



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 487/04
A 61 K 31/40

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

646 171

⑳① Gesuchsnummer: 620/81

⑦③ Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

⑳② Anmeldungsdatum: 30.01.1981

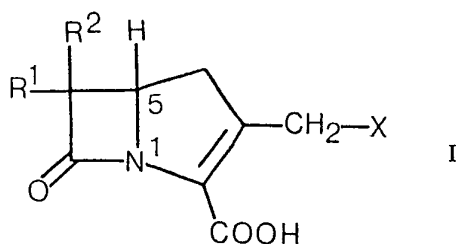
⑳④ Patent erteilt: 15.11.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.11.1984

⑦② Erfinder:
Götschi, Erwin, Dr., Reinach BL

⑤④ **Bicyclische Verbindungen.**

⑤⑦ Bicyclische Verbindungen der allgemeinen Formel

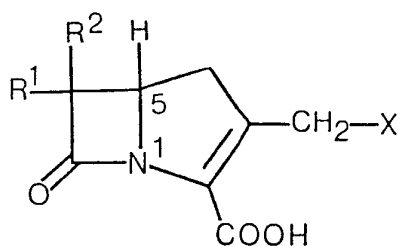


worin R¹ und R² Wasserstoff, den Acylrest einer organischen Säure mit 1-7 C-Atomen, einen unsubstituierten oder substituierten C₁₋₈-Alkyl-, C₃₋₈-Cycloalkyl-, C₂₋₆-Alkenyl- oder heterocyclischen Rest, eine Carboxyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, C₁₋₃-Alkylcarbamoyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-carbamoylgruppe und X den über ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom gebundenen Rest einer organischen Verbindung darstellen, deren leicht hydrolysierbare Ester und Salze sowie Hydrate dieser Verbindungen.

Die Verbindungen eignen sich zur Behandlung bzw. Prophylaxe von Infektionskrankheiten.

PATENTANSPRÜCHE

1. Bicyclische Verbindungen der allgemeinen Formel

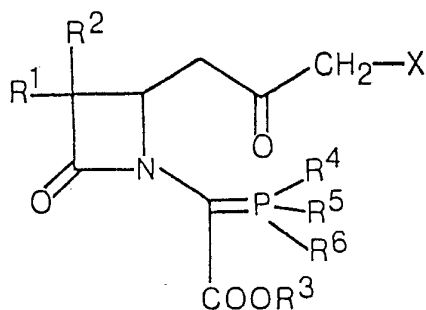


worin R^1 und R^2 Wasserstoff, den Acylrest einer organischen Säure mit 1–7 C-Atomen, einen unsubstituierten oder substituierten C_{1-8} -Alkyl-, C_{3-8} -Cycloalkyl-, C_{2-6} -Alkenyl- oder heterocyclischen Rest, eine Carboxyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, C_{1-3} -Alkylcarbamoyl- oder eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-carbamoylgruppe und X den über ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom gebundenen Rest einer organischen Verbindung darstellen, deren leicht hydrolysierbare Ester und Salze sowie Hydrate dieser Verbindungen.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 Wasserstoff und R^2 Wasserstoff, Ethyl-, 1-Hydroxyethyl oder 2-Hydroxy-2-propyl ist.

3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass X Acetoxy, tert.-Butylthio, Phenylthio, Ethoxycarbonylmethylthio, 4-(1-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidinyl)-thio oder 3-(2-Methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazinyl)-thio ist.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



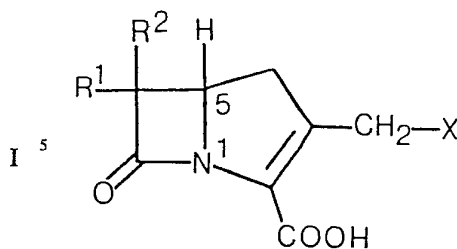
worin R^1 , R^2 und X wie in Anspruch 1 definiert sind, R^3 der Rest eines leicht hydrolysierbaren Esters ist und R^4 , R^5 und R^6 C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder p-Methoxyphenyl darstellen, cyclisiert, gegebenenfalls den Rest R^3 abspaltet und das Reaktionsprodukt in Form des leicht hydrolysierbaren Esters, der freien Säure, deren Salzen oder von Hydraten dieser Verbindungen isoliert.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 , R^5 und R^6 je einen Phenylrest darstellen.

6. Zur Behandlung oder Prophylaxe von Infektionskrankheiten geeignete pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1–3.

Die vorliegende Erfindung betrifft bicyclische Verbindungen der allgemeinen Formel

2



worin R^1 und R^2 Wasserstoff, den Acylrest einer organischen Säure mit 1–7 C-Atomen, einen unsubstituierten oder substituierten C_{1-8} -Alkyl-, C_{3-8} -Cycloalkyl-, C_{2-6} -Alkenyl- oder heterocyclischen Rest, eine Carboxyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, C_{1-3} -Alkylcarbamoyl- oder eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-carbamoylgruppe und X den über ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom gebundenen Rest einer organischen Verbindung darstellen, deren leicht hydrolysierbare Ester und Salze sowie Hydrate dieser Verbindungen. Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der vorstehend definierten Verbindungen und pharmazeutische Präparate auf der Basis dieser Verbindungen.

Acylreste organischer Säuren mit 1–8 C-Atomen leiten sich vorzugsweise von aliphatischen und aromatischen Carbonsäuren ab, wie von Essigsäure und Benzoesäure.

C_{1-8} -Alkylreste können gerad- oder verzweigt-kettig sein. Substituierte C_{1-8} -Alkylreste können folgende Reste tragen: Phenyl oder Naphthyl, die substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, 1,2-Epoxy-, Methoxy-, Acetoxy-, Alkoxy-carbonyl-, Dialkylamino- oder Acetylaminogruppen; 3–10gliedrige, mono- oder bicyclische, gesättigte, ungesättigte oder aromatische heterocyclische Systeme, die 1–4 Heteroatome (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel) enthalten können und die substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Methyl-, Ethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Acetoxy-, Alkoxy-carbonyl-, Dialkylamino-, Acetylamin-, Oxo- oder Thioxogruppen; Fluor, Chlor, Brom, Jod oder -CN; einen Rest $-S(O)_n-R'$ mit $n=0, 1$ oder 2 und $R'=C_{1-3}$ -Alkyl oder Phenyl; einen Rest $-CO-R'$ mit $R'=Hydroxy, C_{1-6}$ -Alkoxy, C_{1-3} -Alkyl, Phenyl, 3–7gliedriger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1–4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel), Phenyl-, Benzyl-, Amino, C_{1-3} -Alkylamino oder Di- C_{1-3} -alkylamino; einen Aminorest $-NR'R''$, wobei R' und R'' Wasserstoff, C_{1-3} -Alkyl oder Acyl einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure (vorzugsweise Acetyl) darstellen; einen Oxim- oder Oximetherrest $=N-OR$ ($R=H$ oder C_{1-4} -Alkyl) in syn- oder anti-Stellung; oder einen Rest $-OR'$ mit $R'=Wasserstoff, C_{1-6}$ -Alkyl, Acylrest einer organischen Säure mit 1–8 C-Atomen, $-SO_3H, -CO-NH-R''$ ($R''=C_{1-6}$ -Alkyl, Phenyl), $-CH_2-OCO-R'''$ ($R'''=C_{1-4}$ -Alkyl), C_{3-7} -Cycloalkyl, ggf. substituiertes Phenyl oder 3–7gliedriger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1–4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel).

Ein C_{3-8} -Cycloalkylrest kann durch Hydroxy oder durch C_{1-8} -Acyloxygruppen substituiert sein.

Als Substituenten von C_{2-6} -Alkenylresten (mit einer Doppelbindung) kommen in Frage: C_{1-4} -Alkyl, Phenyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, Halogen, 3–7gliedrige gesättigte, ungesättigte oder aromatische Heterocyclen mit 1–4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel), C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkoxy-carbonyl, Amino, C_{1-3} -Alkylamino, Di- C_{1-3} -alkylamino, Cyano oder C_{1-3} -Alkanoyl.

Bei unsubstituierten oder substituierten heterocyclischen Systemen handelt es sich um 3–7gliedrige gesättigte, ungesättigte oder aromatische Systeme mit 1–4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel), die als Substituenten 1–3 der fol-

genden Gruppen tragen können: C₁₋₃-Alkyl, Hydroxy, C₁₋₃-Acyloxy, C₁₋₃-Alkoxy, Acetylamo, C₁₋₃-Alkylthio, Halogen, Amino, C₁₋₃-Alkylamino, Di-C₁₋₃-alkylamino, Oxo, Thioxo, Carboxyl oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl.

Beispiele für R¹/R²-Substituenten sind: Ethyl, Isopropyl, p-Brombenzyl, 3-Indolylmethyl, 3-Chlorpropyl, Mesylmethyl, 2-(Methoxycarbonyl)-ethyl, 2-Cyanoethyl, Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxy-2-propyl, 1-Hydroxycyclohexyl, α-Hydroxybenzyl, 3-Methoxypropyl, Acetoxymethyl, 1-Sulfoxyethyl, 3-Carbamoyloxypropyl, 1-(Pivaloyloxymethoxy)-ethyl, Phenoxymethyl, 1-Cyclopropyl-1-hydroxyethyl, α-Pyridyl, Acetyl, 1-(Acetylamo)-ethyl, 3-Cyano-2-propenyl, 5-(Ethoxycarbonyl)-4-pentenyl.

Als über ein Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatom gebundene Reste organischer Verbindungen (X) kommen insbesondere die Gruppen -S(O)_n-Y und -O-CO-Z in Betracht. In diesen Resten bedeuten n 0 oder 1; Y einen ggf. durch einen oder mehrere Reste R substituierten, gerad- oder verzweigt-kettigen C₁₋₈-Alkylrest, wobei R Phenyl oder Naphthyl (die substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor- oder Bromatome, C₁₋₃-Alkyl-, Amino, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkylthio-, C₁₋₃-Alkanoyl-, Carboxyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppen), Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, einen Oxim- oder Oximetherrest = N-OR' (R' = H oder C₁₋₃-Alkyl) in syn- oder anti-Stellung, ein 3-10gliedriges, mono- oder bicyclisches, gesättigtes, ungesättigtes oder aromatisches heterocyclisches System mit 1-5 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel; das substituiert sein kann durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor- oder Bromatome, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₄-Alkylthio-, C₁₋₃-Alkanoyl-, Carboxyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Oxo- oder Thioxogruppen), einen C₃₋₆-Cycloalkylrest, einen Rest -S(O)_n-R' (mit n = 0, 1 oder 2 und R' = Phenyl oder C₁₋₃-Alkyl), einen Rest -CO-R' [mit R' = Hydroxy, C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₃-Alkyl, Phenyl, 3-7gliedriger gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel), Phenyl, Benzyl, oder ein Aminorest-NR''R''', wobei R'' und R''' Wasserstoff, C₁₋₃-Alkyl oder den Acylrest einer aliphatischen oder aromatischen C₁₋₇-Carbonsäure darstellen], einen Rest OR' [R' = Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Acylrest einer organischen Säure mit 1-4 C-Atomen, -CO-NR'' (R'' = Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl), -OCH₂OCOR'' (R'' = C₁₋₄-Alkyl), Phenyl, C₃₋₆-Cycloalkyl oder ein 3-7gliedriger, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel)], einen Amino- Amido- oder Amidinorest darstellen; einen C₃₋₇-Cycloalkylrest, der durch Oxo, Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Amino, C₁₋₄-Alkylamino, Di-C₁₋₃-Alkylamino, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl oder einen Acylrest einer aliphatischen oder aromatischen C₁₋₇-Carbonsäure substituiert sein kann; einen Alkenylrest (mit 1 oder 2 Doppelbindungen), der durch C₁₋₃-Alkyl, Phenyl, einen 3-7gliedrigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel), Cyano, Carboxyl, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl, einen Aminocarbonyl- oder einen Acylaminorest substituiert sein kann; einen Cyanorest; Phenyl oder Naphthyl (die substituiert sein können durch ein oder mehrere Fluor-, Chlor- oder Bromatome, C₁₋₃-Alkyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-C₁₋₃-Alkylamino-, C₁₋₃-Alkanoylamino-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Acyloxygruppen) oder einen 4-10gliedrigen, mono- oder Heterocyclus mit 1-4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel), der substituiert sein kann durch Fluor, Chlor oder Brom, eine Oxo-, Thioxo-, Thio- oder Imino-gruppe oder einen C₁₋₅-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylthio-, Hydroxy-,

Alkalimetalloxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₇-Alkanoyloxy-, Phenyl-oxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-C₁₋₃-alkylamino-, C₁₋₃-Alkanoylamino-, Carboxyl-, C₁₋₇-Alkanoyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Phenoxycarbonyl-, Pivaloyloxymethoxycarbonyl-, Carbamoyl-, C₁₋₃-Alkylcarbamoyl- oder Di-C₁₋₃-alkylcarbamoylrest; Z einen ggf. durch Hydroxy, C₁₋₃-Alkoxy, Amino, C₁₋₂-Alkylamino, Di-C₁₋₃-alkylamino, C₁₋₇-Acyloxy, Phenyl, Mercapto oder C₁₋₃-Alkylthio substituierten C₁₋₃-Alkylrest, einen C₂₋₆-Alkenylrest, oder einen ggf. substituierten Phenyl- oder 3-7gliedrigen, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen heterocyclischen Rest mit 1-4 Heteroatomen (Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel).

Beispiele für Reste X sind: tert.-Butylthio, Phenylthio, 2-(Ethoxycarbonyl)-ethylthio, Thiocyanato, 2-Aminoethylthio, 2-(Acetylamo)-ethylthio, 2-(Acetylamo)-vinylthio, 2-(Acetylamo)-vinylsulfinyl, 5-(1-Methyltetrazolyl)-thio, 2-(1-Methyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,3,4-triazinyl)-thio, 3-(2-Methyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazinyl)-thio, 4-(1-Ethyl-2-oxo-1,2-dihydropyrimidinyl)-thio, 5-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl)-thio, Acetoxy.

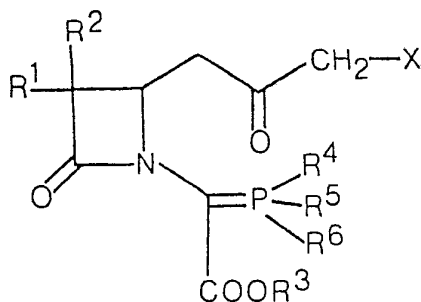
Als leicht hydrolysierbare Ester der Verbindungen der Formel I sind solche Ester zu verstehen, die insbesondere unter physiologischen Bedingungen gespalten werden. Beispiele solcher Ester sind die niederen Alkanoyloxyalkylester, z.B. der Acetoxymethyl-, Pivaloyloxymethyl-, 1-Acetoxyethyl- und 1-Pivaloyloxyethylester; die niederen Alkoxy-carbonyloxyalkylester, z.B. der Methoxycarbonyloxy-methyl-, 1-Ethoxycarbonyloxyethyl- und 1-Isopropoxycarbonyloxyethyl-ester; die Lactonylester, z.B. der Phthalidyl- und Thiophthalidylester; die niederen Alkoxy-methylester, z.B. der Methoxymethylester; und die niederen Alkanoylamidomethylester, z.B. der Acetamidomethylester, sowie Benzyl- und Cyanomethylester.

Beispiele von Salzen der Verbindungen der Formel I sind Alkalimetallsalze, wie das Natrium- und Kaliumsalz; das Ammoniumsalz; Erdalkalimetallsalze, wie das Calciumsalz; Salze mit organischen Basen, wie Salze mit Aminen, z.B. Salze mit N-Ethyl-piperidin, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzylethyldiamin, Alkylaminen oder Dialkylaminen, sowie Salze mit Aminosäuren, wie z.B. Salze mit Arginin oder Lysin. Die Salze können Mono-, Di- oder Trisalze sein. Die Salzbildung kann ausser an der Carboxylgruppe in 2-Stellung auch an einer zur Salzbildung fähigen Gruppe eines Substituenten erfolgen.

Die Verbindungen der Formel I können ferner Additionsalze mit organischen oder anorganischen Säuren bilden. Beispiele solcher Salze sind Hydrohalogenide, beispielsweise Hydrochloride, Hydrobromide, Hydrojodide, sowie andere Mineralsäuresalze, z.B. Sulfate, Nitrate, Phosphate und dgl., Alkyl- und Mono-arylsulfonate, wie Ethansulfonate, Toluolsulfonate, Benzolsulfonate und dgl. und Salze mit anderen organischen Säuren, wie Acetate, Tartrate, Maleate, Citrate, Benzoate, Salicylate, Ascorbate und dgl.

Die Verbindungen der Formel I (einschliesslich Salzen und Estern) können schliesslich hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften eines zunächst wasserfreien Produktes auftreten.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 und X wie oben definiert sind, R^4 , R^5 und R^6 C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder *p*-Methoxyphenyl darstellen, cyclisiert, gegebenenfalls den Rest R^3 abspaltet und das Reaktionsprodukt in Form des leicht hydrolysierbaren Esters der freien Säure, deren Salzen oder von Hydraten dieser Verbindungen isoliert. Anschließend wird, gewünschtenfalls, der erhaltene Ester umgeestert, durch Abspaltung des Restes R^3 in die freie Säure übergeführt, eine erhaltene Säure in ein Salz und/oder ein Hydrat übergeführt oder gewünschtenfalls eine Verbindung I, in der X einen Rest $-S-Y$ darstellt zu einer Verbindung I, in der X den Rest $-SO-Y$ darstellt, oxydiert.

Die Cyclisation einer Verbindung I kann in an sich bekannter Weise, vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Ethylacetat, Benzol, Toluol, Xylol, bei Temperaturen zwischen ca. 50 °C und 150 °C, durchgeführt werden.

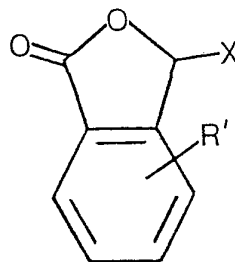
Durch Abspaltung des Restes R^3 aus der Estergruppe in an sich bekannter Weise werden die entsprechenden freien Säuren bzw. deren Salze der Formel I erhalten. Unter einem leicht abspaltbaren Rest R^3 sind Gruppen zu verstehen, die eine Esterspaltung unter milden Bedingungen, insbesondere reduktiv (z.B. hydrogenolytisch) oder hydrolytisch (z.B. enzymatisch), erlauben. Beispiele für geeignete Reste R^3 sind Benzyl (wobei der Phenylring durch Halogen, Nitro, Alkoxy oder Acyloxy substituiert sein kann), vorzugsweise *o*- und *p*-Nitrobenzyl oder *p*-Methoxybenzyl, Benzhydryl, 2,2,2-Trichlorethyl, 2-Bromethyl, 2-Jodethyl, 2-Trimethylsilylethyl. Als Reste R^3 kommen auch Reste von unter physiologischen Bedingungen spaltbaren Estern in Frage, wie sie bereits auf Seite 6 erwähnt wurden.

Die Überführung von Verbindungen I oder deren Salzen in leicht hydrolysierbare Ester kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, z.B. durch Umsetzung mit einem reaktiven Veresterungsreagens, wie z.B. einer Verbindung $X-CH_2-O-CO-R$ oder

4

II

5



10 worin X Brom, Jod oder eine andere Abgangsgruppe, R ein gerad- oder verzweigt-kettiger C_{1-4} -Alkylrest und R' Wasserstoff oder ein beliebiger Substituent sein können.

Eine Umesterung erfolgt zweckmäßigerweise über die freie Säure.

15 Die Oxydation einer Verbindung I mit einem Rest $X = -S-Y$ zu einer Verbindung I mit einem Rest $X = -SO-Y$ kann in an sich bekannter Weise durch Behandlung mit geeigneten Oxydationsmitteln in äquimolaren Mengen, z.B. mit organischen Persäuren, wie 3-Chlorperbenzoesäure, mit anorganischen Oxydationsmitteln, wie Natriumperiodat oder Wasserstoffperoxid, in einem aprotischen Lösungsmittel, in wässriger oder wässrig-alkoholischer Lösung erfolgen.

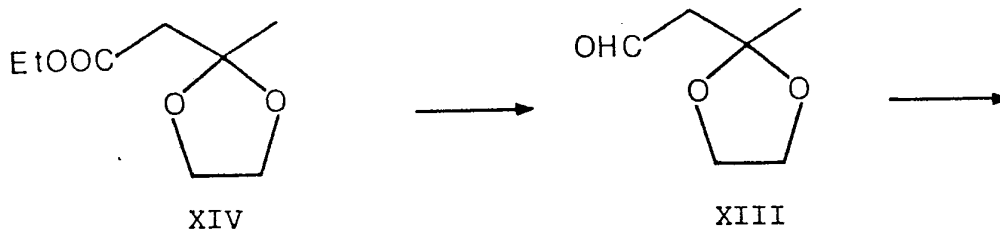
Natürlich kann auch mittels allgemein bekannter Reaktionen ein Substituent einer Verbindung I im Rahmen der angegebenen Definitionen modifiziert werden.

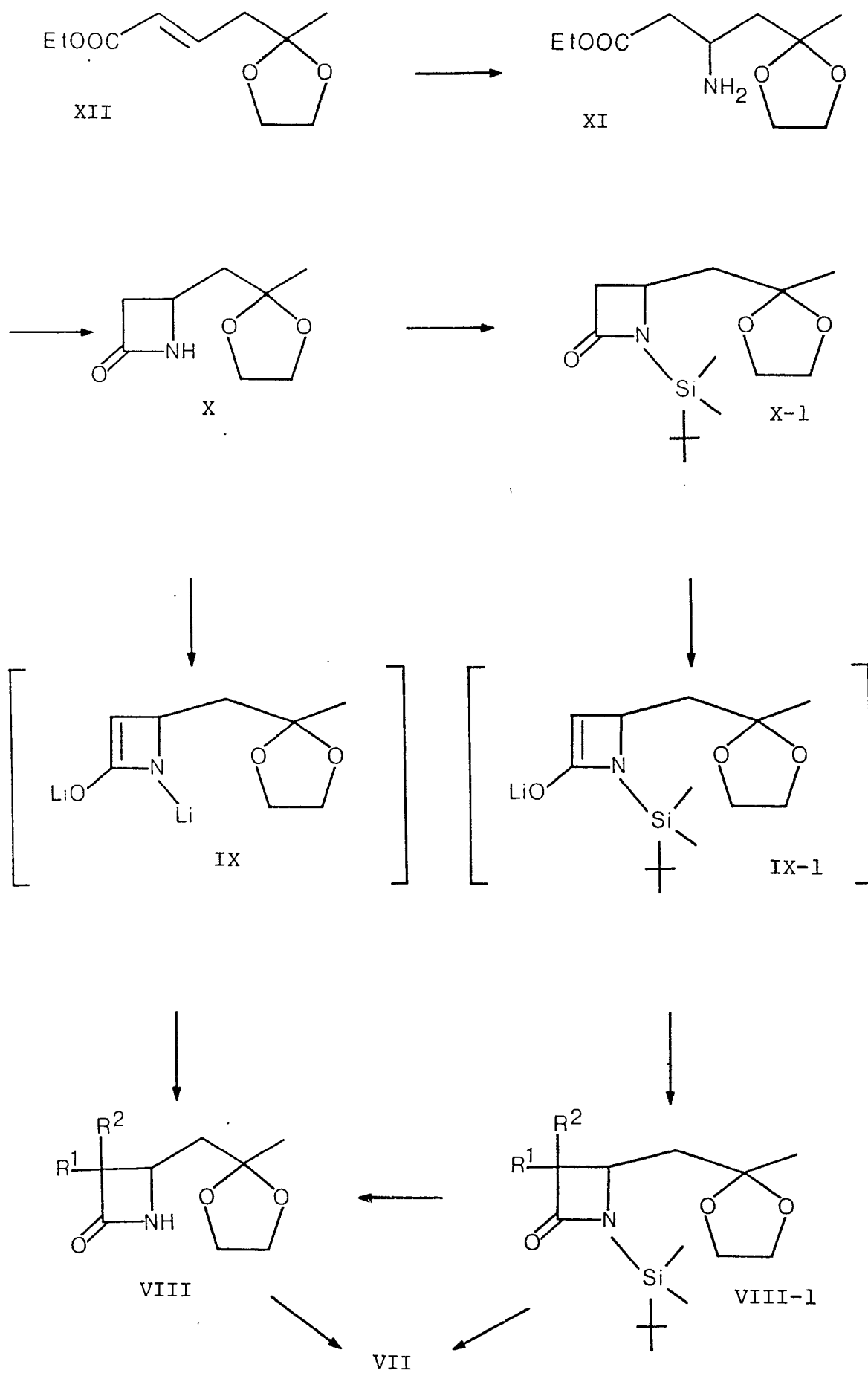
25 Die Herstellung der Salze und Hydrate der Verbindungen der Formel I bzw. der Hydrate dieser Salze kann in an sich bekannter Weise erfolgen, wobei die Salzbildung im allgemeinen unmittelbar nach der Esterspaltung vorgenommen wird, z.B. durch Umsetzung einer Säure der Formel I mit einer äquivalenten Menge der gewünschten Base, zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel, wie Wasser oder in einem organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, Methanol oder Aceton, wobei die Temperatur vorzugsweise 0 °C bis +25 °C beträgt. 30 Bei Verwendung eines zweiten bzw. dritten Äquivalents an Base erfolgt Salzbildung auch an einem ggf. vorhandenen zur Salzbildung fähigen Substituenten, z.B. einer Hydroxygruppe.

Hydrate werden zumeist automatisch im Zuge des Herstellungsverfahrens oder als Folge hygroskopischer Eigenschaften eines zunächst wasserfreien Produktes erhalten. Zur gezielten Herstellung eines Hydrats kann ein ganz oder teilweise wasserfreies Produkt einer feuchten Atmosphäre, z.B. bei etwa +10 °C bis +40 °C, ausgesetzt werden.

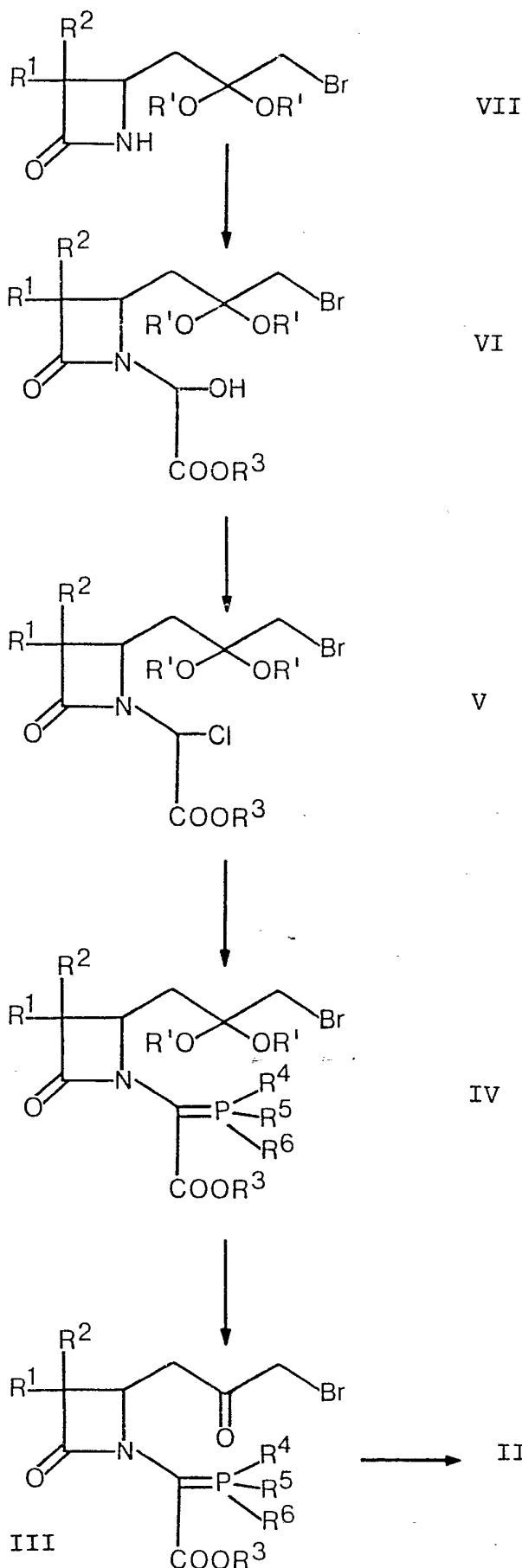
45 Die erfindungsgemässen Verbindungen werden im allgemeinen als 5R/5S-Gemische erhalten. Die vorliegende Erfindung umfasst aber nicht nur diese Gemische, sondern auch die reinen 5R- bzw. 5S-Formen. Spaltung in die 5R- und 5S-Verbindungen kann nach einer der klassischen Methoden erfolgen, zweckmäßigerweise auf einer Vorstufe. So kann z.B. ein diastereomeres Salzpaar einer racemischen Verbindung XI getrennt werden, oder aber das Racemat XI wird mit einem optisch aktiven Alkohol umketalisiert. Die Racematspaltung kann auch auf den Stufen der Verbindungen X, VIII 50 oder VII durchgeführt werden.

Reaktionsschema



Reaktionsschema (Forts.)

Reaktionsschema (Forts.)



Die Ausgangsverbindungen II können durch die im vorstehenden Schema dargestellte Reaktionsfolge erhalten werden.

Reduktion des 3,3-Ethylendioxybuttersäureethylesters (XIV) mit Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan/Tetrahydrofuran bei -80°C bis -60°C liefert 3,3-Ethylendioxybutyraldehyd (XIII), der durch Umsetzung mit beispielsweise Phosphonoessigsäuretriethylester in einem Gemisch aus Methylchlorid und 28%iger Natronlauge in Gegenwart von Benzyltriethylammoniumchlorid in ein E/Z-Gemisch des 5,5-Ethylendioxy-2-hexensäureethylesters (XII) übergeführt werden kann. Der 3-Amino-5,5-ethylendioxy-capronsäureethylester (XI) kann durch Addition von Ammoniak unter Normaldruck oder erhöhtem Druck (Autoklav) an den ungesättigten Ester XII erhalten werden, wobei das E- wie das Z-Isomere gleichermaßen geeignet sind. Die Reaktion wird vorzugsweise in mit Ammoniak gesättigtem Alkohol bei einer Temperatur zwischen 20°C und 100°C durchgeführt. Cyclisation von XI zum 4-(2,2-Ethylendioxypropyl)-2-azetidinon (X) kann in an sich bekannter Weise, z.B. durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan in Gegenwart von Triethylamin und nachfolgende Behandlung mit 1 Äquivalent Ethylmagnesiumbromid, erfolgen.

Die Einführung eines Substituenten R^1 in die 3-Stellung des Azetidinons X unter Bildung einer Verbindung VIII kann in an sich bekannter Weise durch Umsetzung des intermediär erzeugten Dilithiumsalzes IX (aus X mit 2 Äquivalenten einer Alkylolithiumverbindung, z.B. Butyllithium, in Tetrahydrofuran bei -20°C bis $+20^{\circ}\text{C}$) mit einem entsprechenden elektrophilen Reagens, zweckmäßigerweise unter einem Schutzgas, bei einer Temperatur zwischen -100°C und $+50^{\circ}\text{C}$ erfolgen. Die Einführung eines zweiten Substituenten (R^2) in 3-Stellung kann durch Wiederholung der Massnahme mit dem gleichen oder einem entsprechenden Reagens geschehen. Ein alternatives Verfahren zur Einführung der Substituenten R^1 und R^2 in die 3-Stellung des Azetidinonrings einer Verbindung X besteht darin, den β -Lactam-Wasserstoff zunächst durch eine Trialkylsilylgruppe, z.B. die tert.-Butyl-dimethylsilylgruppe, zu ersetzen (durch Umsetzung von X mit Chlor-tert.-butyl-dimethylsilan in Dimethylformamid, in Gegenwart von Triethylamin) und das durch Umsetzung der Silylverbindung X-1 mit 1 Äquivalent einer starken Base, z.B. mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei tiefer Temperatur (-78°C), intermediär gebildete Lithiumsalz IX-1 mit einem elektrophilen Reagens in zur Reaktion IX $\rightarrow$ VIII analoger Weise umzusetzen. Die erhaltene Verbindung VIII-1 kann dann entweder direkt zu einer Verbindung VII bromiert werden oder zunächst durch Abspaltung der Silylgruppe (z.B. mittels Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran) in das 4-(2,2-Ethylendioxypropyl)-2-azetidinon (VIII) übergeführt werden. Im Zuge der beschriebenen Einführung eines Substituenten R^1 oder zweier unterschiedlicher Substituenten R^1 und R^2 werden gewöhnlich cis/trans-Gemische (bezüglich des 4-Ethylendioxypropylrestes) erhalten, die gewünschtenfalls mit üblichen Trennmethoden, z.B. Chromatographie an Kieselgel, fraktionierte Kristallisation oder Destillation, aufgetrennt werden können.

Es kann zweckmäßig sein, funktionelle Gruppen, die mit den Substituenten R^1 und/oder R^2 eingeführt werden, während der weiteren Synthese in geschützter Form zu halten. Solche funktionellen Gruppen können insbesondere die Hydroxy-, die Amino- oder die Carboxylfunktion sein. Es können die für diese Funktionen bekannten Schutzgruppen verwendet werden, sofern ihre Entfernung an geeigneter Stelle der Synthese möglich ist. Die durch Schutzgruppen maskierten Funktionen können bereits in dem mit dem Dilithiumsalz IX bzw. dem Lithiumsalz IX-1 umgesetzten elektrophilen Reagens enthalten sein. Andererseits kann es zweckmäßig

sein, Funktionen, die erst bei der Einführung der Substituenten R^1 und R^2 entstehen, z.B. eine Hydroxyfunktion, anschließend zu schützen.

Durch Bromierung einer Verbindung VIII mit Brom in einem Alkanol $R'OH$ als Lösungsmittel erhält man ein Bromketal der Formel VII. Bei dieser Umsetzung (vorzugsweise in Methanol oder Ethanol bei einer Temperatur zwischen 10 °C und 60 °C) findet eine Umketalisierung statt: die Ethylendioxygruppe wird in eine Dialkoxygruppierung überführt. Wie bereits oben erwähnt, kann in die Bromierungsreaktion auch eine Silylverbindung der Formel VIII-1 eingesetzt werden, da unter den Reaktionsbedingungen die Silylgruppe abgespalten wird.

Die Ester der allgemeinen Formel VI können nach allgemein bekannten Methoden aus den Azetidinonen der Formel VII hergestellt werden, beispielsweise durch Umsetzung mit Glyoxylestern der allgemeinen Formel $OHC-COOR^3$ oder deren Hemiacetalen. In diesem Falle werden die beiden Reaktionspartner zweckmässigerweise in einem inerten Lösungsmittel, wie Benzol oder Toluol, zur Siedetemperatur erhitzt und die gebildeten niedermolekularen Reaktionsprodukte (Wasser und Alkohol) azeotrop aus der Reaktionslösung abdestilliert.

Es ist aber auch möglich, Verbindungen der Formel VII mit Glyoxylsäure-monohydrat zunächst zu einer dem Ester VI entsprechenden Säure ($R^3 = H$) umzusetzen und diese anschliessend mit einem geeigneten Alkylierungsmittel in Gegenwart einer Base zu verestern. Die Umsetzung mit Glyoxylsäure-monohydrat erfolgt beispielsweise in Dimethylformamid bei Raumtemperatur in Gegenwart eines wasserbindenden Mittels, z.B. eines Molekularsiebs. Durch sukzessive Zugabe einer Base, z.B. Kaliumcarbonat, und eines Alkylierungsmittels, wie Pivalinsäure-jodmethylester, wird dann die Carboxylatgruppe ($R^3 = K$) in situ verestert.

Durch Umsetzung eines Esters VI mit Thionylchlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin oder 2,6-Lutidin, bei Temperaturen zwischen -30 °C und +20 °C wird ein Ester V erhalten, der mit einem trisubstituierten Phosphin $PR^4R^5R^6$, am vorteilhaftesten mit Triphenylphosphin, in an sich bekannter Weise, d.h. in einem aprotischen Lösungsmittel (z.B. Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid), bei einer Temperatur zwischen 0 und 60 °C, in das R^4 , R^5 , R^6 -substituierte Phosphoran IV übergeführt wird. Aus diesem Ketal wird das freie Keton der Formel III durch saure Hydrolyse unter den üblichen Reaktionsbedingungen, z.B. mit wässriger Schwefel-, Phosphor-, Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure in einem organischen Lösungsmittel, wie Aceton, Dioxan, Ethanol, erhalten. Durch die Einhaltung niedriger Temperaturen (-10 °C bis 0 °C) können unerwünschte Nebenreaktionen, wie die Hydrolyse des Phosphorans, vermieden werden.

Es ist auch möglich, die Ketalfunktion unter wasserfreien Bedingungen zu spalten, indem man in Gegenwart eines sauren Katalysators die Schutzgruppe auf ein anderes Keton, z.B. Aceton, überträgt.

Schliesslich werden die Bromketone der Formel III unter Bildung der Verbindungen II mit organischen Verbindungen umgesetzt, die ein nucleophiles Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom enthalten. Vorzugsweise wird ein Rest -S-Y oder -C-CO-Z eingeführt, wobei Y und Z die oben angeführten Bedeutungen besitzen. Die Umsetzung kann in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Methylchlorid, Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Ethanol, erfolgen, bei Temperaturen von -80 °C bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, vorzugsweise zwischen -20 °C und +40 °C. Der während der Reaktion freiwerdende Bromwasserstoff wird zweckmässig-

gerweise durch eine schwache, nicht nucleophile organische Base, wie einem Trialkylamin oder Amidin, oder einer anorganischen Base (Natrium- oder Kaliumcarbonat) gebunden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind wirksam gegen grampositive und gramnegative Bakterien, beispielsweise gegen Staphylokokken, Streptokokken und Escherichia coli, und wirken als β -Lactamase-inhibitoren.

In der folgenden Tabelle sind die minimalen Hemmkonzentrationen (MIC) zweier repräsentativer Verbindungen der Formel I, nämlich von Natrium-rac-3-(tert.-butylthiomethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (A) und von Natrium-rac-3-acetoxymethyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat (B), gegen drei pathogene Mikroorganismen zusammengefasst.

Mikroorganismus	MIC ($\mu g/ml$)	
	A	B
Staphylococcus aureus 6538	0,6	1,2
Streptococcus pyogenes β 15	0,3	0,3
Escherichia coli 1346	5	5

Die erfindungsgemässen Verbindungen können zur Prophylaxe und Therapie von Infektionskrankheiten verwendet werden. Für den Erwachsenen kommt eine Tagesdosis von etwa 0,1 g bis etwa 2 g in Betracht. Die parenterale Verabreichung ist besonders bevorzugt.

Die erfindungsgemässen Produkte können als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchkucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline, usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln; oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspension oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Anaesthetica oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten. Die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bzw. Hydrate kommen vorzugsweise für die parenterale Applikation in Betracht und werden zu diesem Zweck bevorzugt als Lyophilisate oder Trockenpulver zur Verdünnung mit üblichen Agenzien wie Wasser oder isotonischer Kochsalzlösung, zur Verfügung gestellt. Die leicht hydrolysisierbaren Ester der Verbindungen der Formel I und ihre Salze bzw. Hydrate kommen auch für die enterale Verabreichung in Betracht.

Die Präparate können die erfindungsgemässen Verbindungen in Mengen von etwa 25-1000 mg, vorzugsweise 50-500 mg, pro Einzeldosierungsform enthalten.

Beispiel 1

Eine Lösung von 381 mg Pivaloyloxymethyl-rac-2-[3-(tert.-butylthio)-aceton]-4-oxo- α -(triphenylphosphoran-yliden)-1-azetidinacetat in 40 ml Toluol wurde während 5 Stunden unter einer Argonatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die klare Lösung wurde abgekühlt, mit wenig Ethylacetat verdünnt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei Ethylacetat/Hexan (1:1, v/v) als Eluens verwendet wurde. Man erhielt 147 mg Pivaloyloxymethyl-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als blassgelbes Öl.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1783, 1750 cm⁻¹

NMR (CDCl₃): δ 1,23 (s, 9H); 1,34 (s, 9H); 2,91 (dxd, J = 16 Hz und 3 Hz, 1H); 2,93–3,15 (m, 2H); 3,44 (dxd, J = 16 Hz und 5,5 Hz, 1H); 3,69/3,90 (AB-System, J = 13 Hz, 2H); 4,00–4,36 (m, 1H); 5,92/5,97 (AB-System, J = 5 Hz, 2H) ppm

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

(a) Eine Lösung von 348,4 g 3,3-Ethylendioxy-buttersäureethylester in 2 l Hexan und 0,2 l Tetrahydrofuran wurde innert 90 Minuten bei einer Temperatur von –70 °C bis –67 °C mit 1,79 l einer 1,12M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan versetzt. Die klare Reaktionslösung wurde noch 2 Stunden bei –75 °C belassen und dann innert 2 Minuten mit 100 ml Methanol versetzt. Nun wurde das Kühlbad entfernt und innert 8 Minuten eine Lösung von 100 ml Eisessig in 100 ml Hexan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nun innert 10 Minuten auf –20 °C aufgewärmt und dann innert 5 Minuten mit 200 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Temperatur der Reaktionslösung liess man innert 10 Minuten auf 0 °C ansteigen und rührte noch 15 Minuten bei 0–3 °C. Nun wurde vom Niederschlag abgenutscht und das Nutschgut mit 600 ml Methylenchlorid nachgewaschen.

Das Filtrat wurde mit 300 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, wobei erneut ein Niederschlag entstand. Das Gemisch wurde nochmals genutscht, das Filtrat getrennt und die organische Phase mit weiteren 300 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Der Nutschrückstand wurde noch mit insgesamt 1,8 l Methylenchlorid extrahiert und die Extrakte mit den Natriumchloridlösungen gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das verbleibende Öl im Wasserstrahlvakuum flach destilliert. Die zwischen 40 und 95 °C siedende Fraktion wurde anschliessend über eine 80 cm lange Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Man erhielt 184 g 3,3-Ethylendioxybutyraldehyd vom Sdp.₁₁ 70–73 °C.

NMR (CDCl₃): δ 1,43 (s, 3H); 2,73 (d, J = 3 Hz, 2H); 4,00 (s, 4H); 9,75 (t, J = 3 Hz, 1H) ppm

(b) Ein auf 0 °C vorgekühltes Gemisch von 300 ml 28%iger wässriger Natronlauge und 600 ml Methylenchlorid versetzte man unter starkem Rühren innert 25 Minuten mit einer Lösung von 130,1 g 3,3-Ethylendioxybutyraldehyd, 224,2 g Phosphonoessigsäure-triethylester und 7,4 g Benzyltriethylammoniumchlorid in 540 ml Methylenchlorid, wobei die Temperatur auf 15 °C anstieg. Man liess innert 10 Minuten auf 20 °C aufwärmen und rührte noch 30 Minuten bei dieser Temperatur. Dann wurde mit 400 ml Methylenchlorid und 400 ml Wasser verdünnt und die Phasen im Scheidetrichter getrennt. Die organische Phase wurde noch 2 mal mit je 400 ml Wasser neutral gewaschen und die Wasserphasen mit 300 ml Methylenchlorid nachextrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, vollständig eingeeengt und das verbleibende Öl über eine 50 cm lange Vigreux-Kolonnen fraktioniert. Nach einem Vorlauf erhielt man 179 g 5,5-Ethylendioxy-2-hexensäureethylester vom Sdp._{0,2} 70–76 °C als E/Z Gemisch (Verhältnis ca. 6:1)

NMR (CDCl₃): Signale des E-Isomeren: δ 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,33 (s, 3H); 2,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 3,93 (s, 4H); 4,16 (q, J = 7 Hz, 2H); 5,85 (d, J = 16 Hz, 1H); 6,92 (dxt, J = 16 und 7,5 Hz, 1H) ppm

Signale des Z-Isomeren: u.a. δ 3,03 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 5,83 (d, J = 11,5 Hz, 1H); 6,30 (dxt, J = 11,5 und 6,5 Hz, 1H) ppm

(c) Einer Lösung von 200,2 g 5,5-Ethylendioxy-2-hexensäureethylester (ca. 6:1 E/Z-Gemisch) in 2 l abs. Ethanol wurden in einem Rührautoklaven zunächst ca. 250 g Ammoniakgas aufgepresst und dann der Druck mit Stickstoff auf 20 bar

gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde während 40 Stunden auf 70 °C erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde am Rollverdampfer vom Lösungsmittel befreit, 200 ml Ether zugegeben und wiederum vollständig eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde in 275 ml Ether aufgenommen und 2 Stunden bei 0 °C stehengelassen. Auskristallisiertes rac-3-Amino-5,5-ethylendioxyacpronsäureamid wurde durch Filtration abgetrennt. Das eingeengte Filtrat wurde in 600 ml Ether/Hexan (1:2, v/v) aufgenommen und die Lösung mit 4 mal 200 ml Wasser extrahiert. Die einzelnen Extrakte wurden noch mit 2 mal 300 ml Ether/Hexan (1:2, v/v) gewaschen. Die vereinigten Wasserphasen wurden mit Natriumchlorid gesättigt und mit insgesamt 750 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt. Destillation des verbleibenden Öls im Hochvakuum ergab 131 g reinen rac-3-Amino-5,5-ethylendioxyacpronsäure-ethylester vom Sdp._{0,3} 95–100 °C.

NMR (CDCl₃): δ 1,28 (t, J = 7 Hz, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,74 (breites s, 2H); 1,76 (d, J = 6 Hz, 2H); 2,05–3,72 (m, AB-Teil von ABX-System, 2H); 3,21–3,72 (m, 1H); 3,98 (s, 4H); 4,13 (q J = 7 Hz, 2H) ppm

(d) Zu einer Lösung von 108,6 g rac-3-Amino-5,5-ethylendioxyacpronsäure-ethylester in 330 ml Ether tropfte man unter Rühren bei 0–5 °C innert 15 Minuten 54,3 g Trimethylchlorosilan und unmittelbar danach 50,6 g Triethylamin, wobei sich ein dicker Niederschlag bildete. Man liess das Reaktionsgemisch innert 30 Minuten unter Rühren auf 15 °C aufwärmen und anschliessend während 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit durch ein Filter abgenutscht und Reaktionsgefäss und Nutschgut mit insgesamt 150 ml Ether nachgewaschen. Das Filtrat wurde unter Rühren innert 40 Minuten bei 0–5 °C mit 290 ml einer 1,92M Ethylmagnesiumbromid/Ether-Lösung versetzt, wobei es zu einer Gasentwicklung kam. Man rührte das heterogene Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur. Dann wurde auf 0 °C gekühlt und bei einer Temperatur von 0–10 °C 170 ml halbgesättigte Ammoniumchloridlösung zugetropft, wobei ein dicker Niederschlag entstand. Durch Zugabe von ca. 180 ml 3N Salzsäure wurde der pH des Reaktionsgemisches auf ca. 7 gesenkt, wobei der grösste Teil des Niederschlags in Lösung ging. Die Wasserphase wurde abgetrennt und die organische Phase mit 2 mal 200 ml Wasser extrahiert. Die Wasserphasen wurden vereinigt, bei 0 °C mit Natriumchlorid gesättigt und 4 mal mit je 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt. Zum Abtrennen von polaren Nebenprodukten wurde das verbleibende Öl durch 200 g Kieselgel filtriert, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Kristallisation des vom Lösungsmittel befreiten Eluats aus Ether/Hexan lieferte 49,6 g reines rac-4-(2,2-Ethylendioxypropyl)-2-azetidinon vom Smp. 43–45 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1756 cm⁻¹

(e) Eine Lösung von 3,42 g rac-4-(2,2-Ethylendioxypropyl)-2-azetidinon in 36 ml Methanol wurde bei Raumtemperatur mit 4 ml einer 1M Lösung von Brom in Methanol versetzt. Die Reaktionslösung wurde 3 Minuten auf 50 °C erwärmt, wobei Entfärbung eintrat. Nun wurden innert 8 Minuten weitere 16 ml 1M Lösung von Brom in Methanol zuge tropft und gleichzeitig die Reaktionslösung auf 33 °C abgekühlt. Es wurde noch 24 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und die hellgelbe Reaktionslösung dann auf ein Gemisch von 30 ml ges. Natriumcarbonatlösung, 10 ml 0,1N Natriumthiosulfatlösung und Eis gegossen. Man extrahierte mit insgesamt 200 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen wurden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vollständig eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde an Kieselgel mit Ethylacetat/He-

xan (2:1, v/v) als Eluens chromatographiert. Die Produkt enthaltenden Fraktionen wurden eingengt und der Rückstand aus Ethylacetat/Hexan kristallisiert. Man erhielt 2,03 g reines rac-4-(3-Brom-2,2-dimethoxypropyl)-2-azetidinon vom Smp. 94–95 °C.

(f) Eine Lösung von 6,30 g rac-4-(3-Brom-2,2-dimethoxypropyl)-2-azetidinon und 2,58 g Glyoxylsäure-monohydrat in 17 ml Dimethylformamid wurde mit 3 g Molekularsieb 4A versetzt und während 5 Stunden unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Dann fügte man 2,07 g festes Kaliumcarbonat zu und rührte noch 30 Minuten. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, mit einer Lösung von 6,8 g Jodmethylpivalat in 6 ml Dimethylformamid versetzt und anschließend noch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml Ethylacetat und 30 ml Ether verdünnt und dann 3 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, vollständig eingengt und das verbleibende Öl an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan (2:1, v/v) chromatographiert. Man erhielt 3,3 g Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)- α -hydroxy-4-oxo-1-azetidinacetat (Diastereomeregemisch) als Öl.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 3528, 1760 cm⁻¹

Rf: 0,37/0,43 (Doppelfleck; SiO₂, Ethylacetat/Hexan 2:1, v/v)

(g) Zu einer Lösung von 3,2 g Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)- α -hydroxy-4-oxo-1-azetidinacetat in 60 ml Tetrahydrofuran wurden bei –23 °C 1,02 g 2,6-Lutidin gegeben. Dann wurde innert 1 Minute eine Lösung von 1,04 g Thionylchlorid in 11 ml Tetrahydrofuran zuge tropft, wobei die Temperatur durch Kühlen unter –20 °C gehalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten bei –20 °C und dann 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde vom Niederschlag abgenutscht und das Nutschgut noch mit 40 ml Toluol nachgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum vollständig eingengt, der Rückstand in 20 ml Toluol aufgenommen und erneut vollständig eingengt.

Das erhaltene Öl wurde in 22 ml Dimethylformamid gelöst, bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,44 g Triphenylphosphin in 7 ml Dimethylformamid versetzt und die Lösung 1 Stunde stehen gelassen. Dann wurde im Hochvakuum bei einer Temperatur von 30 °C der grösste Teil des Lösungsmittels entfernt, das verbleibende Öl in 70 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung 2 mal mit je 50 ml pH 7-Phosphatpuffer gewaschen. Die Wasserphasen wurden noch mit 100 ml Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingengt. Das verbleibende Öl wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei zunächst mit Methylenchlorid das überschüssige Triphenylphosphin und dann mit Ethylacetat das Produkt eluiert wurde. Die Fraktionen, welche das Produkt enthielten, wurden eingengt. Man erhielt 3,2 g reines Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat als farbloses, amorphes Material.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1741, 1635 cm⁻¹

(h) Eine auf 4 °C gekühlte Lösung von 3 g Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat in 115 ml Aceton wurde innert 2 Minuten zu 38 ml auf 4 °C vorgekühlte 48%ige Bromwasserstoffsäure getropft, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 20 °C anstieg. Man kühlte innert 3 Minuten auf 4 °C und rührte noch 10 Minuten bei dieser Temperatur. Dann wurde die farblose Lösung auf 27,6 g Natriumcarbonat, 90 ml 0,6M pH 7-Phosphatpufferlösung und 50 g Eis gegossen und das Gemisch mit 3 mal je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden

mit 80 ml pH 7-Phosphatpufferlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingengt. Das resultierende Öl wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Die Fraktionen, welche Produkte enthielten, wurden eingengt und mit Hexan versetzt. Man erhielt 2,03 g reines Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-bromaceton-yl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat als weisse Kristalle vom Smp. 117–118 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1745, 1640 cm⁻¹

(i) Eine Lösung von 447 mg Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-bromaceton-yl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat, 315 mg tert.-Butylmercaptan und 142 mg Triethylamin in 3 ml Methylenchlorid wurde während 70 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei sich ein Niederschlag bildete. Man verdünnte das Reaktionsgemisch mit 50 ml Methylenchlorid und wusch nacheinander mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Kochsalzlösung. Die Wasserphasen wurden mit wenig Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingengt. Chromatographie des resultierenden Öls an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan (1:1, v/v) als Eluens ergab 418 mg reines Pivaloyloxymethyl-rac-2-[3-(tert.-butylthio)-aceton-yl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat als farblo-
ses Öl.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1740, 1710, 1635 cm⁻¹

Beispiel 2

Eine Lösung von 385 mg Pivaloyloxymethyl-rac-2-[3-[(1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidin-yl)-thio]-aceton-yl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat in 50 ml Toluol wurde während 1 Stunde unter einer Argonatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die klare Lösung wurde abgekühlt, mit wenig Ethylacetat verdünnt und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluens chromatographiert. Die Fraktionen, welche das Produkt enthielten, wurden eingengt und das verbleibende Öl aus Ethylacetat/Hexan kristallisiert. Man erhielt 55 mg Pivaloyloxymethyl-rac-3-[[1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidin-yl)-thio]-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo [3.2.0] hept-2-en-2-carboxylat als gelbe Kristalle vom Smp. 141–143 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1785, 1750, 1736, 1659, 1622, 1614 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

447 mg Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-bromaceton-yl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat und 114 mg 1-Ethyl-4-thiouracil wurden in 20 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung innert 10 Minuten bei einer Temperatur von 50 °C bei vermindertem Druck vollständig eingengt. Der Rückstand wurde in 20 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung innert 10 Minuten unter den gleichen Bedingungen eingengt. Dieses Verfahren wurde nochmals wiederholt, dann das verbleibende Öl in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen und die gelbe Lösung nacheinander mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Die Wasserphasen wurden mit Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingengt. Chromatographie des verbleibenden Öls an Kieselgel mit Aceton/Methylenchlorid (1:1, v/v) als Eluens ergab 427 mg reines Pivaloyloxymethyl-rac-2-[3-[(1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidin-yl)-thio]-aceton-yl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat als gelbes Öl.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1741, 1660 cm⁻¹

Beispiel 3

275 mg Pivaloyloxymethyl-rac-2-[3-(acetoxymethyl)-aceton-yl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat

wurden nach dem im Beispiel 2 beschriebenen Verfahren cyclisiert. Man erhielt nach chromatographischer Reinigung des Rohproduktes ca. 150 mg Pivaloyloxymethyl-rac-3-(acetoxymethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1789, 1749, 1635 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 383 mg Pivaloyloxymethyl-rac-2-(3-bromacetyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat in 9 ml Dimethylformamid wurde mit 54 mg Natriumacetat versetzt und das Reaktionsgemisch während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 50 ml Methylenchlorid verdünnt und die Lösung nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Die Wasserphasen wurden noch mit Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt. Das resultierende Öl wurde zur Entfernung von polarem Material durch Kieselgel filtriert, wobei mit Ethylacetat eluiert wurde. Die Rein-Fractionen wurden vollständig eingeeengt und das verbleibende Material aus Ethylacetat/Hexan kristallisiert. Man erhielt 314 mg reines Pivaloyloxymethyl-rac-2-[3-(acetoxymethyl)-acetyl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat vom Smp. 139–141 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1741, 1637 cm⁻¹

Beispiel 4

Durch Zugabe von 1N Natronlauge zu einer wässrigen Natriumdihydrogenphosphatlösung wurde eine 0,05M pH 7-Phosphatpufferlösung hergestellt. Zu 40 ml dieser Lösung wurden nacheinander 168 mg Natriumhydrogencarbonat und 0,3 ml einer Suspension von Schweineleber-Esterase EC 3.1.1.1 (ca. 300 Einheiten) in 3,2M Ammoniumsulfatlösung gegeben. Die klare Lösung wurde auf 36 °C erwärmt und unter Rühren mit einer Lösung von 111 mg Pivaloyloxymethyl-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat in 1,5 ml Dimethylsulfoxid versetzt. Man rührte während 30 Minuten bei 36 °C, kühlte ab und extrahierte das Reaktionsgemisch mit 4 mal je 40 ml Ether. Die Etherphasen wurden noch mit 10 ml Wasser zurückextrahiert, die vereinigten Wasserphasen filtriert und der pH des Filtrats mit 0,1N Salzsäure auf 7,04 eingestellt. Diese Lösung enthielt ca. 24 mg Natrium-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat.

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$ = 269 nm (mit Hydroxylamin auslösbar)

Beispiel 5

102 mg Pivaloyloxymethyl-rac-3-(acetoxymethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat wurden dem in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren zur Esterspaltung unterworfen. Man erhielt eine Lösung von ca. 28 mg Natrium-rac-3-(acetoxymethyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat in einem pH 7-Phosphatpuffer.

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$ = 262 nm (mit Hydroxylamin auslösbar)

Beispiel 6

Eine Lösung von 820 mg p-Nitrobenzyl-rac-7-oxo-3-[(phenylthio)-methyl]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat in 40 ml Dioxan wurde zu 2 ml Ethanol, 5 ml Wasser und 4 ml 0,5M Natriumhydrogencarbonatlösung gegeben und das Gemisch unter Normaldruck in der Gegenwart von 2,4 g Palladium-Kohle (5%) während 3 Stunden hydriert. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und mit 20 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wurde zuerst mit Ethylacetat/Ether (1:1, v/v) und dann mit 3 Portionen Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden noch mit Wasser zu-

rückextrahiert und die vereinigten Wasserphasen filtriert. Der pH des Filtrats wurde mit 0,01M Natriumhydrogencarbonatlösung auf 7,05 eingestellt. Durch Gefriertrocknen dieser Lösung erhielt man ein amorphes Pulver, welches Natrium-rac-7-oxo-3-[(phenylthio)-methyl]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat enthielt.

IR (KBr): $\nu_{\max}$ 1758, 1609 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

(a) Aus einer Lösung von 1,89 g rac-4-(3-Brom-2,2-dimethoxypropyl)-2-azetidinon und 2,46 g Glyoxylsäure-p-nitrobenzylester-ethyl-hemiacetal in 50 ml Toluol wurden in 2 Stunden bei Normaldruck 27 ml des Lösungsmittels kontinuierlich abdestilliert. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde vollständig eingeeengt und der verbleibende Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Ein Gemisch von Aceton/Methylenchlorid/Hexan (1:4:1, v/v/v) eluierte 3,25 g p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)- α -hydroxy-4-oxo-1-azetidinacetat als Diastereomerenmisch.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 3530, 1765, 1611, 1530, 1500 cm⁻¹
Rf: ca. 0,2 (SiO₂, Aceton/CH₂/Cl₂/Hexan 1:4:1, v/v/v)

(b) Unterwarf man 3,25 g p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)- α -hydroxy-4-oxo-1-azetidinacetat (Diastereomerenmisch) den in Beispiel 1 (g) beschriebenen Reaktionsbedingungen, so erhielt man nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan 2,48 g p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat als weisse Kristalle vom Smp. 189–190 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1737, 1620, 1607 cm⁻¹

(c) Unterwarf man 2,77 g p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-brom-2,2-dimethoxypropyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat dem im Beispiel 1 (h) beschriebenen Verfahren, so erhielt man 1,35 g p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-bromacetyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat als weisse Kristalle vom Smp. 127–128 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1742, 1636, 1609, 1525 cm⁻¹

(d) 66 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-bromacetyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat wurden den in Beispiel 1 (i) beschriebenen Reaktionsbedingungen unterworfen, wobei man tert.-Butylmercaptan durch Thiophenol ersetzte. Man isolierte 55 mg p-Nitrobenzyl-rac-4-oxo-2-[3-(phenylthio)-acetyl]- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat als weisse Kristalle vom Smp. 152–153 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1741, 1710, 1638 cm⁻¹

(e) Eine Lösung von 680 mg p-Nitrobenzyl-rac-4-oxo-2-[3-(phenylthio)-acetyl]- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat in 50 ml Toluol wurde während 4,5 Stunden unter einer Argonatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Die Isolation des Produktes erfolgte wie in Beispiel 1 beschrieben. Nach Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan erhielt man 275 mg p-Nitrobenzyl-rac-7-oxo-3-[(phenylthio)-methyl]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als weisse Kristalle vom Smp. 110–111 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1783, 1723 cm⁻¹

Beispiel 7

780 mg p-Nitrobenzyl-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat wurden dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren unterworfen mit dem Unterschied, dass die Hydrierung während 1,5 Stunden in der Gegenwart von 800 mg Palladium-Kohle (5%) durchgeführt wurde. Die nach der Aufarbeitung erhaltene wässrige Lösung wurde mit 0,01N Salzsäure auf pH 6,93 gestellt. Durch Gefriertrocknung erhielt man ca. 78 mg Natrium-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als blassgelbes, amorphes Pulver.

UV (H₂O): $\lambda_{\max}$ 269 nm (mit Hydroxylamin auslösbar)
IR (KBr): $\nu_{\max}$ 1762, 1600 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

(a) 53 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-bromacetyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat wurde den in Beispiel 1 (i) beschriebenen Reaktionsbedingungen unterworfen, wobei man nach Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan 25 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-[3-(tert.-butylthio)-acetyl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat als weisse Kristalle vom Smp. 150–151 °C erhielt.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1741, 1710, 1640 cm⁻¹

(b) 400 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-[3-(tert.-butylthio)-acetyl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat wurden den in Beispiel 6 (e) beschriebenen Reaktionsbedingungen unterworfen. Man erhielt nach chromatographischer Reinigung und Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan 164 mg p-Nitrobenzyl-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als weisse Kristalle vom Smp. 131–133 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1787, 1724, 1613, 1528 cm⁻¹

Beispiel 8

Durch Hydrogenolyse von p-Nitrobenzyl-rac-3-[(1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-thio]-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat unter den im Beispiel 7 beschriebenen Reaktionsbedingungen erhält man Natrium-rac-3-[(1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-thio]-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

(a) 66 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-bromacetyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat und 15,6 mg 1-Ethyl-4-thiouracil wurden dem in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren unterworfen. Nach Chromatographie des Rohproduktes an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluens erhielt man 58 mg reines p-Nitrobenzyl-rac-2-[3-[(1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-thio]-acetyl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat als amorphes Material.

Rf: 0,5 (SiO₂/Aceton)

(b) Durch Anwendung der in Beispiel 2 beschriebenen Cyclisationsbedingungen auf 35 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-[3-[(1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinyl)-thio]-acetyl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat erhielt man nach chromatographischer Auftrennung des Rohproduktes 9 mg p-Nitrobenzyl-rac-3-[(1-ethyl-1,2-dihydro-2-oxo-pyrimidinyl)-thio]-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 135–137 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1782, 1721, 1660, 1622, 1613, 1527 cm⁻¹

Beispiel 9

Durch Hydrogenolyse von p-Nitrobenzyl-rac-3-[[[(ethoxycarbonyl)-methyl]-thio]-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat unter den im Beispiel 7 beschriebenen Reaktionsbedingungen erhält man Natrium-rac-3-[[[(ethoxycarbonyl)-methyl]-thio]-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

(a) 66 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-(3-bromacetyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat wurde den im Beispiel 1 (i) beschriebenen Reaktionsbedingungen unterworfen, wobei man tert.-Butylmercaptan durch Thioglykolsäure-ethylester ersetzte. Man erhielt nach Kristallisation des chromatographisch gereinigten Produktes aus Ethylacetat/Hexan 55 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-[3-[[[(ethoxycarbonyl)-methyl]-thio]-acetyl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat vom Schmelzpunkt 135–136 °C.

(b) Durch Anwendung der im Beispiel 2 beschriebenen Cyclisationsbedingungen auf 25 mg p-Nitrobenzyl-rac-2-[3-

[[[(ethoxycarbonyl)-methyl]-thio]-acetyl]-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat erhielt man nach chromatographischer Auftrennung des Rohproduktes 15 mg reines p-Nitrobenzyl-rac-3-[[[(ethoxycarbonyl)-methyl]-thio]-methyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1788, 1731 cm⁻¹

Beispiel 10

Unterwarf man 388 mg Pivaloyloxymethyl-rac-trans-2-[3-(tert.-butylthio)-acetyl]-3-ethyl-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat den im Beispiel 1 beschriebenen Cyclisationsbedingungen, so erhielt man nach chromatographischer Isolierung 138 mg reines Pivaloyloxymethyl-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-6 α -ethyl-7-oxo-5 α 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als Öl.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1779, 1752 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

(a) Eine Lösung von 0,513 g rac-4-[(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl]-2-azetidinon in 12 ml Tetrahydrofuran wurde bei –20° mit 4 ml einer 1,635M Butyllithium/Hexan-Lösung versetzt und während 90 Minuten im Eisbad in einer Argonatmosphäre stehen gelassen. Die braungelbe Lösung wurde auf –40° gekühlt, mit einer Lösung von 360 mg Ethylbromid in 0,8 ml Tetrahydrofuran versetzt und dann während 90 Minuten im Eisbad stehen gelassen. Man goss auf eiskalte gesättigte Natriumchloridlösung und extrahierte mit Ethylacetat. Die Extrakte wurden nochmals mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan (2:1, v/v) als Eluens erhielt man reines rac-trans-3-Ethyl-4-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl]-2-azetidinon. Kristallisation aus Ether/Hexan ergab 122 mg weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 44–45 °C.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 3422, 1752 cm⁻¹

(b) Zu 4,3 g rac-trans-3-Ethyl-4-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl]-2-azetidinon in 30 ml Methanol gab man ca. 4 ml von 21,6 ml einer 1M Lösung von Brom in Methanol und erwärmte auf 50 °C. Nach ca. 3 Minuten trat Entfärbung ein, worauf der Rest der Bromlösung innert 1 Minute zuge tropft wurde. Die farblose Reaktionslösung wurde auf ein Gemisch von 30 ml gesättigter Natriumchloridlösung und 20 g Eis gegossen, mit festem Natriumchlorid gesättigt und nacheinander mit 50 ml Ether und zweimal je 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden noch mit einem Gemisch von 30 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und 20 ml 1N Natriumthiosulfatlösung sowie mit 30 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingeeengt. Das verbleibende Öl wurde an Kieselgel mit Ethylacetat als Eluens chromatographiert. Durch Kristallisation des gereinigten Produktes aus Ethylacetat/Hexan erhielt man 2,99 g rac-trans-4-(3-Brom-2,2-dimethoxypropyl)-3-ethyl-2-azetidinon als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 77–79 °C.

(c) Das im Beispiel 1 (f)–(h) beschriebene Verfahren wurde auf 2,8 g rac-trans-4-(3-Brom-2,2-dimethoxypropyl)-3-ethyl-2-azetidinon angewendet. Man erhielt nach chromatographischer Reinigung und Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan 0,51 g Pivaloyloxymethyl-rac-trans-2-(3-bromacetyl)-3-ethyl-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat als weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 128–129 °C.

(d) Man erhielt 380 mg Pivaloyloxymethyl-rac-trans-2-[3-(tert.-butylthio)-acetyl]-3-ethyl-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat durch Behandeln von 430 mg Pivaloyloxymethyl-rac-trans-2-(3-bromacetyl)-3-ethyl-4-oxo- α -(triphenylphosphoranyliden)-1-azetidinacetat mit

tert.-Butylmercaptan unter den im Beispiel 1 (i) beschriebenen Reaktionsbedingungen.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 1739, 1710, 1631 cm⁻¹

Beispiel 11

Unterwarf man 34 mg Pivaloyloxymethyl-rac-trans-2-[3-(tert.-butylthio)-acetonyl]-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat den im Beispiel 1 beschriebenen Cyclisationsbedingungen, so erhielt man nach chromatographischer Reinigung 7 mg Pivaloyloxymethyl-rac-3-[(tert.-butylthio)-methyl]-6 α -(1-hydroxy-1-methylethyl)-7-oxo-5 α -1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxylat als farbloses Öl.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 3608, 1775, 1760, 1736, 1620 cm⁻¹

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

(a) Eine Lösung von 8,56 g rac-4-[(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl]-2-azetidinon in 150 ml Tetrahydrofuran wurde bei -30° innert 4 Minuten mit 65,5 ml einer 1,6M Butyllithium/Hexan-Lösung versetzt und dann während 90 Minuten im Eisbad in einer Argonatmosphäre stehen gelassen. Die braungelbe Lösung wurde auf -30 °C gekühlt und mit einer Lösung von 3,2 g Aceton in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Man rührte noch 30 Minuten bei 0 °C und goss die Reaktionslösung auf 50 g Eis. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit 50 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewa-

schon. Die vereinigten Wasserphasen wurden noch mit insgesamt 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, bei vermindertem Druck vollständig eingeeengt und das verbleibende Öl an Kieselgel chromatographiert. Ein Gemisch von Aceton und Methylenchlorid (1:8, v/v) eluierte zunächst unverbrauchtes Ausgangsmaterial, dann rac-cis-3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-4-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl]-2-azetidinon, welches nach Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan als 0,80 g weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 134–135 °C erhalten wurde.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 3604, 3424, 1751 cm⁻¹

Durch weiteres Eluieren erhielt man rac-trans-3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-4-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl]-2-azetidinon, welches aus Ethylacetat/Hexan 1,59 g weisse Kristalle vom Schmelzpunkt 84–86 °C ergab.

IR (CHCl₃): $\nu_{\max}$ 3604, 3420, 1751 cm⁻¹

(B) Die im Beispiel 1 (e)–(i) beschriebene Reaktionssequenz wurde in analoger Weise auf 458 mg rac-trans-3-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-4-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl]-2-azetidinon angewendet. Man erhielt nach chromatographischer Reinigung 34 mg Pivaloyloxymethyl-rac-trans-2-[3-(tert.-butylthio)-acetonyl]-3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-4-oxo- α -(triphenylphosphoranylidene)-1-azetidinacetat als farbloses Öl.

Rf: 0,5 (SiO₂/Äthylacetat)