



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 498/04

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



**PATENT**SCHRIFT A5

(11)

636 617

(21) Gesuchsnummer: 14292/76

(22) Anmeldungsdatum: 12.11.1976

(30) Priorität(en): 12.11.1975 GB 46759/75  
04.12.1975 GB 49891/75

(24) Patent erteilt: 15.06.1983

(45) Patentschrift  
veröffentlicht: 15.06.1983

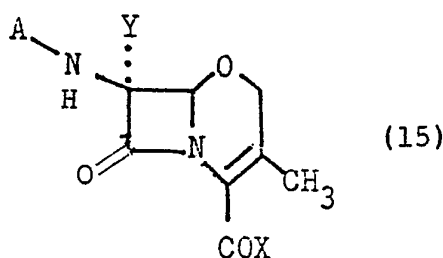
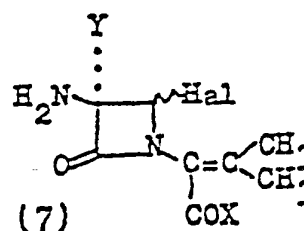
(73) Inhaber:  
Shionogi & Co., Ltd., Osaka (JP)

(72) Erfinder:  
Masayuki Narisada, Ibaraki-shi/Osaka Pref. (JP)  
Hiroshi Onoue, Osaka-shi/Osaka Pref. (JP)  
Teruji Tsuji, Takatsuki-shi/Osaka Pref. (JP)  
Yashuri Nishitani, Izumi-shi/Osaka Pref. (JP)  
Mitsuru Yoshioka, Toyonaka-shi/Osaka Pref. (JP)  
Yoshio Hamashima, Kyoto-shi/Kyoto Pref. (JP)  
Wataru Nagata, Nishinomiya-shi/Hyogo Pref. (JP)

(74) Vertreter:  
Bovard AG, Bern 25

**(54) Verfahren zur Herstellung von Cephalosporin-Analogenen.**

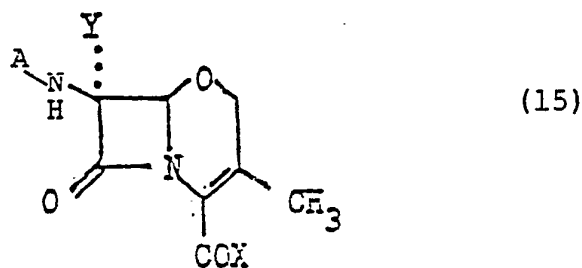
(57) Die Verbindungen der Formel (15), worin die Substituenten die in Anspruch genannte Bedeutung haben, werden in einem mehrstufigen Verfahren, ausgehend von der Verbindung der Formel (7) hergestellt. Analog jedoch mit einer zusätzlichen Verfahrensstufe sind entsprechende Verbindungen mit einer freien Aminogruppe erhältlich. Die erhaltenen Verbindungen sind antibakteriell wirksam, insbesondere gegenüber Gram-negativen Bakterien und sind deshalb geeignet zur Verwendung in Heilmitteln, in Konservierungsmitteln oder zur Desinfektion.



## PATENTANSPRÜCHE

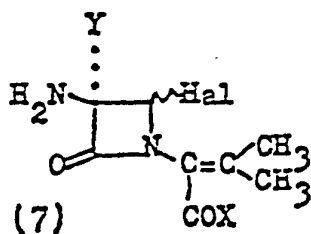
## 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

15



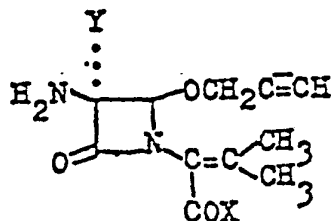
worin A Acyl, COX die freie Carbonsäuregruppe oder deren Salze, Amide, Imide, Hydrazide oder eine Ester- oder Thioestergruppe sein kann und Y = Wasserstoff oder Methoxy bedeutet, gekennzeichnet durch folgende Verfahrensstufen:

- Umsetzung der Verbindung der Formel (7)

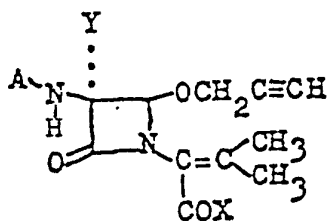


worin Hal Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel  $\text{HOCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  in Gegenwart eines Halogenidionenaufnahmemittels;

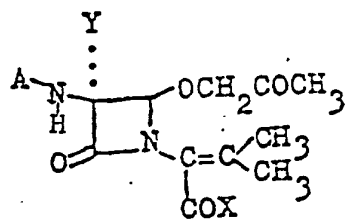
- Einführen der Acyl Gruppe A in die Verbindung der Formel (8)



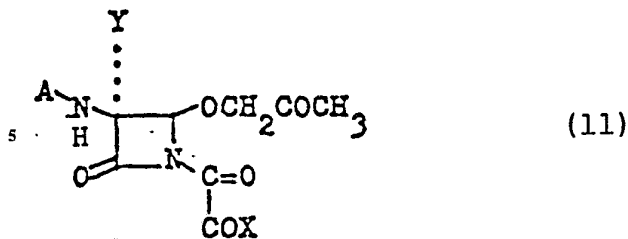
- Hydratisierung der Verbindung der Formel (9)



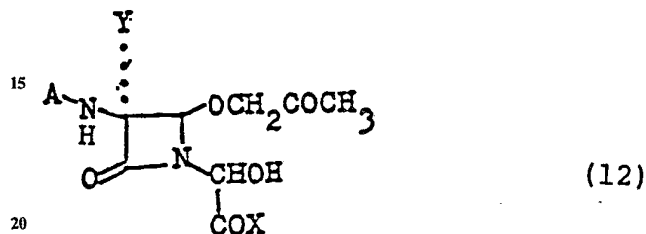
- oxidative Spaltung der Verbindung der Formel



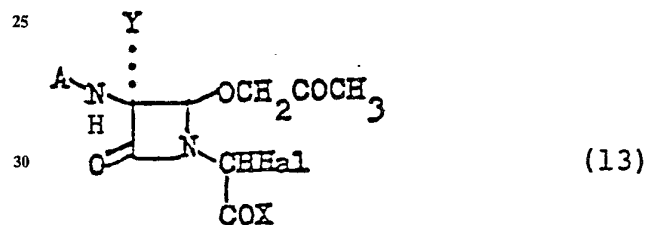
- Reduktion der Verbindung der Formel (11)



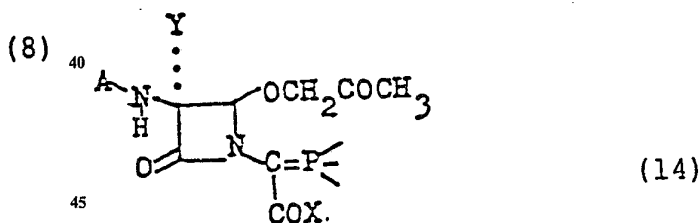
- Halogenierung der Verbindung der Formel (12)



- Ylid-Bildung mit einer Verbindung der Formel (13)



- Intramolekulare Kondensation des Phosphoranylidens der Formel (14)



und dass gegebenenfalls eine erhaltene freie Carbonsäure in ein pharmazeutisch annehmbares Salz übergeführt wird.

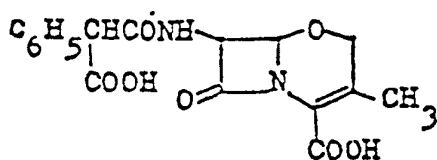
- 2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Gruppe X Acyloxymethylester, Phenacyl-ester, Benzaloximester, N,N-Dimethylaminoäthylester, Alkalimetallsalze und Erdalkalimetallsalze bildet.

- 3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass X Benzhydryloxy, p-Nitrobenzyloxy, p-Methoxybenzyloxy, 2,2,2-Trichloräthoxy oder Alkalimetall-oxo ist.

- 4. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung worin Y Methoxy ist.

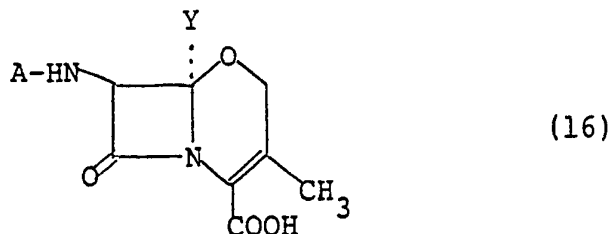
- 5. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung worin A Phenylacetyl, D-Mandeloyl,  $\alpha$ -Phenylmalonyl, D- $\alpha$ -(3-Methylsulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-carbonamido- $\alpha$ -phenylacetyl oder 2-Thienylacetyl, Y Wasserstoff ist, COX die freie Carbonsäuregruppe oder deren pharmazeutisch annehmbare Salze oder eine Estergruppe bedeutet.

- 6. Verfahren gemäss Anspruch 5 zur Herstellung einer Verbindung der Formel



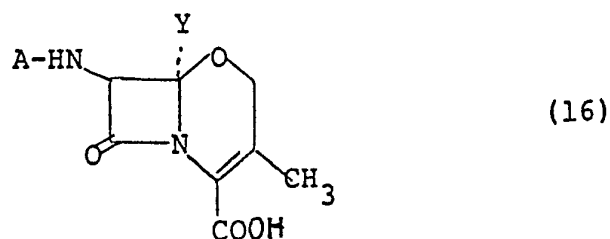
oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters derselben.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (16)



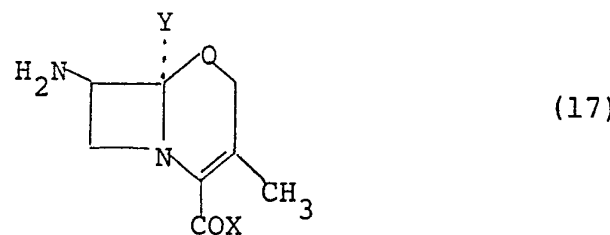
dadurch gekennzeichnet, dass man einen Ester oder Tioester der Formel (15) herstellt und diesen anschliessend verseift.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (16)



dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amid, Azid oder Hydrazid der Formel (15) herstellt und dieses anschliessend hydrolysiert.

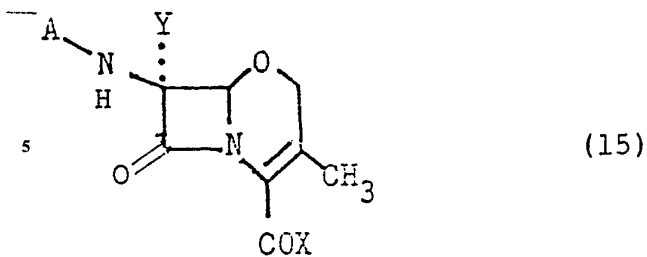
9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (17)



worin COX die untenstehende Bedeutung hat, dadurch gekennzeichnet, dass man gemäss Anspruch 1 eine Verbindung der Formel 15, worin COX eine Estergruppe bedeutet, herstellt und anschliessend die Acylgruppe A abspaltet.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 15, worin A eine Acylgruppe und COX eine Estergruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man gemäss Anspruch 9 eine Verbindung der Formel (17) herstellt und in diese eine andere Acylgruppe A einführt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Analogen des Cephalosporins der Formel 15



10 worin A eine Acylgruppe, deren COX eine Carbonsäuregruppe oder deren Salze, Amide, Imide, Azide oder Hydrazide oder eine Ester- oder Tioestergruppe oder eine Metall-oxycarbonylgruppe und Y Wasserstoff oder Methoxy bedeutet. Es werden auch die entsprechenden Ester hergestellt, deren 7-Aminogruppe umsubstituiert ist.

15 Die erfindungsgemäss erzeugten Verbindungen können mittels der im weiteren angeführten Umsetzungen oder durch Anpassung geeigneter Variationen innerhalb der angeführten individuellen Reaktionen erzeugt werden.

20 Sogenannte Oxadethiacephalosporine und Oxadethiapienicilline wurden durch Christensen und Mitarb. (Journal of the American Chemical Society, Bd 96, 7582 (1975)) und durch Wolfe und Mitarb. (Canadian Journal of Chemistry, Bd 52, 3996 (1974)) und in Patentschriften genannter Autoren beschrieben.

25 Die Acylgruppen für A in Formel (15) umfassen z.B. Alkoxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl oder Aryloxycarbonyl, organische Acyle wie Alkanoyl, Cycloalkanoyl, Aralkanoyl, Aroyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder Alkylphosphonyl.

30 Diese Gruppen können, falls möglich, durch ein Heteroatom in ihrer Struktur unterbrochen sein oder sie können ungesättigt oder substituiert sein, beispielsweise durch Halogen, z.B. Fluor, Chlor oder Brom, eine Stickstoff-Funktion, z.B. Amino, Hydrazino, Azido, Alkylamino, Arylamino, Acylamino, Alkylidenamino, Acylimino, Imino oder Nitro,

35 Sauerstoff-Funktion, z.B. Hydroxy, Alkoxy, Aralkoxy, Aryloxy, Acyloxy oder Oxo, Schwefel-Funktion, z.B. Mercapto, Alkylthio, Aralkylthio, Arylthio, Acylthio, Thiooxo, Sulfo, Sulfonyl, Sulfinyl, Alkoxysulfonyl oder Aryloxysulfinyl, eine Kohlenstoff-Funktion, z.B. Alkyl, Alkenyl, Alkaryl,

40 Aryl, Carboxy, Carbalkoxy, Carbamoyl, Alkanoyl, Aroyl, Aminoalkyl, Aralkanoyl oder Cyano, oder Phosphor-Funktion, z.B. Phosphoyl oder Phosphorsäurerest. A und B können zusammen eine Diacylgruppe einer polybasischen Säure bilden, z.B. Phthalyl, Pyridin-2,3-dicarbonyl, Maleoyl oder Succinoyl.

45 Repräsentative Acylgruppen für A in obiger Formel I umfassen die folgenden Gruppen:

- 1) ein C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkanoyl,
- 2) ein C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-Halogenalkanoyl,
- 3) Azidoacetyl,
- 4) Cyanoacetyl,
- 5) Acylgruppen der Formel

55 Ar-CQQ'-CO-

worin Q und Q' jedes für Wasserstoff oder Methyl steht und Ar Phenyl, Dihydrophenyl oder eine monocyclische heterocyclische aromatische Gruppe mit 1-4 Heteroatomen ist und die durch eine inerte Gruppe, z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl oder Alkoxy, Chlor, Brom, Jod, Fluor, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Aminomethyl oder Nitro substituiert sein kann;

60 6) Acylgruppen der Formel

Ar-G-CQQ'-CO-

65 worin G Sauerstoff oder Schwefel ist und Ar, Q und Q' die obige Bedeutung haben;

7) Acylgruppen der Formel

## Ar-CHT-CO-

worin Ar die obige Bedeutung hat und T steht für i) Amino, Ammonio, durch übliche Aminoschutzgruppen geschütztes Amino, beispielsweise Benzyloxycarbonyl, C<sub>2</sub>C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl, Cyclopentylloxycarbonyl, Cyclohexylloxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Cyclopropylmethoxycarbonyl, Methansulfonyläthoxycarbonyl, Triphenylmethyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, Guanidylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Ureido-carbonyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>5</sub>-Alkanoyl, Pyroncarbonyl, Thiopyridoncarbonyl, Pyridoncarbonyl, Homo- oder Heterocyclisches monocyclisches aromatisches Acyl, gegebenenfalls substituiert durch Hydroxy, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkanoyloxy, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Aminoalkyl oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>3</sub>-Hydroxyalkyl, oder Amino geschützt in Form von Phthalimido oder Enamino, abgeleitet aus Acetoacetaten, Acetylaceton oder Acetoacetamid; ii) Hydroxy oder C<sub>1</sub>- bis C<sub>7</sub>-Acyloxy, iii) Carboxy oder C<sub>2</sub>- bis C<sub>7</sub>-Alkoxy-carbonyl, Indanyloxycarbonyl, Phenoxy-carbonyl, oder iv) Azido, Cyano, Carbamoyl, Alkoxy-sulfonyl, Sulfo, Aminosulfonyl oder Alkoxy-sulfonyl, oder HT vereinigt stellt Hydroxyimino der Alkoxyimino dar;

8) C<sub>3</sub>- bis C<sub>5</sub>-2-Sydnon-3-alkanoyl;

9) (2- oder 4-Pyridon-1-yl)-acetyl;

10) 5-Aminoadipoyl, 5-Aminodipoyl geschützt am Amino durch C<sub>1</sub>- bis C<sub>10</sub>-Alkanoyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>5</sub>-Chloralkanoyl oder C<sub>2</sub>- bis C<sub>10</sub>-Alkoxy-carbonyl, oder 5-Aminoadipoyl geschützt am Carboxy durch Benzhydryl, 2,2,2-Trichloräthyl, Trialkylsilyl, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkyl, Nitrobenzyl oder Methoxybenzyl; und 11) Acylgruppen der Formel

## L-O-CO-

worin L eine leicht abspaltbare gegebenenfalls substituierte C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Kohlenwasserstoffgruppe ist, z.B. 2,2,2-Trichloräthyl, Isobornyl, tertiärer Butyl, 1-Methylcyclohexyl, 2-Alkoxy-tertiäres-Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzyl oder p-Met hoxybenzyl.

In der Gruppe COX kann X bis zu 20 C-Atome enthalten und kann eine Sauerstoff-Funktion sein, wie beispielsweise C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Alkoxy, z.B. Methoxy, Aethoxy oder t-Butoxy, C<sub>7</sub>- bis C<sub>20</sub>-Aralkoxy, z.B. Benzyloxy, Methoxybenzyloxy, Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy oder Trityloxy, mono- oder dicyclisches Aryloxy, z.B. Phenoxy, oder Naphthylloxy, oder Organometalloxy z.B. Trimethylstannyloxy oder Trimethylsilyloxy, oder Metalloxy von Gruppen I, II oder III im Periodischen System, z.B. Natriumoxy, Kaliumoxy, oder Magnesiumdioxy, oder X kann auch Schwefel-Funktionen sein, wie jene gebildet durch Thiolester, Stickstoff-Funktionen, wie jene gebildet durch Amide, Hydrazide, Azide. Diese Gruppen können falls möglich durch ein Heteroatom im Skelett unterbrochen oder sie können ungesättigt oder durch einen Substituenten substituiert sein, wie beispielsweise durch einen oben angeführten, z.B. der Stickstoff-, Sauerstoff-, Schwefel-, Kohlenstoff- oder Phosphor-Funktionen oder Halogen. Die Gruppen X können weiter folgende Gruppen bilden: C<sub>1</sub>- bis C<sub>5</sub>-Halogenalkylester, C<sub>2</sub>- bis C<sub>10</sub>-Acylalkylester, C<sub>2</sub>- bis C<sub>8</sub>-Alkoxyalkyl- oder Aminoalkylester, C<sub>2</sub>- bis C<sub>8</sub>-Acyloxyalkylester, C<sub>3</sub>- bis C<sub>8</sub>-Carbalkoxyalkylester, Phenylester, C<sub>7</sub>- bis C<sub>20</sub>-Aralkylester, Ester mit C<sub>2</sub>- bis C<sub>10</sub>-Oxim, C<sub>1</sub>- bis C<sub>5</sub>-N-Alkoxyamid, Imid mit Saccharin, Imid mit Phthalimid, N,N'-Diisobutylhydrazid, Metallsalze, C<sub>1</sub>- bis C<sub>6</sub>-Alkylaminsalze, Dicyclohexylaminsalze oder Analoge derselben mit 2-15 C-Atomen, oder äquivalente Gruppen in der Wirkung zu diesen Gruppen, und die oben angeführt wurden, wobei spezifizierte Anzahlen von Kohlenstoffatomen auch für Gruppen X gelten.

Antibakteriell bevorzugte Gruppen X umfassen jene,

welche Acyloxymethylester, Phenacylester, Benzaldoxim-ester, den N,N-Dimethylaminoäthylester, Alkalimetallsalze, Erdalkalimetallsalze und andere Gruppen, die äquivalent in der Wirkung zu diesen Gruppen sind, zu bilden vermögen.

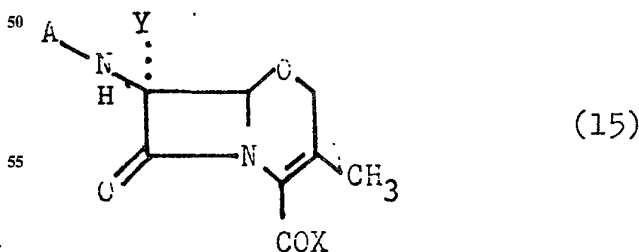
5 Bevorzugte Gruppen X umfassen Benzhydryloxy, p-Nitrobenzyloxy, p-Methoxybenzyloxy, 2,2,2-Trichloräthoxy und Alkalimetallloxy.

Es hat sich gezeigt, dass die erfindungsgemäss erzeugten Verbindungen der Formeln (15), (16) und (17) sehr wirksame 10 antibakterielle Substanzen gegen zahlreiche Bakterien und den entsprechenden 1-Thia- oder den natürlichen Cephalosporinen in ihrer Wirkung überlegen sind. Diese erfindungsgemäss erzeugten Verbindungen können als Bakterizide zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen bei Menschen 15 oder Tieren oder zur Verhinderung des Zerfalls von verderblichen Nahrungsmitteln nützlich sein. Für Menschen können die Verbindungen mit einer Dosis von 0,1-5 g/Tag/Mensch verabreicht werden. Die Verabreichung kann oral oder parenteral vorgenommen werden und zwar in Form jedes 20 üblichen pharmazeutischen Formulierungstyps, wie im Gemisch mit geeigneten Trägern usw.

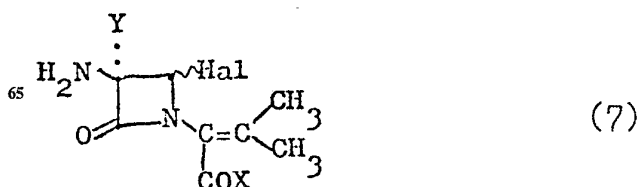
Das neue Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formeln (15) und (16) ist im folgenden Schema I veranschaulicht. Es soll bemerkt werden, dass die Folge der einzelnen 25 Reaktionen vorteilhafterweise und falls möglich geändert werden kann.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass die Einführung einer Propargyloxygruppe in 2-Stellung des Azetidinringes unter Bildung der Verbindung 8 des Reaktionsschemas 30 hauptsächlich zum 2,3-Cis-Isomer, im Verhältnis von bis zu etwa 2:1 oder mehr, führt, im Gegensatz zu Fällen, wo die 3-Aminogruppe acyliert ist, und wobei die Reaktion ausschliesslich oder hauptsächlich das Isomer mit der 2,3-trans-Konfiguration gibt und so zu einem unwirksamen Endprodukt 16, das ein 6 $\beta$ -Wasserstoff aufweist, führt. Im vorliegenden Verfahren geht die Einführung der Propargyloxygruppe der Acylierung der Aminogruppe vor, im Falle die 35 Acylierungsstufe vorgesehen ist. Unter den Verfahren für die Einführung einer Propargyloxygruppe in 2-Stellung des Azetidinringes unter Bildung einer Verbindung der Formel 8 des Reaktionsschemas ist ferner jenes Verfahren unter Verwendung von Zinnchlorid überlegen gegenüber jenem unter Verwendung von Silber-tetrafluorborat, und zwar vom Standpunkte höherer Ausbeuten oder verbesserter Mengenverhältnisse des gewünschten Isomers und einer kostensparenden 45 Produktion.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (15)



60 worin A, B, X und Y die genannte Bedeutung haben. Dieses Verfahren geht von einer Verbindung der Formel (7) aus

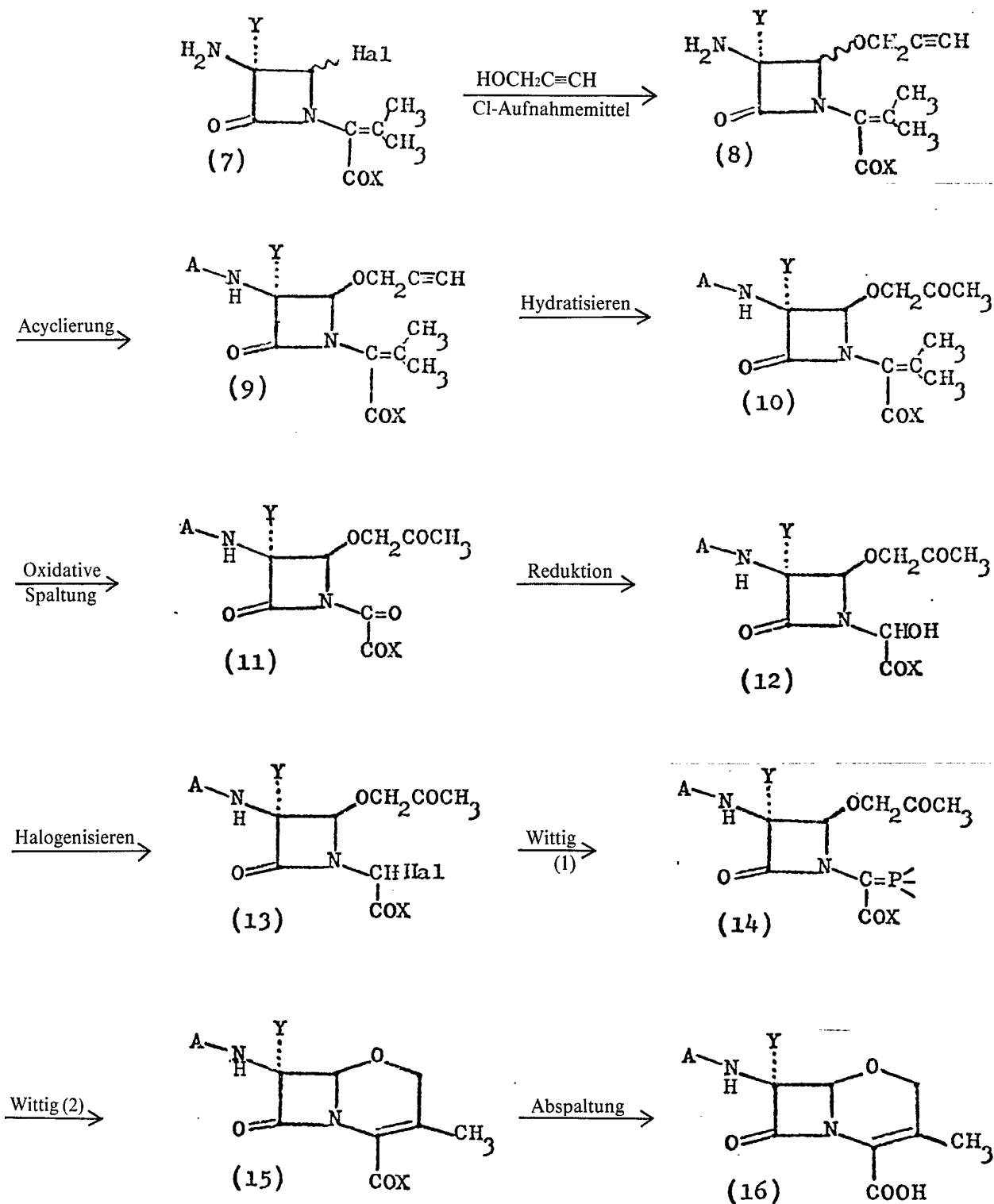


worin Hal Halogen ist und X und Y die obige Bedeutung haben, umwandelt in die gewünschte Verbindung mittels einer Reihe von Stufen, wie sie im genannten Reaktionsschema I angeführt sind.

Das vorliegende Verfahren aus Verbindungen 8 bis 10 ist in mancher Hinsicht analog zu der Methode von Neyler und Mitarb. der Beecham Group (Jornal of Chemical Society, 1973, 57); das vorliegende Verfahren zur Herstellung von Verbindungen 10 bis 15 ist gleichfalls etwas analog zu Verfahren, die in der britischen Patentanmeldung Nr. 39614/75

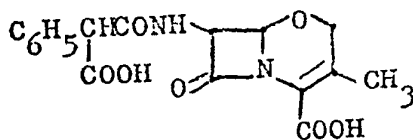
durch die vorliegenden Anmelder offenbart wurde und das vorliegende Verfahren aus Verbindungen 12 bis 15 ist etwas analog zur Methode von Neyler und Mitarb. der Beecham Group (Journal of Chemical Society, 1972, 229), und dies vorausgesetzt, dass sich die oben angeführten Referenzen auf die 1-Thia- statt auf die 1-Oxacephalosporine beziehen. Die Stufe des vorliegenden Verfahrens aus Verbindungen 15-16 ist auf dem Gebiete der vorliegenden Erfindung ein übliches Verfahren und betrifft hier nur Verbindungen (15) worin X verschieden von OH ist.

Schema 1



Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung von Cephalosporinen, die analog sind zu jenen der obigen Formel 1, worin A Phenylacetyl, D-Mandeloyl,  $\alpha$ -Phenylmalonyl, D- $\alpha$ -(3-Methansulfonyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carb-amido- $\alpha$ -phenylacetyl oder 2-Thienylacetamido; B Wasserstoff, X Hydroxy und Y Wasserstoff ist, sowie der pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester dieser Verbindungen, und zwar vom oben genannten Typus von Salzen und Estern.

Unter diesen genannten Cephalosporin-Analogen ist die Verbindung der folgenden Formel



in Form der freien Säure, der pharmazeutisch annehmbaren Salze und Ester, insbesondere der Diphenylmethylester, besonders antibakteriell.

Die oben angeführte spezifische Verbindung 7 $\beta$ -( $\alpha$ -Carboxyphenylacetamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure zeigt bei Versuchen in vitro eine kräftige antibakterielle Wirksamkeit gegenüber gram-negativen Bakterien, auch bei höherer Impfmateriale grösser als  $10^8$  und insbesondere gegenüber auf zahlreiche Penicilline und Cephalosporine resistente Stämme von *Escherichia coli*. Deren bemerkenswerter Charakter wird auch sichtbar durch dessen starke Wirksamkeit gegenüber Enterobakterien, welche fast sämtliche Penicilline und Cephalosporine bei einer Konzentration von 100  $\mu$ /ml inaktiv sind.

Die oben angeführte spezifische Verbindung kann präpariert werden durch Acylieren von 7-Amino-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure oder deren Ester mit einem reaktiven Derivat von  $\alpha$ -Phenylmalonsäure, worauf falls erforderlich die Schutzgruppen abgespalten und die Verbindung gemäss üblichen Methoden gereinigt wird.

Die Verbindung der Formel (15), worin die Acylgruppe Phenylacetyl ist, ist der entsprechenden 1-Thia-Verbindung, d.h. der 7-Phenylacetamidodeacetoxycephalosporansäure überlegen, insbesondere in ihrer übersteigenden Stärke gegenüber typische gram-negative Bakterien.

Wie oben angeführt, können die erfindungsgemäss erzeugten Verbindungen zum Vorbeugen oder zur Hemmung des Wachstums von Bakterien bei Menschen und Tieren verwendet werden. Auch können diese Substanzen zur Hemmung des Zerfalls eines leicht verderblichen Materials oder für die Desinfektion einer Substanz, eines Gegenstandes oder einer Gebäudestruktur Verwendung finden.

Im folgenden wird in Form eines Beispiels die Herstellung von Verbindungen der Formeln (15) und (16) gemäss dem oben angeführten Reaktionsschema beschrieben. In diesem Beispiel steht für A-NH-Phenylacetamido, für X Diphenylmethoxy und für Y Wasserstoff. In den NMR-Daten sind die Hz-Werte in Klammer Kupplungskonstanten.

#### Beispiel

Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ - und 2 $\alpha$ -chlor-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (7)

Zu einer Lösung von 13,48 g (20 mMol) an rohem Toluol-p-sulfonat-Salz von Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -methylthio-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat in 100 ml Methylenchlorid wurden 19,4 ml einer Lösung von 1,34 Mol/Liter Chlor in Kohlenstofftetrachlorid, (36 mMol) bei  $-78^\circ\text{C}$  zugefügt. Das Gemisch wurde dann bei  $-78^\circ\text{C}$  während 20 min und hernach bei  $0^\circ\text{C}$  während 20 min gerührt und unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde

dann dreimal in einem Gemisch von Äther und Petroleum-äther zerrieben und abgedampft und man erhielt 13,45 g des Toluol-p-Sulfonatsalzes von Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ - und 2 $\alpha$ -chlor-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat als gelben Schaum.

Das Produkt wurde mit einer wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat behandelt und mit Dichlormethan extrahiert und man erhielt 9,50 g an rohem Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ - und 2 $\alpha$ -chlor-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (7) als gelbbraunen schweren Sirup. Aus dessen NMR-Spektrum wurde das Verhältnis von 2 $\beta$ - und 2 $\alpha$ -Chlor-Isomeren auf etwa 4:1 geschätzt. Die Separierung von 2,50 g, das ist eines Teiles des rohen Produktes durch Chromatographie über 100 g 10% Wasser enthaltendem Silicagel liefert aus der Fraktion eluiert mit einem Gemisch von Benzol und Äthylacetat (3:1) 120 mg eines 1:1-Gemisches von 2 $\alpha$ - und 2 $\beta$ -Chlor-Isomeren und 480 mg an reinem 2 $\beta$ -Chlor-Isomer. 2 $\alpha$ -Chlor-Isomer:

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,98s3H, 2,25s3H, 2,83br-s2H, 4,33d(1,2Hz)1H, 5,47d(1,2Hz)1H, 6,90s1H, 7,30s10H (geschätzt aus NMR des Gemisches) 2 $\beta$ -Chlor-Isomer:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3425, 3370, 1787, 1730  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,98s3H, 2,25s3H, 2,80br-s2H, 4,50d(4,0Hz)1H, 5,87d(4,0Hz)1H, 6,90s1H, 7,30s10H.

25 Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ - und 2 $\alpha$ -(2-propynyloxy)-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (8).

(1) Zu einer Lösung von 0,95 g an rohem Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ - und 2 $\alpha$ -chlor-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (7) in einem Gemisch von 3 ml Propargylalkohol und 2 ml Tetrahydrofuran wurden 0,79 g (4 mMol) Silber-tetrafluorborat zugefügt und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 50 ml Benzol verdünnt, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und mit einem Gemisch von 10 ml einer 5%igen wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 5 ml gesättigter Sole gerührt. Das Gemisch wurde dann durch eine Schicht von Celite filtriert und das Filtrat wurde abgetrennt. Die Benzolschicht wurde hernach über Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck eingengt und man erhielt ein braunes schweres Öl, das nach Reinigung durch Chromatographie über 50 g 10% Wasser enthaltendem Silicagel, 134 mg eines 2 $\alpha$ -Propynyloxy-Derivates und 134 mg eines 2 $\beta$ -Propynyloxy-Derivates, aus Fraktionen eluiert mit einem Gemisch von Benzol und Äthylacetat (1:1), ergibt.

2 $\alpha$ -Propynyloxy-Isomer:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3400, 3320, 2115, 1767, 1723  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,83br-s2H, 1,98s3H, 2,22s3H, 2,33t(2,5Hz)1H, 4,07d(2,5Hz)2H, ca. 4,07d1H, 4,93d(1,0Hz)1H, 6,90s1H, 7,32s10H.

50 2 $\beta$ -Propynyloxy-Isomer:

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3410, 3320, 2115, 1767, 1720  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,77br-s2H, 2,00s3H, 2,23s3H, 2,27t(2,5Hz)1H, 4,12d(2,5Hz)2H, 4,23d(4,0Hz)1H, 5,27d(4Hz)1H, 6,90s1H, 7,32s10H.

(2) Zu einer Lösung von 0,95 g an rohem Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ - und 2 $\alpha$ -chlor-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (7) in 5 ml Propargylalkohol wurden 818 mg (6 mMol) geschmolzenes Zinkchlorid zugefügt und das Gemisch wurde während 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wurde dann mit 50 ml Benzol verdünnt, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, mit 30 ml 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung geschüttelt und dann kräftig gerührt. Das Gemisch wurde dann durch eine Schicht von Celite, zwecks Entfernen der sich abgeschiedenen Feststoffe, filtriert und das Filtrat wurde abgetrennt. Die Benzolschicht wurde dann über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft, worauf ein braunes Schweröl zurückblieb. Durch Reinigung des Rückstandes mittels Chromato-

graphie über 50 g 10% Wasser enthaltendem Silicagel erhält man 107 mg des Ausgangsmaterials, 106 mg 2 $\alpha$ -Propynyloxy-Isomer und 213 mg 2 $\beta$ -Propynyloxy-Isomer und zwar aus der Fraktion eluiert mit einem Gemisch von Benzol und Äthylacetat (1:1).

(3) Die obige Reaktion (1) und (2) kann unter Verwendung von Natriumjodid, Stannochlorid und Silber-Perchlorat, statt von Zinkchlorid und Silber-tetrafluorborat durchgeführt werden.

Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -(2-propynyloxy)-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (9).

Zu einer Lösung von 2,039 g (5,04 mMol) Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -(2-propynyloxy)-3 $\beta$ -amino-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (8) in 15 ml Methylenchlorid wurden 1,00 ml (7,56 mMol) Phenylacetylchlorid und 0,61 ml (7,56 mMol) Pyridin unter Rühren bei 0°C zugefügt. Das Rühren wurde bei 0°C während 30 min fortgesetzt, das Gemisch wurde dann mit Eiswasser vermennt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridschicht wurde mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Nach Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie über 100 g Silicagel, das 10% Wasser enthält, und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (3:1) als Eluierungsmittel ergeben sich 2,242 g (85,1%) oben angeführten Produktes (9) als hellgelber Schaum.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3425, 1680, 1510, 3310, 2115, 1773, 1720  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,98s3H, 2,25s3H, 2,23t(2,5Hz), 3,58s2H, 3,95d(2,5Hz)2H, 5,32–5,52m2H, 6,50d(10Hz)1H, 7,00s1H, 7,35–7,40m 15H.

Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (10).

Zu einer Lösung von 2,236 g (4,28 mMol) Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -(2-propynyloxy)-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (9) in 20 ml Methanol wurden 2 ml Wasser zugegeben. Zu dieser Lösung wurden dann 0,8 ml einer gesättigten Lösung von Mercurisulfat in 10%iger Schwefelsäure zugesetzt und das Gemisch wurde während 30 min bei Rückfluss behandelt. Danach wurde das Reaktionsgemisch gekühlt, mit Äthylacetat verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die Äthylacetatschicht wurde dann über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie über 100 g Silicagel, das 10% Wasser enthält, und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (12:1) als Eluierungsmittel ergeben sich 1,547 g (66,9%) des oben angeführten Produktes (10) als hellgelber Schaum.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3425, 1676, 1510, 1774, 1736 (Schulter), 1720  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,83s3H, 1,97s3H, 2,23s3H, 3,60s2H, 3,60+3,97q(8Hz)2H, 5,03d(4Hz)1H, 5,27dd(4,8Hz)1H, 6,50d(8Hz)1H, 6,93s1H, 7,30+7,33m 15H.

Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]-glyoxalat (11).

Zu einer Lösung von 2,342 g (4,33 mMol) Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -isopropylidenacetat (10) in 40 ml Methylenchlorid wurde ozonisierter Sauerstoff während 25 min bei –78°C eingeleitet. Der Überschuss an Ozon wurde dann mit Stickstoffgas ausgetrieben und das Gemisch wurde mit 3 ml Dimethylsulfid vermennt und während 30 min bei –78°C und während 30 min bei Zimmertemperatur gerührt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde hernach mit drei Tropfen Essigsäure versetzt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft, und man erhielt 2,312 g des oben angeführten Produktes (11) als hellgelber Schaum.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 1680, 1507, 1822, 1733, 1707  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,87s3H, 3,55s2H, 5,30–5,57m2H,

6,85d(8Hz)1H, 4,22s2H, 6,93s1H, 7,22+7,30m 15H.

Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]-glycolat (12).

Zu einer Lösung von 2,312 g Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]-glyoxalat (11) in einem Gemisch von 10 ml Methylenchlorid und 10 ml Eisessigsäure wurden 2,50 g aktiviertes Zinkpulver unter Rühren zugefügt und das Gemisch wurde dann während 3 h bei Zimmertemperatur gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wurde hernach durch eine Schicht von Celite filtriert, welche Schicht dann mit Methylenchlorid gewaschen wurde. Das erhaltene Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft, und man erhielt 2,136 g des oben genannten Produktes (12) als hellgelben Schaum, und zwar als ein Gemisch von Epimeren in  $\alpha$ -Stellung.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3425, 1675, 1505, 3350, 1785, 1740  $\text{cm}^{-1}$ .

Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -chloracetat (13).

Zu einer Lösung von 2,136 g Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]-glycolat (12) in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 0,90 ml Thionylchlorid und 0,33 ml Pyridin unter Rühren bei 0°C zugesetzt. Nach Rühren während 1 h bei 0°C wurde das Gemisch in Eiswasser geschüttet und mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft und man erhielt 2,251 g an rohem, oben angeführten Produkt (13) als braunen Schaum eines Gemisches von Epimeren in  $\alpha$ -Stellung.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3430, 1680, 1510, 1795, 1752, 1740 (Schulter)  $\text{cm}^{-1}$ .

Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -triphenylphosphoranylideneacetat (14).

Zu einer Lösung von 2,251 g Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -chloracetat (13) in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurden 1,50 g Triphenylphosphin zugesetzt und das Gemisch wurde während 4 h unter Stickstoff bei Rückfluss behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eiswasser geschüttet, mit 20 ml 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung vermennt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die sich gebildete organische Schicht wurde dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Die Reinigung des Rückstandes durch Chromatographie über 100 g Silicagel, das 10% Wasser enthält, und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (1:2) als Eluierungsmittel ergeben 2,328 g an oben angeführtem Produkt (14) in Form eines gelben Schaumes.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3433, 1675, 1507, 1770, 1735, 1628  $\text{cm}^{-1}$ .

Diphenylmethyl-1-oxadethia-3-methyl-7-phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat (15)

Eine Lösung von 2,328 g von Diphenylmethyl- $\alpha$ -[2 $\beta$ -acetonxyloxy-3 $\beta$ -phenylacetamido-4-oxoazetidin-1-yl]- $\alpha$ -triphenylphosphoranylideneacetat (14) in 30 ml wasserfreiem Dioxan wurde während 65 h unter Stickstoff bei Rückfluss behandelt und dann unter vermindertem Druck, zwecks Entfernung des Dioxans, abgedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie über 150 g Silicagel, das 10% Wasser enthält, und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (1:1) als Entwicklungslösungsmittel gereinigt und man erhielt 1,103 g (74,7%) des oben genannten Produktes (15). Nach Kristallisieren dieses Produktes aus Äther erhält man reine farblose Kristalle an Verbindung (15) mit F = 106–107°C.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3428, 1679, 1510, 1792, 1721  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,93s3H, 3,63s2H, 4,03s2H, 4,95d(4Hz)1H, 5,68dd(4,9Hz)1H, 6,67d(9Hz)1H, 6,92s1H, 7,33+7,38m15H.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -62,7 $\pm$ 1,9° (c=0,533, CHCl<sub>3</sub>). UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  267,5 nm ( $\epsilon$ =7760).

1-Oxadethia-3-methyl-7-phenylacetamido-3-cephem-4-carbonsäure (16).

Zu einer Lösung von 66 mg Diphenylmethyl-1-oxadethia-3-methyl-7-phenylacetamido-3-cephem-4-carboxylat (15) in 3 ml Methylenchlorid wurden 0,2 ml Anisol und 0,2 ml Trifluoressigsäure unter Rühren bei 0°C zugefügt und das Rühren des Gemisches wurde bei 0°C während 2 h fortgesetzt. Dieses Reaktionsgemisch wurde dann unter vermindertem Druck bis zur Trockene eingeengt und der Rückstand wurde in wässriger 5%iger Natriumbicarbonatlösung gelöst und mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde dann mit 2N Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Danach wurde die organische Schicht mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck abgedampft. Durch Kristallisieren des Rückstandes aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Petroleumäther ergeben sich 30 mg des genannten Produktes (16) als farblose Kristalle und mit F = 180–182°C (Zers.). IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3404, 1778, 1650, 1536 cm<sup>-1</sup>.

Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (17).

Zu einer Lösung von 600 mg (1,243 mMol) Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-phenylacetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (15) in 15 ml Methylenchlorid wurden 518 mg (2,486 mMol) Phosphorpentachlorid und 0,181 ml (2,486 mMol) Pyridin bei -20°C zugesetzt und das Gemisch wurde während 30 min bei -20°C und dann bei Zimmertemperatur während 45 min gerührt. Die so erhaltene Lösung wurde dann mit 10 ml Methanol versetzt, während 30 min gerührt, mit Wasser verdünnt und während 30 min bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter vermindertem Druck eingeengt, mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung in Gegenwart von Eis neutralisiert und mit Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt, und man erhielt schliesslich einen hellgelben Schaum. Nach Reinigung des Schaumes durch Chromatographie über 50 g 10% Wasser enthaltendem Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Äthylacetat und Benzol (2:1) als Eluierungsmittel gelangt man zu 367 mg des oben angeführten Produktes (17) als farblosen Schaum.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 3350, 1787, 1720 cm<sup>-1</sup>.

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,75s2H, 2,02s3H, 4,33s2H, 4,48d(4Hz)1H, 5,00d(4Hz)1H, 6,97s1H, 7,40m10H.

Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-N-tert.-butoxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycinamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (18).

Zu einer Lösung von 150 mg (0,412 mMol) Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (17) in einem Gemisch von 8 ml Tetrahydrofuran und 4 ml Aceton wurden 155 mg (1,5 $\times$ 0,412 mMol) N-tert.-Butoxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycin und 152 mg (1,5 $\times$ 0,412 mMol) N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin zugefügt und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 14 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser, dann mit Chlorwasserstoffsäure, mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und schliesslich mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft und man erhält einen hellgelben Schaum. Nach Reinigung des Schaums durch Chromatographie über 30 g 10% Wasser enthaltendem Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (2:1) ergeben sich 248 mg des oben angeführten Produktes (18).

8

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3430, 1695, 1510, 1800, 1720 cm<sup>-1</sup>.

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,43s9H, 1,98s3H, 4,18s2H, 5,00d(4Hz)1H, 5,27d(7Hz)1H, 5,65q(4,8Hz)1H, 5,67d(7Hz)1H, 6,77d'(8Hz)1H, +7,4 aromatisches H.

5 Trifluoracetat von 1-Oxadethia-7-D- $\alpha$ -phenylglycinamido-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure (19).

Zu einer Lösung von 246 mg Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-N-tert.-butoxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycinamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (18) in 1,5 ml Methylenchlorid wurden 0,7 ml Anisol und 1,5 ml Trifluoressigsäure zugegeben und das Gemisch wurde bei 0°C während 80 min und dann während 40 min bei Zimmertemperatur gerührt und unter reduziertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde mit einem Gemisch von Äther und Petroleumäther behandelt und man erhält 180 mg oben genannten Produktes (19) in Form eines hellgelben Pulvers; bei Bestimmung des Schmelzpunktes findet eine Zersetzung bei 135°C statt.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3410, 1775, 1675, 1527 cm<sup>-1</sup>.

NMR:  $\delta^{\text{DMSO}-d_6}$  1,97s3H, 4,33s2H, 5,10d(3,8Hz)1H, 5,32s1H, 7,53s5H.

UV:  $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}_2\text{O}}$  255 nm (=7080).

Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-D-mandelamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (20).

Zu einer Lösung von 71,6 (0,196 mMol) Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (17) in 8 ml Äthylacetat wurden nacheinander eine Lösung von 100 mg Natriumhydrogensulfid in 4 ml Wasser und dann 52,5 mg (1,5 $\times$ 0,196 mMol) Mandelsäure-0-carboxyanhydrid unter kräftigem Rühren bei 0°C zugesetzt. Das Rühren wurde während 1 h bei Zimmertemperatur fortgesetzt und das Gemisch wurde mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das so erhaltene hellgelbe Pulver wurde durch Chromatographie über 20 g 10%iges Wasser enthaltendem Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (1:1) gereinigt und man erhält 80,4 mg an oben angeführtem Produkt (20).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3425, 1695, 1510, 1797, 1727 cm<sup>-1</sup>.

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,97s3H, 3,92br-s1H, 4,20s2H, 5,00d(4Hz)1H, 5,13s1H, 5,63q(4,9Hz)1H, 6,98s1H, bis 7,4 aromatisches H.

1-Oxadethia-7-D-mandelamino-3-methyl-3-cephem-4-carbonsäure (21).

Zu einer Lösung von 78,4 mg Diphenylmethyl-1-oxadethia-7-D-mandelamino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylat (20) in 2 ml Methylenchlorid wurden 0,3 ml Anisol und 0,3 ml Trifluoressigsäure bei 0°C zugesetzt und das Gemisch wurde bei 0°C während 30 min gerührt und dann unter vermindertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde in einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung gelöst und mit Äther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde dann mit Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die Extraktlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene abgedampft. Der Rückstand wurde dann in einem Gemisch von Äther und Petroleumäther zerrieben und man erhält 25 mg des oben genannten Produktes (21) in Form eines hellgelben Pulvers mit F von etwa 120 bis etwa 135°C.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$  3400, 1781, 1712, 1673, 1524 cm<sup>-1</sup>.

Verbindungen (17) und (19).

60 Auf ähnliche Weise wie oben bei Herstellungen von (8) bis (16) beschrieben wurden die Verbindungen (17) und (19) mit einem geeigneten Schutz z.B. mit N-tertiärem Butoxycarbonyl und O-Formylgruppen in den Acylgruppierungen prä-

65 7-[D-2-(3-Methylsulfonyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)-carbonamido-2-phenylacetamido]-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (22).



Zu einer Lösung von 63,5 g von Trifluoracetat von 7-(D-2-Phenylglycinamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (19) in einem Gemisch von 0,8 ml Tetrahydrofuran und 0,2 ml Wasser wurden 40 µl Triäthylamin zugesetzt. Das gerührte Gemisch wurde dann bei 0°C mit 83 mg 3-Methylsulfonyl-2-oxoimidazolidin-carbonsäure und 40 µl Triäthylamin versetzt. Wobei die genannte Carbonsäure zuerst mit 0,6 µl Mol Phosgen in CCl<sub>4</sub> aktiviert wird. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 15 min wurde das Gemisch mit 2N-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Wasser und Äthylacetat vermischt. Die sich gebildete Äthylacetatschicht wurde dann mit Wasser gewaschen und mit wässriger Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit 2N-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und mit Äthylacetat extrahiert. Die sich gebildete Äthylacetatschicht wurde dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und, zwecks Entfernung des Äthylacetats, abgedampft. Nach Zerreiben des Rückstandes in Äther ergeben sich 23 mg der oben genannten Verbindung (22) in Form eines hellgelben Pulvers und mit F von etwa 150–170°C.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3325, 1787, 1730, 1678, 1527, 1168 cm<sup>-1</sup>.

Diphenylmethyl-7-(2-thienylacetamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (23).

Zu einer Lösung von 85,5 mg (0,235 mMol) Diphenylmethyl-7-amino-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (17) in 3 ml Methylenchlorid bei 0°C wurden 56,5 mg (0,353 mMol) 2-Thienylacetylchlorid und 19 µl (0,353 mMol) Pyridin zugegeben und das Gemisch wurde mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck, zwecks Entfernen von Äthylacetat eingeengt. Nach Reinigen des Rückstandes durch Chromatographie über 20 g 10% Wasser enthaltendes Silicagel und unter Verwendung eines Gemisches von Benzol und Äthylacetat (2:1) als Eluierungslösungsmittel ergeben sich 111,9 mg der oben genannten Verbindung (23) als hellgelben Schaum.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 1792, 1722, 1680, 1505 cm<sup>-1</sup>.

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,95s3H, 3,83s2H, 4,13s2H, 4,97d(4Hz)1H, 5,67dd(4,9Hz)1H, 6,62d(9Hz)1H, 6,98s1H, 6,9–7,3m13H.

7-(2-Thienylacetamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (24).

Zu einer Lösung von 110 mg Diphenylmethyl-7-(2-thienylacetamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (23) in 3 ml Methylenchlorid bei 0°C wurden 0,3 ml Anisol und 0,3 ml Trifluoressigsäure zugesetzt und das Gemisch wurde bei 0°C während 30 min gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck bis zur Trockene abgedampft und in einem Gemisch von Methylenchlorid, Äther und Petroleumäther zerrieben; man erhält 51,5 mg der oben angeführten Verbindung (24) als hellgelbes Pulver mit F = 180–185°C (unter Zers.).

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  3320, 1775, 1720, 1655, 1550 cm<sup>-1</sup>.

Diphenylmethyl-7β-(α-diphenylmethoxycarbonyl-α-phenylacetamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (25).

Zu einer Lösung von 85,6 mg (0,235 mMol) Diphenylmethyl-7-amino-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat in einem Gemisch von 6 ml Tetrahydrofuran und 3 ml Aceton wurden 245 mg (0,705 mMol) des Monobenzhydrylestere der α-Phenylmalonsäure und 174 mg (0,705 mMol) N-Äthoxycarbonyl-2-äthoxy-1,2-dihydrochinolin zugesetzt und das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur während 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Äthylacetat verdünnt, mit Wasser gewaschen, mit Chlorwasserstoffsäure, wässriger Natriumbicarbonatlösung und dann mit Wasser verdünnt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt und man erhielt schliesslich 241 mg eines schweren Sirups. Nach Reinigung des Sirups durch Chromatographie über 30 g Silicagel, welches 10% Wasser enthielt, unter Verwendung eines Gemisches von Äthylacetat und Benzol (1:4) als Eluierungsmittel und nach Zerreiben in einem Gemisch von Äther und Petroleumäther gelangt man schliesslich zu 102,6 mg (63%) der oben genannten Verbindung (25) als farbloser Schaum.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  3420, 3350, 1797, 1725, 1680, 1516 cm<sup>-1</sup>.

NMR:  $\delta^{\text{CDCl}_3}$  1,93s3H, 4,10s2H, 4,68s2H, 4,90d(4Hz)1H, 5,60q(4;10Hz)1H, 6,85s2H, ca. 7,25m.

7β-(α-Phenylmalonamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carbonsäure (26).

Zu einer Lösung von 100 mg Diphenylmethyl-7β-(α-diphenylmethoxycarbonyl-α-phenylacetamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat (25) in 3 ml Methylenchlorid wurden 0,2 ml Anisol und 0,2 ml Trifluoressigsäure bei 0°C zugegeben und das Gemisch wurde bei 0°C während 2 h gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand wurde in einem Gemisch von Äther und Petroleumäther behandelt und man erhielt 46 mg (89%) der oben genannten Verbindung (26) als fast farbloses Pulver mit F = 115–120°C.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$  ca. 3400–2300, 1770, 1720, 1630, 1525 cm<sup>-1</sup>.

Natrium-7β-(α-phenylmalonamido)-3-methyl-1-oxadethia-3-cephem-4-carboxylat.

Das oben erhaltene Produkt (26) wurde in einer wässrigen Lösung von 0,001 N Natriumbicarbonat gelöst und mit Wasser verdünnt; es ergibt sich eine Lösung des Natriumsalzes genannter Verbindung, die sich für antibakterielle Versuche in vitro auf Mueller-Hinton-Agarplatten eignet. Es zeigte sich eine starke antibakterielle Wirksamkeit auch gegenüber gram-negativen Bakterien, einschliesslich Pseudomonas-Stämme, die gegenüber üblicherweise erhältlichen Penicillinen und Cephalosporinen resistente Eigenschaften zeigen.