H, m, 2-H, CH₂CH₂O und MeO₂C), 4,5-4,8 (1H, m, 3-H) und 5,45 (1H, m, 5-H).

Beispiel 10



Eine Lösung von 0,019 g (0,079 mMol) 6-Azido-3-äthyl-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carbonsäure-methylester, hergestellt gemäss Beispiel 5, in 3 ml Methylendichlorid wird mit 0,022 ml (0,158 mMol) Triäthylamin in 1 ml Methylendichlorid versetzt und in einer Eis/Salzmischung auf -5 bis 0°C abgekühlt. Durch die gerührte Lösung wird 15 Minuten lang Schwefelwasserstoff geleitet, die Lösung wird weitere 15 Minuten gerührt, bevor sie eingedampft wird. Die Lösung wird mit Methylendichlorid versetzt und zweimal eingedampft.

$\nu_{\max}$ (CH₂Cl₂): 1781, 1740 cm⁻¹.

Die gewünschte Verbindung wird durch Phenoxyacetylierung charakterisiert: Das hergestellte rohe Amin wird in 3 ml 35 eiskühlem Methylendichlorid mit 0,019 ml (0,237 mMol) Pyridin in 1 ml Methylendichlorid und dann tropfenweise mit 0,0136 g (0,080 mMol) Phenoxyacetylchlorid in 1 ml Methylendichlorid versetzt. Die Lösung wird bei 0 bis 5°C 15 Minuten gerührt, dann mit einem Puffer, pH 7, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Nach der Chromatographie erhält man das gewünschte Phenoxyacetamidoderivat (2RS, 3SR, 5RS, 6RS) in 18prozentiger Gesamtausbeute.

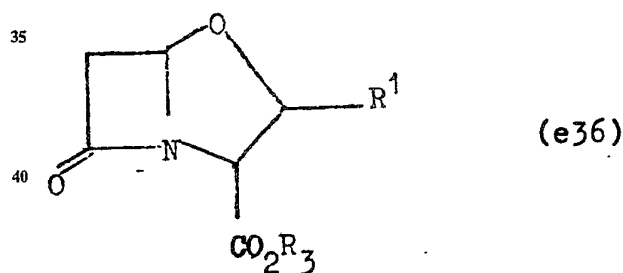
$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3380, 1792, 1747, 1690, 1598, 1512, 1490, 1210 cm⁻¹.

δ (CDCl₃): 0,99 (t, 3H, CH₂CH₃), 1,73 (dq, 2H, CH₂CH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 4,1-4,5 (m, 2H, C₂-H + C₃-H), 4,51 (s, 2H, CH₂CO), 4,99 (d, J=9 Hz, J'=NO, 1H, C₆-H), 5,26 (s, 1H, C₅-H), 6,8-7,4 (m, 6H, Ph + NH).

C₁₇H₂₀N₂O₆ m/e (M⁺): gefunden 348,13221; berechnet 348,13212.

Pharmakologische Versuche

- 30 Die Hemmwirkung gegen β -Lactamasen einiger erfindungsgemäss hergestellter Verbindungen der Formel (e36) wird gemäss der BE-PS 827 926 bestimmt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst.



Tabelle

% Hemmung der β -Lactamasen bei 40 μ g/ml oder Iso-Werte (μ g/ml in Klammern)

R ₁	R ₃	Stereochemie	Citrobac.	Ps. aerug.	Proteus C889	E. Coli JT4	Kleb. E70	Ps. dalgl.	Staph. Russell
CO ₂ CH ₂ Ph	CO ₂ CH ₂ Ph	(2R, 3R, 5R)	2	9	23	65	56	26	0
CH ₂ Br	CO ₂ CH ₃	(2RS, 3RS, 5RS)	(10,3) (4,34)	8 0	42 0	42 0	4 0	17 0	12 0
H	Na	(2RS, 5RS)	0	14	—	28	78	0	33
CH ₂ CH ₂ O Me-  -SO ₂	Me	(2RS, 3SR, 5RS)	5	11	—	33	0	11	4
CH ₂ CH ₂ OH	Me	(2RS, 3SR, 5RS)	2	10	29	15	14	0	10