



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 272 804 7
(31) 575354

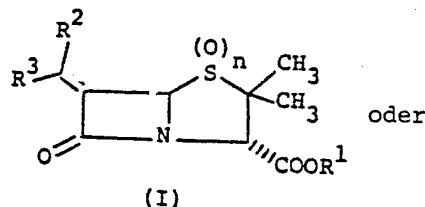
(22) 28.01.85
(32) 30.01.84

(44) 19.03.86
(33) US

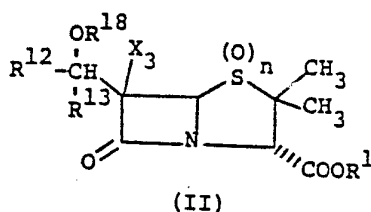
(71) siehe (73)
(72) Chen, Yuhpyng L., CN
(73) Pfizer Inc., New York, N. Y. 10017, US

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-(subst.)-Methylen-penicillan- und 6-(subst.)-Hydroxymethyl-penicillansäure und deren Derivaten

(57) Verfahren zur Herstellung von 6-(subst.)-Methylen-penicillan- und 6-(subst.)-Hydroxymethyl-penicillansäure und deren Derivaten β -Lactamase hemmende Verbindungen der Formeln I, II oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder Carboxylatsalz davon, worin n 0, 1 oder 2 ist, X_3 H oder Br ist, R^1 H, der Rest bestimmter Carboxyschutzgruppen oder der Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe ist, einer der Reste R^{12} und R^{13} H und der andere Vinyl, bestimmte Aryl-, Arylthio-, Alkylthio-, Alkylsulfonyl- oder bestimmte Heterocycl-, Aminomethyl-, Thiocarboxamido- oder Amidino-Gruppen ist, einer der Reste R^2 und R^3 H und der andere wie für den anderen Rest R^{12} und R^{13} offenbart oder Cl oder CH_2OH ist, und R^{18} H oder bestimmte Acylgruppen ist, bei ihrer Herstellung brauchbare Zwischenstufen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.



oder



1.

PFIZER INC.
235 East 42nd Street
New York, N.Y. 10017
U S A

Verfahren zur Herstellung von 6-(subst.)-Methylenpenicillan-
und 6-(subst.)-Hydroxymethylpenicillansäure und deren
Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf neue 6-(subst.)-Methylenpenicillansäuren und neue 6-(subst.)-Hydroxymethylpenicillansäuren, bestimmte Ester und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als β -Lactamase-Inhibitoren und Zwischenstufen dafür.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine der bekanntesten und am breitesten angewandten Klassen antibakterieller Mittel ist die als β -Lactamantibiotika bekannte Klasse. Diese Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Kern aufweisen, der aus einem 2-Azetidinon

28.JAN.1985*228379

(β -Lactam)-Ring, kondensiert an entweder einen Thiazolidin- oder einen Dihydro-1,3-thiazin-Ring, bestehen. Wenn der Kern einen Thiazolidinring enthält, werden die Verbindungen gewöhnlich gattungsmäßig als Penicilline bezeichnet, während, wenn der Kern einen Dihydrothiazinring enthält, die Verbindungen als Cephalosporine bezeichnet werden. Typische Beispiele für Penicilline, die gewöhnlich in der klinischen Praxis verwendet werden, sind Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V), Ampicillin und Carbenicillin; typische Beispiele für gewöhnliche Cephalosporine sind Cephalothin, Cephalexin und Cefazolin.

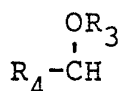
Ziel der Erfindung

Doch trotz der weiten Verwendung und breiten Annahme der β -Lactamantibiotika als wertvolle chemotherapeutische Mittel leiden sie an dem Hauptnachteil, daß bestimmte Vertreter gegen Mikroorganismen nicht aktiv sind. Es wird angenommen, daß in vielen Fällen diese Resistenz eines bestimmten Mikroorganismus gegenüber einem gegebenen β -Lactamantibiotikum daher rührt, daß der Mikroorganismus eine β -Lactamase produziert. Die letzteren Substanzen sind Enzyme, die den β -Lactamring von Penicillinen und Cephalosporinen zu Produkten spalten, die ohne antibakterielle Aktivität sind. Bestimmte Substanzen haben jedoch die Fähigkeit, β -Lactamase zu hemmen, und wenn ein β -Lactamase-Inhibitor in Kombination mit einem Penicillin oder Cephalosporin verwendet wird, kann er die antibakterielle Wirksamkeit des Penicillins oder Cephalosporins gegenüber bestimmten Mikroorganismen steigern oder verstärken. In Betracht kommt eine Verstärkung antibakterieller Wirksamkeit, wenn die antibakterielle Aktivität einer Kombination einer β -Lactamase hemmenden Substanz und eines β -Lactamantibiotikums wesentlich größer ist als die Summe der antibakteriellen Aktivitäten der Einzelkomponenten.

wendung bei der Herstellung von Verbindungen der Formel (III) durch Reaktion mit einem Phosphoran der Formel $R_1R_2C=P(C_6H_5)_3$.

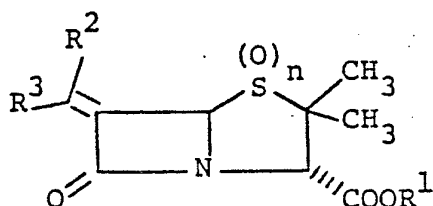
Die Vereinigtes Königreich-Patentanmeldung GB 2 053 220A offenbart u.a. bestimmte 6-Methylen-1,1-dioxopenicillansäuren und Ester der obigen Formel (III), worin n 2 ist und R_1 und R_2 unabhängig Wasserstoff, eine gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Aryl-, gegebenenfalls substituierte Cycloalkyl-, eine Aalkyl- oder gegebenenfalls substituierte Aminogruppe bezeichnen oder zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an dem sie hängen, R_1 und R_2 einen 3- bis 7-gliedrigen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring bilden.

Die US-PS 4 287 181 offenbart bestimmte 6-substituierte Penicillansäure-1,1-dioxide und deren Ester, worin der 6-Substituent



ist und u.a. R_3 H oder Alkanoyl und R_4 H, (C_1-C_4) Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Pyridyl ist, die als β -Lactamase-Inhibitoren brauchbar sind.

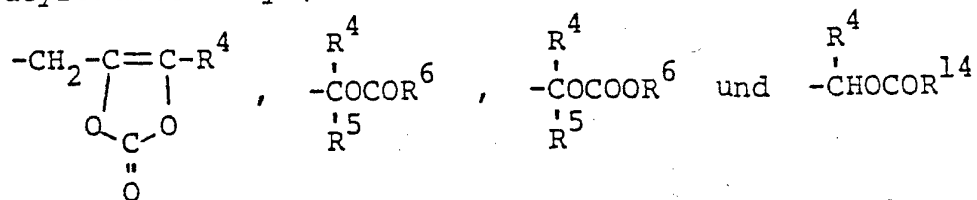
Die vorliegende Erfindung liefert neue 6-(subst.)-Methylenpenicillanate der Formel



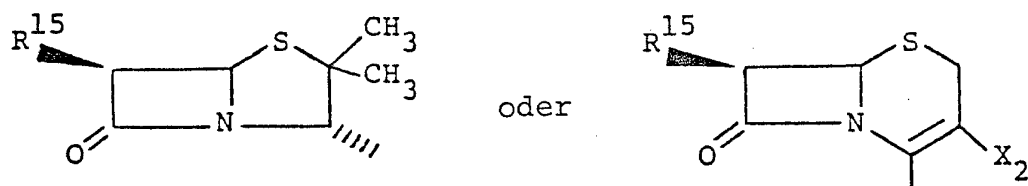
---(I),

worin n Null, 1 oder 2 ist, R^1 R^a oder R^b ist, worin R^a der Rest einer Carboxyschutzgruppe ist, ausgewählt unter Tetrahydropyranyl, Allyl, Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Benzhydryl, 2,2,2-Trichlorethyl, t-Butyl und Phenacyl; und R^b Wasserstoff oder der Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe

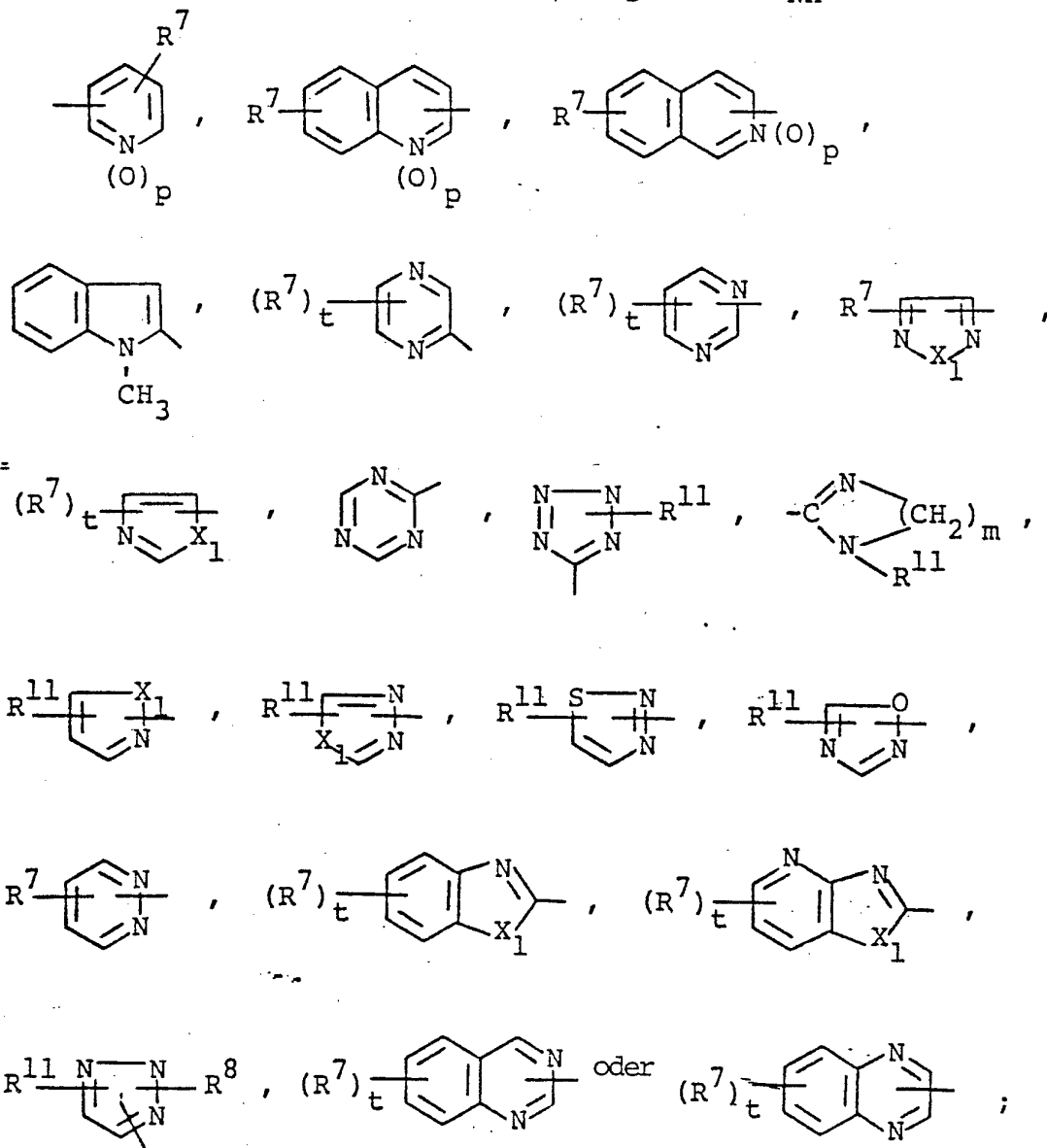
ist, ausgewählt unter 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl, γ -Butyrolacton-4-yl,



und R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff oder CH_3 sind, R^6 ($\text{C}_1\text{--C}_5$)-Alkyl ist und R^{14}



ist, worin X_2 der 3-Substituent eines bekannten Cephalosporin- β -Lactam-Antibiotikums ist, und R^{15} der 6- bzw. 7-Substituent eines bekannten Penicillin- oder Cephalosporin- β -Lactam-Antibiotikums ist. Besonders bevorzugte R^{14} sind die obigen Penicillinreste, worin R^{15} 2-Phenylacetamido, 2-Phenoxyacetamido, D-2-Amino-2-phenylacetamido, D-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido, 2-Carboxy-2-phenylacetamido, 2-Carboxy-2-(2-thienyl)-acetamido, 2-Carboxy-2-(3-thienyl)acetamido, D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazinocarbonylamino)-2-phenylacetamido, D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazinocarbonylamino)-2-(4-hydroxyphenyl)acetamido oder 2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-imidazolidinon-1-yl ist; einer der Reste R^2 und R^3 Wasserstoff und der andere Cl, CH_2OH , Vinyl, ($\text{C}_1\text{--C}_4$)Alkylthio, ($\text{C}_1\text{--C}_4$)Alkylsulfonyl, Furyl, Thienyl, N-Methylpyrrolyl, N-Acetylpyrrolyl, $\text{R}^7\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}^7\text{C}_6\text{H}_4\text{S}$, $\text{---CH(R}^4\text{)NR}^{16}\text{R}^{17}$, $\text{---CNR}^8\text{R}^9$, $\text{---CNR}^8\text{R}^9$,
 S NH

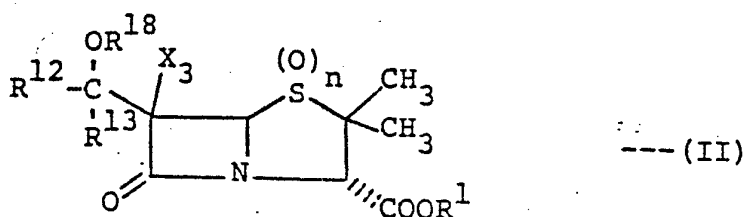


und m 2 oder 3 ist, p Null oder 1 ist, t Null, 1 oder 2 ist, X_1 S, O oder NR^{11} ist, R^7 Wasserstoff, (C_1-C_4) Alkyl, (C_1-C_4) Alkoxy, Allyloxy, Hydroxyl, Carboxyl, (C_2-C_5) Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_5) Alkylcarbonyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Pyridyl, $NR^{8,9}$, $CONR^{8,9}$, $NHCOR^{10}$, NO_2 , Cl, Br, CF_3 oder SR^8 ist, R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff, (C_1-C_4) Alkyl, Phenyl oder Benzyl sind, R^{10} (C_1-C_4) Alkyl, CF_3 oder Phenyl ist,

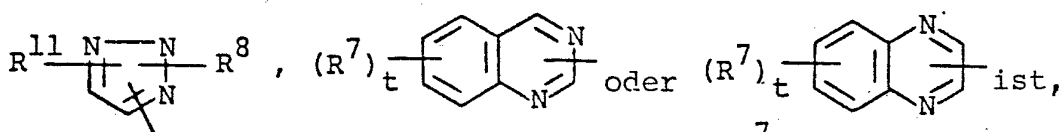
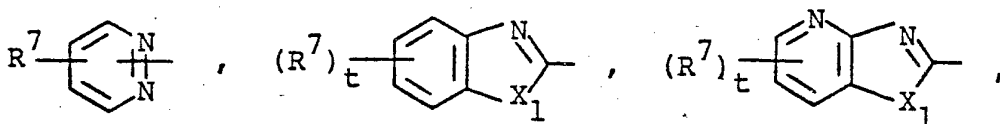
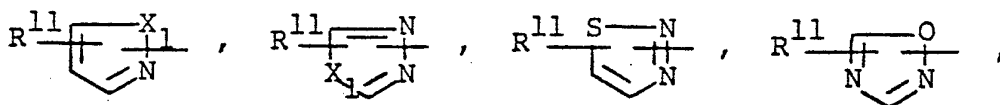
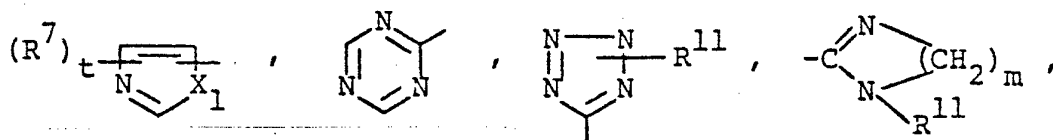
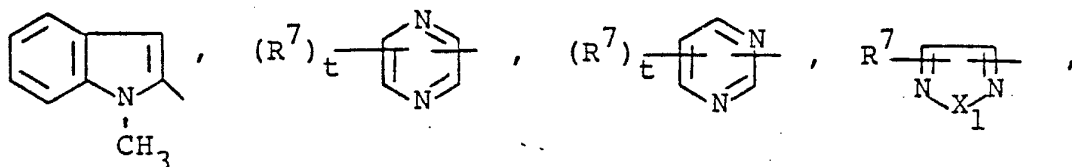
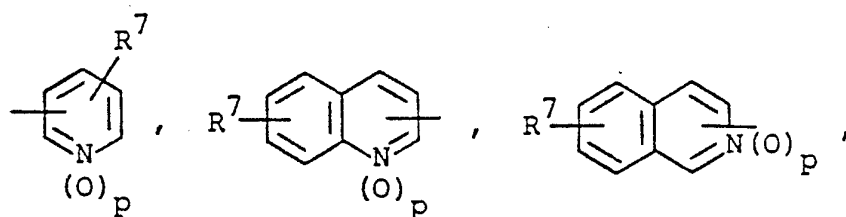
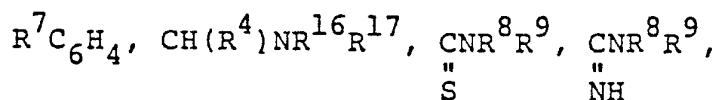
R^{11} Wasserstoff, CH_3 , C_2H_5 oder CH_3CO ist, R^{16} und R^{17} jeweils H, (C_1-C_4) Alkyl, (C_2-C_4) Hydroxyalkyl sind oder zusammen genommen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, R^{16} und R^{17} eine 5- bis 7-gliedrige heterocyclische Gruppe bilden, besonders bevorzugte solche heterocyclische Gruppen sind Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino oder 4-Methylpiperazino, oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz der Verbindung, worin R^2 oder R^3 eine Gruppe ist, die ein basisches Stickstoffatom enthält, oder ein pharmazeutisch annehmbares kationisches Salz der Verbindung, worin R^1 Wasserstoff ist oder R^2 oder R^3 eine Carboxylgruppe enthalten.

Die obigen Verbindungen, worin $R^1 R^a$ ist, sind brauchbar als Zwischenstufen zur Herstellung der Verbindungen, worin $R^1 R^b$ ist. Die letzteren Verbindungen sind die aktiven β -Lactamase-Inhibitoren der Erfindung.

Die Erfindung liefert ferner 6-($R^{12}R^{13}$ -subst.)-Hydroxymethylpenicillansäuren, 1-Oxide, 1,1-Dioxide und Ester davon der Formel



worin n und R^1 wie oben für Verbindungen der Formel (I) definiert sind, X_3 H oder Br ist, einer der Reste R^{12} und R^{13} Wasserstoff und der andere Vinyl, (C_1-C_4) Alkylsulfonyl, Furyl, Thienyl, N-Methylpyrrolyl, N-Acetylpyrrolyl,

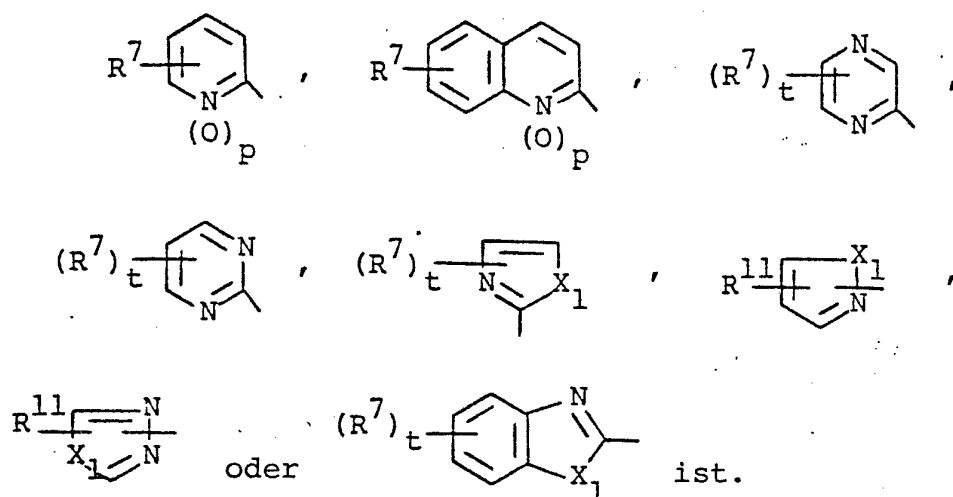


vorausgesetzt, daß, wenn R^{12} oder R^{13} $\text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---}$ ist und p Null ist, R^7 eine andere Bedeutung hat $\text{---} (O)_p$ als H oder CH_3 , R^{18} H, (C_2-C_5) Alkanoyl, (C_2-C_5) Alkoxy-carbon-yl, Pyrazincarbonyl, Benzoyl, CF_3CO oder $CONR^8R^9$ ist und $m, p, t, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{16}, R^{17}$ und X_1 wie zuvor definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder Carboxylatsalz.

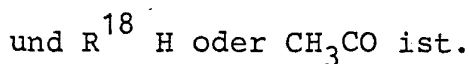
Die Verbindungen der Formel (II) sind alle brauchbar als che-

mische Zwischenstufen für die Herstellung der entsprechenden 6-(subst.)-Methylen-1,1-dioxopenicillanate der Formel (I). Außerdem jedoch sind die Verbindungen der Formel (II), worin R^1 Wasserstoff oder der Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe ist, R^b , wie oben definiert, brauchbar wegen ihrer β -Lactamase-hemmenden Aktivität, insbesondere, wenn in Verbindung mit einem β -Lactam-Antibiotikum verwendet.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, bei denen n Null oder 2 ist und einer der Reste R^2 und R^3 Wasserstoff und der andere Furyl, Thienyl, CH_2OH , Phenyl, Methylsulfonyl, N-Methylpyrrolyl,

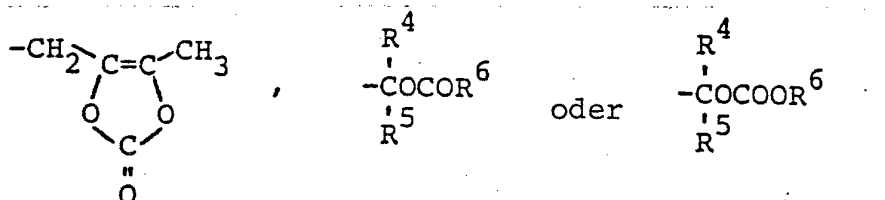


Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (II) sind solche, bei denen n Null oder 2 ist, einer der Reste R_{12} und R_{13} H und der andere Vinyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, N-Methylpyrrol-2-yl, N-Acetylpyrrol-2-yl, 3-Hydroxy-2-pyridyl, 4-Methoxy-2-pyridyl,



Besonders bevorzugte Bedeutungen für die Carboxyschutzgruppe, R^a , sind Allyl, Benzyl, t-Butyl und 2,2,2-Trichlorethyl, und insbesondere bevorzugt ist Allyl aufgrund der relativen Leichtigkeit, mit der es selektiv hergestellt und entfernt wird.

Besonders bevorzugt als Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe, d.h. R^b , wie oben definiert, sind



und insbesondere solche, worin R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff sind und R^6 wie zuvor definiert ist.

Neben der Bereitstellung von Arbeitsweisen zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) und (II) liefert die Erfindung ferner ein Verfahren zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in einem Säuger, den Menschen eingeschlossen, das das Verabreichen einer antibakteriell wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), worin R^1 R^b ist, wie oben defi-

niert, an einen eine solche Behandlung benötigenden Säuger umfaßt.

Auch werden pharmazeutische Zusammensetzungen zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in Säugern, den Menschen eingeschlossen, zur Verfügung gestellt, die eine antibakteriell wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I), worin $R^1 R^b$ ist, umfassen.

Die Verbindungen der Formeln (I) und (II), worin $R^1 R^b$ ist, wie oben definiert, sind brauchbar als Inhibitoren für β -Lactamase-Enzyme. Nach diesem Mechanismus verstärken diese Verbindungen die Aktivität von β -Lactam-Antibiotika (Penicillinen und Cephalosporinen), insbesondere gegenüber solchen Mikroorganismen, die gegen das β -Lactam-Antibiotikum resistent oder teilresistent sind durch die Erzeugung von Enzymen (β -Lactamasen), die sonst das β -Lactam-Antibiotikum zerstören oder teilweise zerstören würden. So wird das Spektrum der Aktivität des β -Lactam-Antibiotikums vergrößert.

Weiter noch schafft die Erfindung ein Verfahren zum Behandeln einer bakteriellen Infektion in einem Säuger, einen Menschen eingeschlossen, das die Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge eines Penicillins oder Cephalosporins, insbesondere der oben aufgezählten, und einer β -Lactamase-hemmenden Menge einer Verbindung der Formel (I) oder (II) an einen eine solche Behandlung benötigenden Säuger umfaßt.

Während die erfindungsgemäßen Verbindungen die Aktivität von β -Lactam-Antibiotika im allgemeinen verstärkend wirksam sind, findet sich ihre bevorzugte Verwendung in ihrer Kombination mit einem Penicillin oder Cephalosporin etablierter klinischer Brauchbarkeit, nämlich Amoxicillin, Ampicillin, Apalcillin, Azlocillin, Azthreonam, Bacampicillin, Carbenicillin, Carbenicillin-indanyl, Carbenicillinphenyl, Cefaclor, Cefadroxil, Cefaloram, Cefamandol, Cefamandol-nafat, Cefaparol, Cefatrizin, Cefazolin, Cefbuperazon, Cefonicid,

Cefmenoxim, Cefodizim, Cefoperazon, Ceforanid, Cefotaxim, Cefotiam, Cefoxitin, Cefpiramid, Cefpirom, Cefsulodin, Ceftazidim, Ceftizoxim, Ceftriaxon, Cefuroxim, Cephacetril, Cephalalexin, Cephalo-glycin, Cephaloridin, Cephalothin, Cephapirin, Cephradin, Cyclacillin, Epicillin, Furazlocillin, Hetacillin, Lenampicillin, Levopropylcillin, Mecillinam, Mezlocillin, Penicillin G, Penicillin V, Phenethicillin, Piperacillin, Pirbenicillin, Pivampicillin, Sarmoxicillin, Sarpicillin, Suncillin, Talampicillin und Ticarcillin, einschließlich ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze. Die für diese β -Lactame verwendeten Bezeichnungen sind allgemein USAN, d.h. in den Vereinigten Staaten gewählte Bezeichnungen.

Dazu gehören auch Kombinationen der β -Lactamase-Inhibitoren der Erfindung mit 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(5,6-dihydro-4-pyridinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (HR-810); 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(N-methylpyrrolidinium)methyl-3-cephem-4-carboxylat (BMV-28,142) und 7-[D-(2-[4-Carboxy-5-imidazolcarboxamido])-2-phenylacetamido]-3-[4-(2-sulfonatoethyl)pyridinium]-3-cephem-4-carbonsäure.

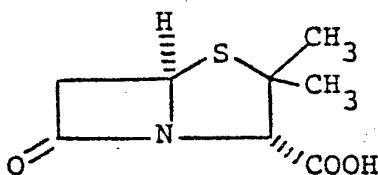
Obgleich die erfindungsgemäßen Verbindungen getrennt von den β -Lactam-Antibiotika verabreicht werden können, sind Kombinationsdosierungsformen bevorzugt. Die pharmazeutische Zusammensetzung, ob für orale oder parenterale Anwendung, umfaßt in einem Gewichtsverhältnis von 1:3 bis 3:1 einen β -Lactamase-Inhibitor der Formel (I) oder (II) und ein β -Lactam-Antibiotikum in Gesamtmengen, die ausreichen, eine bakterielle Infektion in einem Säuger in einer einzigen oder, üblicher, mehrfachen Dosen erfolgreich zu behandeln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (II), worin eine der Gruppen R^2 , R^3 , R^{12} oder R^{13} ein basisches Stickstoffatom enthält, vermögen Säureadditionssalze zu bil-

den. Solche Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren fallen unter die Erfindung. Beispiele für solche Säuren sind Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Phosphor-, Zitronen-, Apfel-, Wein-, Malein-, Fumar-, Glucon-, Zucker-, Benzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, p-Chlorbenzolsulfon- und 2-Naphthalinsulfonsäure.

Ferner bilden die Verbindungen der Formeln (I) und (II), worin R^1 Wasserstoff ist, kationische Salze, und solche Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Kationen fallen unter die Erfindung. Beispiele für solche Kationen sind Natrium, Kalium, Ammonium, Calcium, Magnesium, Zink, und substituierte Ammoniumsalze, gebildet mit Aminen, wie Diethanolamin, Cholin, Ethylendiamin, Ethanolamin, N-Methylglucamin und Procain.

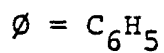
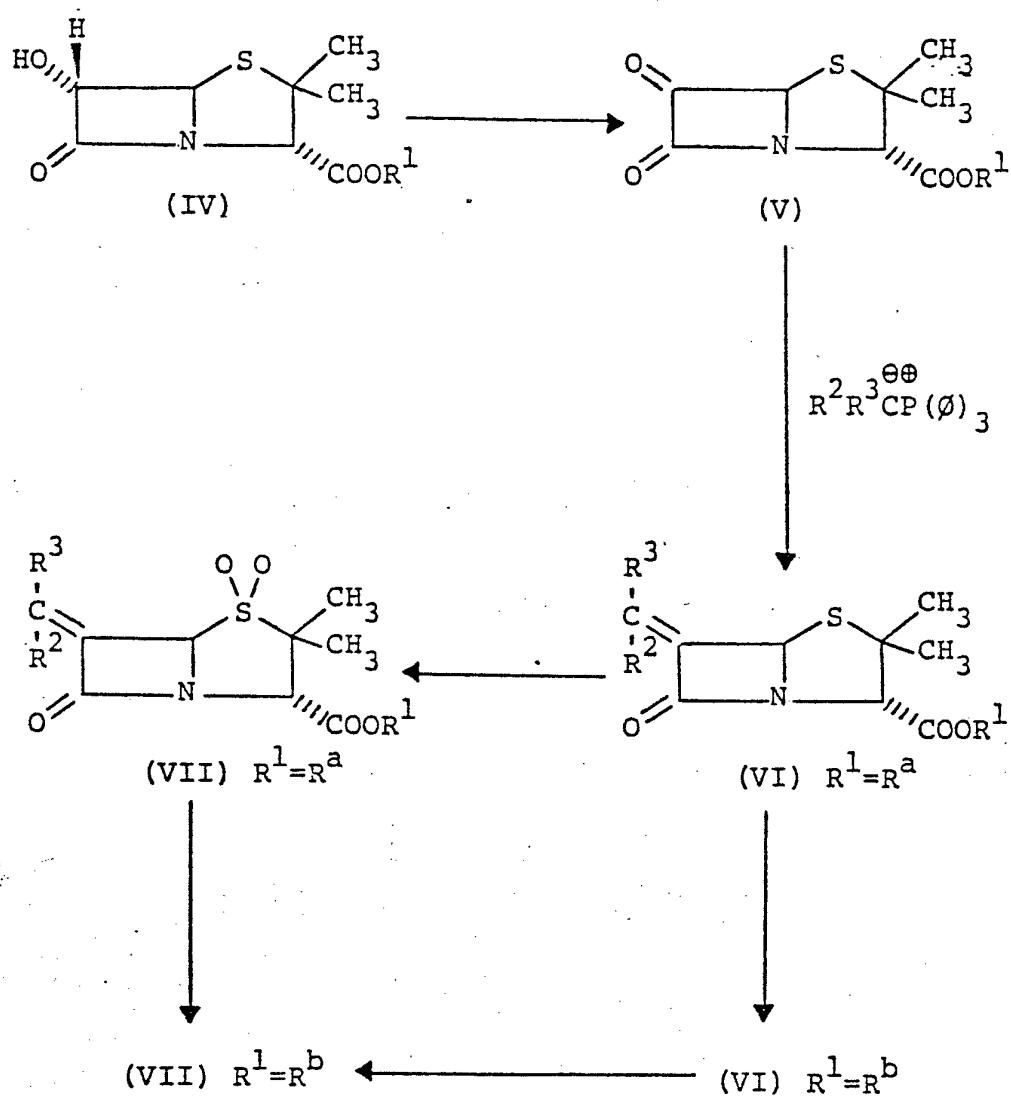
Die Erfindung bezieht sich auf Derivate von Penicillansäure, die durch die folgende Strukturformel wiedergegeben wird:



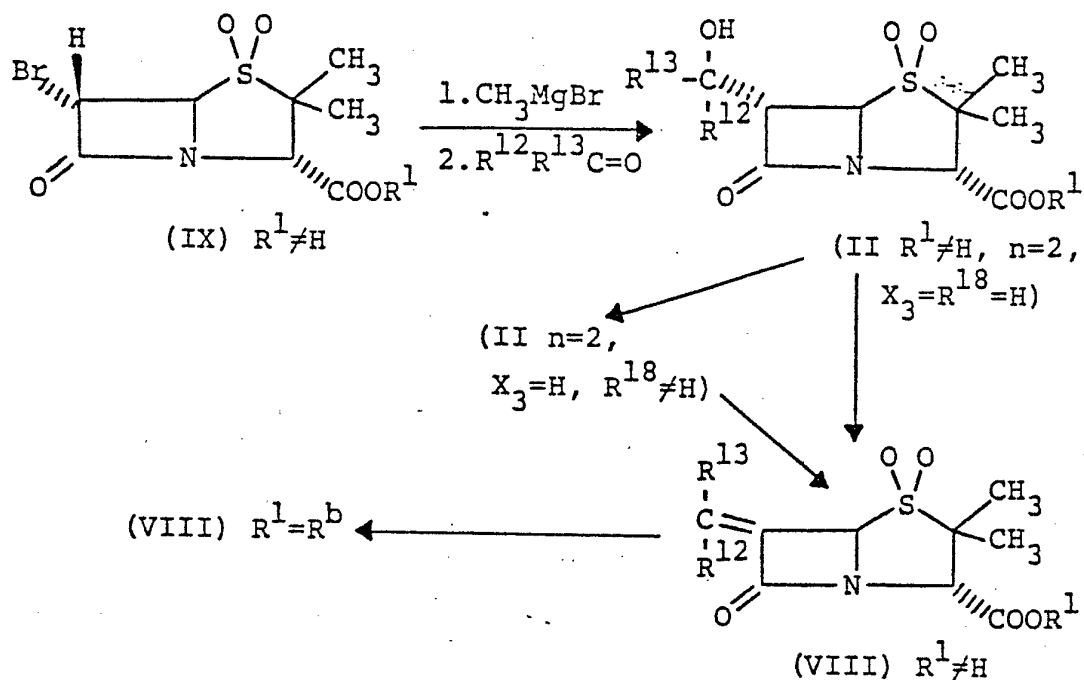
In Derivaten von Penicillansäure gibt eine unterbrochene Linienbindung (----) eines Substituenten an den bicyclischen Kern an, daß der Substituent unter der Ebene des Kerns liegt. Solch ein Substituent wird als in α -Konfiguration befindlich bezeichnet. Umgekehrt gibt eine breite Linienbindung (—) eines Substituenten an den bicyclischen Kern an, daß der Substituent über der Ebene des Kerns liegt. Diese letztere Konfiguration wird als die β -Konfiguration bezeichnet. Wie hier verwendet, gibt eine ausgezogene Linienbindung (—) eines Substituenten an den bicyclischen Kern an, daß der Substituent entweder in α -Konfiguration oder in β -Konfiguration sein kann.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden z.B. nach einer oder mehreren der folgenden allgemeinen Methoden hergestellt.

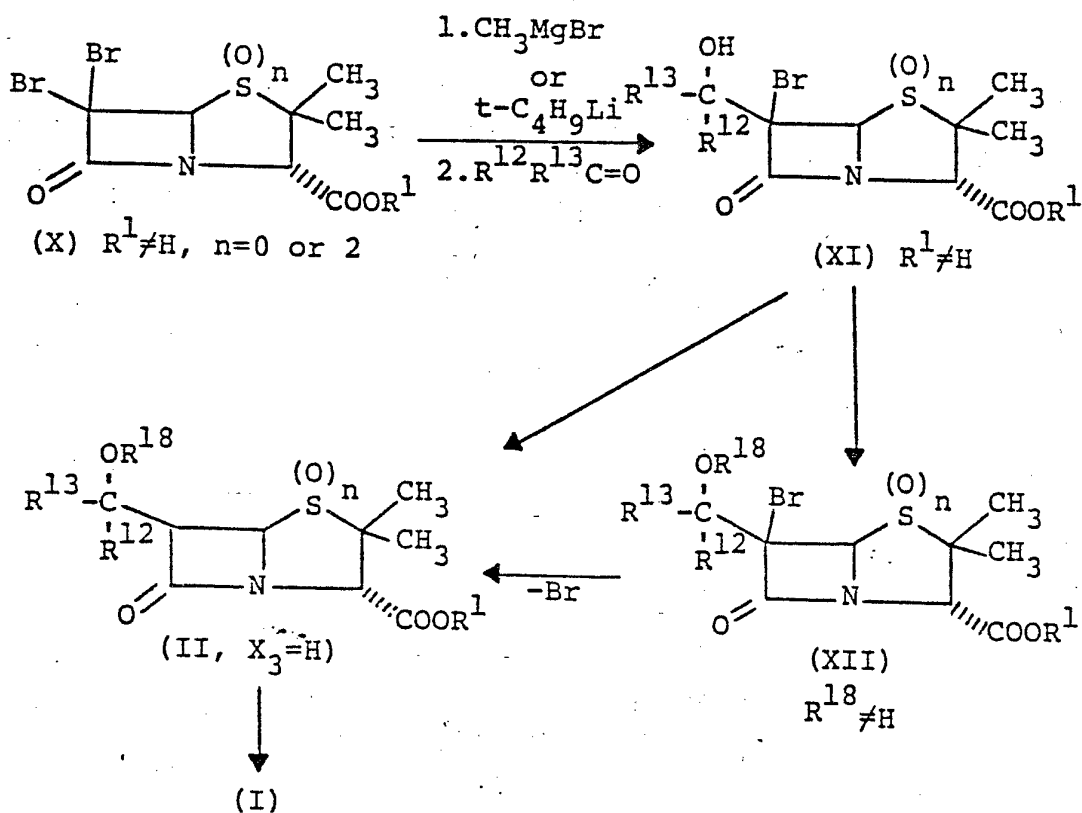
Methode A



Methode B

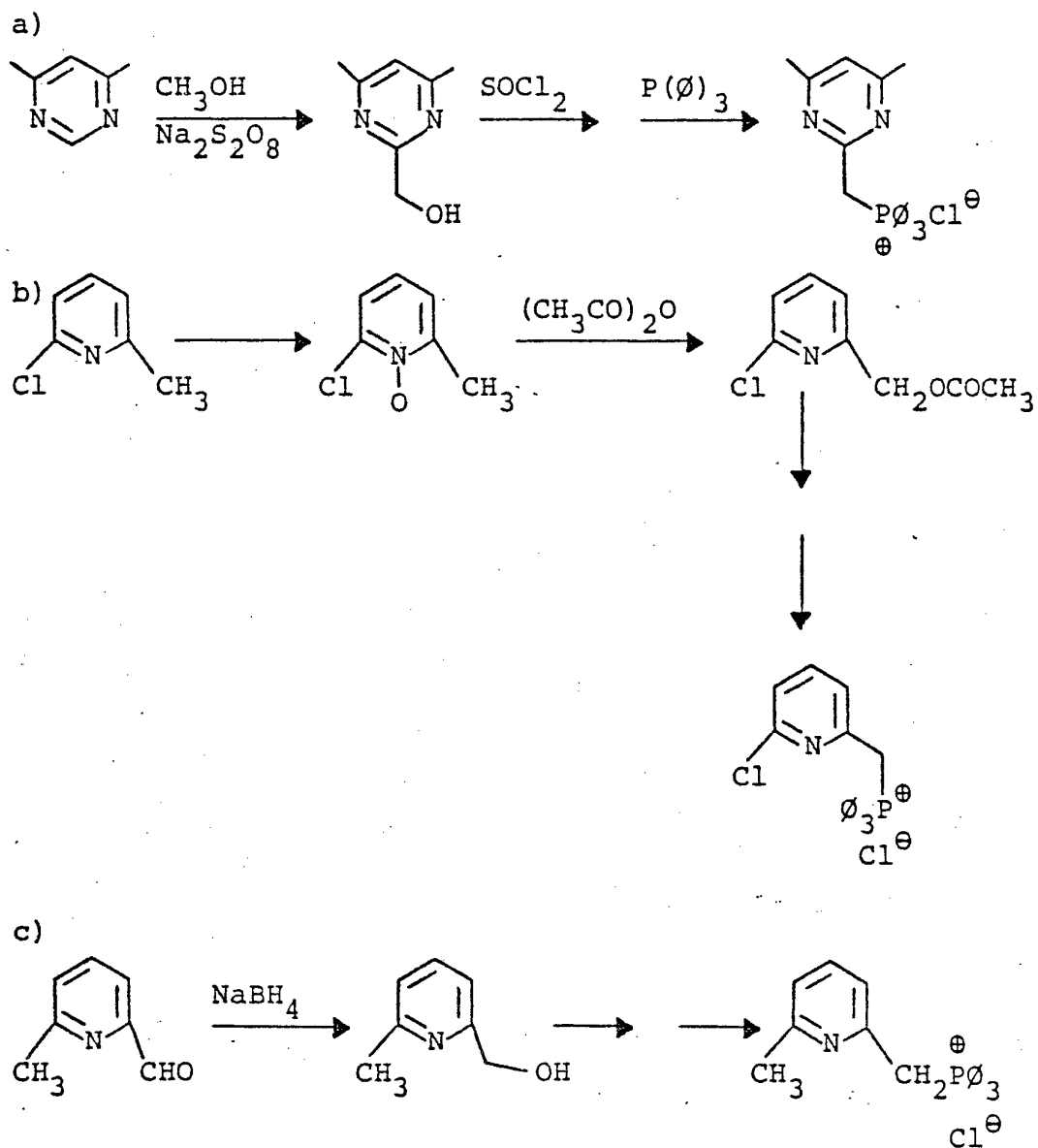


Methode C



Die erforderlichen Wittig-Salze der Formel $R^2R^3CHP^{\oplus}(C_6H_5)_3Cl^{\ominus}$, die in der obigen Methode A eingesetzt werden, sind entweder bekannte Verbindungen oder werden aus handelsüblichen Vorstufen nach gewöhnlichen Synthesemethoden hergestellt, wie z.B. nachfolgend veranschaulicht.

Herstellung von Wittig-Salzen



Die primären Alkohole der allgemeinen Formel R^3CH_2OH werden in die entsprechenden Chlormethyl-Verbindungen umgewandelt, typischerweise durch Umsetzen des Alkohols mit einer äquimolaren Menge Thionylchlorid in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid, bei oder etwa bei Raumtemperatur. Das Produkt wird, z.B. durch Neutralisieren des Reaktionsgemischs und Extrahieren, isoliert.

Die Chlormethyl-Verbindung, R^3CH_2Cl , wird dann in das gewünschte Wittig-Salz umgewandelt, z.B. durch Reaktion mit einer äquimolaren Menge Triphenylphosphin. Typischerweise erfolgt dieser Schritt in einem Lösungsmittel, wie Toluol, bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise bei der Rückflußtemperatur. Das gewünschte Produkt bildet einen Niederschlag, der dann durch Filtrieren gesammelt wird.

6- α -Hydroxypenicillansäure ist eine bekannte Verbindung, siehe z.B. Hauser et al., *Helv. Chim. Acta*, 50, 1327 (1967). Die Säure wird in ein Carboxy-geschütztes Derivat der Formel (IV) umgewandelt. Die Identität der Carboxyschutzgruppe ist nicht kritisch. Die einzigen Erfordernisse für die Carboxyschutzgruppe R^a sind, daß (i) sie gegenüber Oxidationsbedingungen stabil sein muß, die angewandt werden, um den 6-Oxopenicillanatester (V) zu bilden, und der sich anschließenden Reaktion mit dem Wittig-Reagens zur Bildung des 6-(subst.)-Methylenpenicillanats der Formel (VI, $R^1=R^a$), (ii) sie selektiv von der Verbindung der Formel (VI, $R^1=R^a$) unter Anwendung von Bedingungen entfernenbar sein muß, unter denen sowohl das β -Lactam als auch die 6-(subst.)-Methylengruppen praktisch intakt bleiben, (iii) sie gegenüber Oxidation der Verbindung (VI, $R^1=R^a$) zu den Sulfonen der Formel (VII) oder den entsprechenden Sulfoxiden stabil sein muß. Solche typischen Carboxyschutzgruppen, die die obigen Erfordernisse erfüllen, sind die Tetrahydropyranyl-Gruppe, die Benzyl-Gruppe, die Benzhydryl-Gruppe, 2,2,2-Trichlorethyl-Gruppe, die Allyl-Gruppe, die t-Butyl-Gruppe und die Phenacyl-Gruppe. Siehe ferner US-PS

3 632 850 und 3 197 466, GB-PS 1 041 985, Woodward et al., Journal of the American Chemical Society, 88, 852 (1966), Chauvette, Journal of Organic Chemistry, 36, 1259 (1971), Sheehan et al., Journal of Organic Chemistry, 29, 2006 (1964), und "Cephalosporin and Penicillins, Chemistry and Biology", Herausgeber H. E. Flynn, Academic Press, Inc., 1972. Solche besonders bevorzugten Gruppen sind Allyl, Benzyl und 2,2,2-Trichlorethyl und insbesondere bevorzugt ist Allyl aufgrund seiner leichten Herstellung und selektiven Entfernung.

Die Oxidation des Carboxy-geschützten 6- α -Hydroxypenicillanats (IV) zu dem entsprechenden 6-Oxo-penicillanat-Ester (X) erfolgt typischerweise mit einer ungefähr äquimolaren Menge an Trifluoressigsäureanhydrid und einem molaren Überschuß an Dimethylsulfoxid in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid. Die Reaktion wird vorzugsweise bei einer Temperatur von etwa -80 bis -70°C durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird neutralisiert, z.B. durch Zugabe eines tertiären Amins, wie Triethylamin, worauf das Gemisch isoliert wird, z.B. durch Verteilen zwischen Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel und Eindampfen der organischen Schicht.

Der 6-Oxopenicillanatester der Formel (V) wird dann mit einem Wittig-Reagens der Formel $R^2R^3\overset{\oplus}{C}P(C_6H_5)_3$ umgesetzt. Diese Reaktion erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels, z.B. eines Kohlenwasserstoffs, wie Pentan, Hexan, Benzol, Toluol oder Xylol, eines halogenierten Kohlenwasserstoffs, wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, 1,2-Dichlorethan, 1,2-Dibromethan oder Chlorbenzol, eines Ethers, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder t-Butylmethylether. Während diese Reaktion über einen Temperaturbereich von etwa -100 bis +50°C durchgeführt werden kann, ist eine bevorzugte Temperatur im Bereich von etwa -78 bis 25°C.

Das gewünschte Produkt der Formel (VI, $R^1=R^a$) wird nach bekannten Techniken isoliert, z.B. wird die Reaktion durch Zugabe von wässrigem Ammoniumchlorid abgeschreckt, mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert und das Lösungsmittel verdampft. Das anfallende Produkt wird, wenn gewünscht, nach herkömmlichen Methoden, die dem Fachmann auf dem Gebiet bekannt sind, gereinigt, z.B. durch Säulenchromatographie an Kieselgel.

Die Ester der Formel (VI, $R^1=R^a$), worin R^a eine Carboxyschutzgruppe ist, wie oben definiert, können dann in die entsprechende Säure oder einen Ester der Formel (VI, $R^1=R^b$) umgewandelt werden, worin R^b Wasserstoff oder ein in vivo leicht hydrolysierbaren Ester bildender Rest ist. Typischerweise wird die Carboxyschutzgruppe von der Zwischenstufenverbindung der Formel (VI, $R^1=R^a$) zur Bildung der entsprechenden Carbonsäure abgespalten. Die zur Entfernung der Carboxyschutzgruppe speziell gewählte Methode wird von der genauen Natur des Esterrestes R^a abhängen, aber eine geeignete Methode wird für den Fachmann leicht erkennbar sein.

Wie oben erwähnt, ist eine besonders bevorzugte Carboxyschutzgruppe R^a Allyl. Während diese Gruppe durch milde saure oder alkalische Hydrolysearbeitsweisen mit befriedigenden Ergebnissen abgespalten werden kann, ist eine besonders bevorzugte Methode ihrer Abspaltung die Verwendung eines löslichen Palladium(0)-Komplexes, Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) als Katalysator, eine zuvor von Jeffrey und McCombie, J. Org. Chem., 47, 587-590 (1982) berichtete Methode. In einer typischen Arbeitsweise wird der Allylester in reaktionsinertem Lösungsmittel, z.B. Ethylendichlorid, Chloroform, Ethylacetat, und eine katalytische Menge an Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), z.B. etwa 1 bis 5 Mol-%, bezogen auf den Allylester, und ein etwa gleiches Gewicht an Tri-phenylphosphin unter einer Stickstoffatmosphäre zusammengebracht. Hierzu wird ein Natrium- oder Kaliumsalz von 2-Ethylhexanoat in einer zum Ausgangs-Allylester äquimolaren Menge gegeben, und

das anfallende Gemisch wird bei Raumtemperatur gerührt, bis das gewünschte Salz, z.B. der Formel (VI), worin R^1 Na oder K ist, vollständig ausgefallen ist. Gewöhnlich ist die Umsetzung in etwa zwei bis zwanzig Stunden praktisch vollständig. Das Salz wird dann gesammelt, z.B. durch Filtrieren.

Wenn Sulfoxide oder Sulfone gemäß der Erfindung gewünscht werden, beispielsweise solche der Formel (I), worin n 1 oder 2 ist, werden die Sulfide der Formel (VI) oxidiert, wobei irgend eines aus einer großen Vielfalt von Oxidationsmitteln, die auf dem Gebiet für die Oxidation von Sulfoxiden zu Sulfonen bekannt sind, verwendet wird. Besonders bequeme Reagentien jedoch sind Metallpermanganate, wie die Alkalimetallpermanganate und die Erdalkalimetallpermanganate, und organische Peroxysäuren, wie organische Peroxycarbonsäuren. Geeignete Einzelreagentien sind Natriumpermanganat, Kaliumpermanganat, 3-Chlorperbenzoesäure und Peressigsäure.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von Oxidationsmitteln sind die organischen Peroxysäuren, und eine bevorzugte organische Peroxysäure ist 3-Chlorperbenzoesäure.

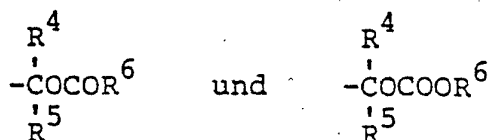
Wenn das gewünschte Oxidationsprodukt ein Sulfoxid der Formel (I) ist, worin n 1 ist, werden annähernd Moläquivalente des Ausgangssulfids ($n=0$) und des Oxidationsmittels eingesetzt. Wenn das gewünschte Produkt ein Sulfon ist, z.B. der Formel (I), worin n 2 ist, wird das Sulfid mit zwei oder mehr Moläquivalenten Oxidationsmittel zusammengebracht. Andererseits können natürlich die Sulfoxide als Ausgangsmaterialien für die Herstellung des entsprechenden Sulfons dienen, in welchem Falle wenigstens eine etwa äquimolare Menge an Oxidationsmittel verwendet wird.

Wenn z.B. eine Verbindung der Formel (VI; $R^1=R^a$), worin R^a wie zuvor definiert ist, zu der entsprechenden Verbindung der Formel (VII) unter Verwendung einer organischen Peroxysäure, z.B. einer Peroxycarbonsäure, oxidiert wird, wird die

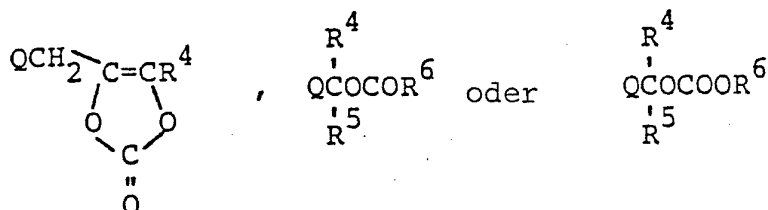
Reaktion gewöhnlich durch Behandeln der Verbindung der Formel (VI, $R^1=R^a$) mit etwa zwei bis etwa vier Moläquivalenten des Oxidationsmittels in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Typische Lösungsmittel sind chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Chloroform und 1,2-Dichlorethan, und Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran und 1,2-Dimethoxyethan. Die Reaktion wird normalerweise bei einer Temperatur von etwa -20 bis etwa 50°C und vorzugsweise bei etwa 25°C durchgeführt. Bei etwa 25°C werden gewöhnlich Reaktionszeiten von etwa 2 bis etwa 16 h angewandt. Das Produkt wird normalerweise durch Entfernen des Lösungsmittels durch Verdampfen im Vakuum isoliert. Das Produkt kann nach herkömmlichen Methoden, die auf dem Fachgebiet gut bekannt sind, gereinigt werden.

Bei den oben erwähnten Oxidationsarbeitsweisen ist es bevorzugt, ein Ausgangsmaterial zu verwenden, bei dem die Carboxygruppe durch die oben erwähnten Carboxyschutzgruppen, R^a , geschützt ist. Das Abspalten der Carboxyschutzgruppe aus dem Produkt-Sulfoxid oder -Sulfon erfolgt in normaler Weise für die spezielle verwendete Schutzgruppe, z.B., wie oben für die Verbindungen (VI, $R^1=R^a$) beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, z.B. der Formel (I) oder (II), worin R^1 ein in vivo leicht hydrolysierbarer esterbildender Rest ist, können direkt aus der entsprechenden Verbindung, in der R^1 Wasserstoff ist, nach herkömmlichen Veresterungstechniken hergestellt werden. Die speziell gewählte Methode wird von der genauen Struktur des esterbildenden Restes abhängen, aber eine geeignete Methode wird vom Fachmann leicht ausgewählt werden. Für den Fall, daß R^1 unter 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl, γ -Butyrolacton-4-yl und Gruppen der Formeln



worin R^4 , R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind; ausgewählt wird, können sie durch Alkylieren der geeigneten erfindungsgemäßen Verbindung, worin R^1 Wasserstoff ist, mit einem Halogenid der Formel R^bQ , d.h., einem 3-Phthalidylhalogenid, einem 4-Crotonolactonylhalogenid, einem γ -Butyrolacton-4-ylhalogenid oder einer Verbindung der Formel



worin Q Halogen ist und R^4 , R^5 und R^6 wie zuvor definiert sind, hergestellt werden. Die Begriffe "Halogenid" und "Halogen" sollen Derivate des Chlors, Broms und Jods bedeuten. Die Umsetzung wird typischerweise durch Lösen eines Salzes der Verbindung z.B. der Formel (I) oder (II), worin R^1 Wasserstoff ist, in einem geeigneten polaren organischen Lösungsmittel, z.B. N,N-Dimethylformamid, und anschließendes Zugabe von etwa einem Moläquivalent des geeigneten Halogenids (R^bQ) durchgeführt. Wenn die Reaktion praktisch vollständig abgelaufen ist, wird das Produkt nach Standardtechniken isoliert. Oft genügt es, das Reaktionsmedium einfach mit einem Überschuß Wasser zu verdünnen und dann das Produkt in ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel zu extrahieren und es dann durch Lösungsmittelverdampfung zu gewinnen. Salze der Ausgangsmaterialien, die gewöhnlich verwendet werden, sind Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, tert.-Aminsalze, wie Triethylamin-, N-Ethylpiperidin-, N,N-Dimethylanilin- und N-Methylmorpholinsalze und quaternäre Ammoniumsalze, wie Tetramethylammonium- und Tetrabutylammoniumsalze. Die Reaktion wird bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 100°C und gewöhnlich bei etwa 25°C durchgeführt. Die Länge der Zeit, die nötig ist, um vollständige Umsetzung zu erreichen, variiert mit einer Vielfalt von Faktoren, wie der

Konzentration der Reaktionskomponenten und der Reaktivität der Reagentien. So reagiert, wenn man die Halogenverbindung betrachtet, das Jodid schneller als das Bromid, das wiederum schneller reagiert als das Chlorid. Tatsächlich ist es manchmal vorteilhaft, bei Verwendung einer Chlorverbindung bis zu einem Mol-Äquivalent eines Alkalimetalljodids zuzusetzen. Dies hat den Effekt der Beschleunigung der Reaktion. Unter voller Berücksichtigung der vorstehenden Faktoren werden gewöhnlich Reaktionszeiten von etwa 1 bis etwa 24 h angewandt.

Wenn Methode B, wie oben ausgeführt, zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (II), worin $n = 2$ und X_3 und R^{18} jeweils Wasserstoff sind, oder Verbindungen der Formel (VIII) angewandt wird, wird der erforderliche 6- α -Brom-1,1-dioxopenicillan-Ester als Ausgangsmaterial (IX) in ein Grignard-Reagens durch Umsetzen mit einer äquimolaren Menge eines niedermolekularen Grignard-Reagens, z.B. Ethylmagnesiumbromid, Ethylmagnesiumchlorid oder n-Butylmagnesiumjodid, in etherischem Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Ethylether, bei einer Temperatur von -80 bis 25°C , typischerweise -78°C , übergeführt. Nach einigen wenigen Minuten Rühren wird eine äquimolare Menge des geeigneten Aldehyds der Formel $R^{12}R^{13}C=O$ zugesetzt und weiter gerührt, bis die Reaktion praktisch vollständig ist, gewöhnlich etwa 10 min bis etwa 4 h bei der gleichen Temperatur. Der gewünschte Ester der Formel (II), $n=2$, wird dann nach Standardmethoden isoliert. Beispielsweise wird die Reaktion mit wässrigem Ammoniumchlorid abgeschreckt und das Produkt mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel extrahiert. Das anfallende Produkt (II) wird weiter gereinigt, z.B. durch Kieselgelchromatographie.

Der sekundäre Alkohol der Formel (II), $n=2$, $X_3=H$, kann dann dehydratisiert werden, um die entsprechende 6-(subst.)-Methylen-1,1-dioxopenicillan-Verbindung der Formel (VIII) zu liefern. Während eine Vielfalt von auf dem Fachgebiet zur Dehydratisierung sekundärer Alkohole zu Olefinen bekannten

Methoden erfolgreich zur Durchführung dieser Stufe angewandt werden kann, wendet eine bevorzugte Methode die Umwandlung des Alkohols in ein Acetat durch Reaktion mit wenigstens äquimolaren Mengen Essigsäureanhydrid und Pyridin und anschließendem Rühren bei Raumtemperatur für 1 bis 10 h zur Bildung des Olefins in wesentlichen Mengen an. Die Reaktion wird gewöhnlich mit Wasser abgeschreckt und das gewünschte Produkt (II), $n=2$, wird durch Extraktionsmethoden isoliert und gereinigt, wenn gewünscht.

Die Produkte der Formel (II) oder (VIII), erhalten, wie oben beschrieben, sind Ester, worin R^1 entweder eine Carboxyschutzgruppe, R^a , wie oben definiert, oder der Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe, R^b , wie oben definiert, ist. Diese Ester, worin R^1 R^a ist, werden in die entsprechenden Carbonsäuren (R^b = Wasserstoff) nach oben beschriebenen Methoden umgewandelt. Natürlich werden, wenn gewünscht, die Carbonsäuren der Formel (II) und (VIII) nach auch oben beschriebenen Methoden in eine entsprechende Verbindung, worin R^1 der Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe ist, umgewandelt.

Typischerweise werden die Ausgangs-6- α -Brom-1,1-dioxopenicillanatester (IX) aus der 6,6-Dibrom-1,1-dioxopenicillansäure durch Behandeln mit Natriumbicarbonat und Natriumbisulfit und anschließendes Ansäuern hergestellt. Die anfallende 6- α -Brom-1,1-dioxo-penicillansäure wird dann in einen Ester der Formel (IX) übergeführt.

Die Ausgangs-Ester der Formel (X), eingesetzt in Methode C, wie oben ausgeführt, sind bekannte Verbindungen, siehe z.B. die US-PS 4 234 579. Bei einer nach dieser Methode durchgeführten typischen Arbeitsweise wird der Ausgangs-Ester (X) in reaktionsinertem Lösungsmittel, z.B. Toluol, Xylol, Pentan, Tetrahydrofuran, Ethylether oder Gemischen hiervon, bei tiefer Temperatur mit einer äquimolaren Menge Alkylolithium-Reagens, z.B. n-Butyllithium, t-Butyllithium oder Methyl-

lithium, zusammengebracht, um eine Lithiopenicillin-Zwischenstufe zu bilden. Diese wird sofort mit einer äquimolaren Menge Aldehyd, $R^{12}R^{13}CO$, zusammengebracht, worin $R^{12}R^{13}$ wie zuvor definiert sind, und das Gemisch wird etwa 1 bis 4 Stunden bei -100 bis $-50^{\circ}C$, vorzugsweise bei $-78^{\circ}C$, gerührt. Die Reaktion wird dann abgeschreckt und die Bromhydrin-Zwischenstufe der Formel (XI) isoliert, z.B. durch Verteilen zwischen Wasser und Lösungsmittel und Reinigen des Extrakts durch Säulenchromatographie an Kieselgel oder Florisil (Magnesiumsilicat).

Alternativ wird der obige Ausgangs-Dibromester der Formel (X) mit einer äquimolaren Menge eines niedermolekularen Grignard-Reagens unter Einsatz der gleichen Reagentien und Bedingungen, wie oben für Methode B beschrieben, umgesetzt, um das Bromhydrin der Formel (XI) zu liefern.

Das Bromhydrin (XI) kann zur entsprechenden Verbindung (XII) acyliert werden, worin R^{18} eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, wie oben definiert. Typischerweise erfolgt die Acylierung durch Umsetzen äquimolarer Mengen Acylchlorid, Acylbromid oder des entsprechenden Säureanhydrids, des Zwischenstufen-Bromhydrins der Formel (XI) und eines tertiären Amins, z.B. Pyridin, N-Methylmorpholin oder dergleichen, in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels, vorzugsweise Methylenchlorid, Tetrahydrofuran oder Ethylacetat bei oder unter Raumtemperatur. Der gewünschte Diester der Formel (XII) wird dann nach gut bekannten Methoden, wie Extraktion und Verdampfen des Lösungsmittels, isoliert und, wenn gewünscht, gereinigt, z.B. durch Säulenchromatographie.

Die Bromhydrinester-Zwischenstufe (XI) oder der Bromdiester (XII) kann dann Hydrogenolysebedingungen unterworfen werden, um das Bromatom abzuspalten. Dies geschieht durch Anwenden irgend eines aus einer Vielzahl der bekannten Reduktionsmittel und -bedingungen, wie z.B. durch Aussetzen des Bromhydrins

Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators oder einer Reduktion mittels bestimmter Organozinnhydride.

Bevorzugte Organozinnhydrid-Reduktionsmittel sind die Di-alkylzinnhydride, Trialkylzinnhydride mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen in jeder der Alkylgruppen, und die Triarylzinnhydride, worin das Aryl Phenyl oder durch Nitro oder Alkyl oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiertes Phenyl ist. Besonders bevorzugt sind Triphenylzinnhydrid und Tri-n-butylzinnhydrid, wobei letzteres besonders bevorzugt ist aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit.

Die unter Verwendung der Zinnhydride durchgeführte Reaktion erfolgt gewöhnlich in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels. Geeignete Lösungsmittel zur Verwendung mit den Organozinnhydrid-Reduktionsmitteln sind solche, die die Ausgangsverbindung der Formel (XI) oder (XII) im wesentlichen lösen, aber nicht selbst mit dem Hydrid-Reduktionsmittel reagieren. Beispiele für solche Lösungsmittel umfassen die aromatischen Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol und Naphthalin, und Ether, wie Ethylether, Isopropylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1,2-Dimethoxyethan. Besonders bevorzugte Lösungsmittel aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit sind Benzol und Toluol.

Bei der Durchführung der Hydrogenolyse unter Verwendung von Organozinnhydrid-Reduktionsmitteln sind theoretisch äquimolare Mengen an Bromhydrin (XI) oder Bromdiester (XII) und Hydrid erforderlich. In der Praxis wird häufig ein Überschuß an Hydrid, z.B. 5 bis 50-molprozentiger Überschuß, angewandt, um vollständige Reaktion zu gewährleisten.

Die Hydrogenolyse durch Organozinnhydride verläuft unter den bevorzugten, oben offenbarten Bedingungen ohne Verwendung eines Katalysators praktisch vollständig. Die Umsetzung wird jedoch durch eine Quelle für freie Radikale, wie z.B. UV-

Licht, oder eine katalytische Menge an Azobisisobutyronitril oder Peroxide, wie Benzoylperoxid, beschleunigt. Eine katalytische Menge an Azobisisobutyronitril ist eine bevorzugte Quelle für freie Radikale für diese Reaktion.

Typischerweise wird die Verbindung der Formel (XI) oder (XII) in reaktionsinerten Lösungsmitteln gelöst, die Lösung wird unter einer inerten Atmosphäre, z.B. einer Stickstoff- oder einer Argonatmosphäre, gehalten, und die geeignete Menge an Organozinnhydrid und gegebenenfalls der Quelle für freie Radikale, z.B. Azobisisobutyronitril, zugesetzt und das anfallende Gemisch bei einer Temperatur im bevorzugten Bereich von etwa 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels gerührt. Die Umsetzung ist gewöhnlich in einigen wenigen Minuten bis zu etwa einigen wenigen Stunden, z.B. von 5 min beim Siedepunkt von Benzol bis zu etwa 20 h bei 0°C, beendet. Das Produkt der Formel (II, $X_3 = H$) wird dann nach dem Fachmann bekannten Methoden isoliert. Beispielsweise durch Verdampfen des Lösungsmittels und Kieselgelchromatographie des Rückstands.

Die Verbindungen der Formel (II, $X_3 = H$), gebildet durch Organozinnhydrid-Debromierung, wie oben beschrieben, haben sich überwiegend als 6- β -Isomere erwiesen, d.h., der 6- $R^{12}R^{13}C(OR^{18})$ -Substituent ist in β -Konfiguration.

Wenn die Hydrogenolyse unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators durchgeführt wird, besteht eine bequeme Methode zur Durchführung dieser Umwandlung im Rühren oder Schütteln einer Lösung einer Verbindung der Formel (XI) oder (XII) unter einer Atmosphäre aus Wasserstoff oder Wasserstoff im Gemisch mit einem inerten Verdünnungsmittel, wie Stickstoff oder Argon, in Gegenwart eines Edelmetall-Hydrogenolysekatalysators. Geeignete Lösungsmittel für diese Hydrogenolysereaktion sind solche, die die Ausgangsverbindung der Formel (XI) oder (XII) praktisch lösen, die aber nicht selbst Hydrierung oder Hydrogenolyse erfahren. Bei-

spiele für solche Lösungsmittel umfassen Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1,2-Dimethoxyethan, niedermolekulare Ester, wie Ethylacetat und Butylacetat, tertiäre Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Wasser und Gemische von diesem. Außerdem ist es oft wünschenswert, das Reaktionsgemisch so zu puffern, daß bei einem pH im Bereich von etwa 4 bis 9 und vorzugsweise von etwa 6 bis 8 gearbeitet wird. Borat-, Bicarbonat- und Phosphat-Puffer werden gewöhnlich verwendet. Das Einleiten des Wasserstoffgases in das Reaktionsmedium erfolgt gewöhnlich durch Vornahme der Reaktion in einem geschlossenen Behälter, der die Verbindung der Formel (XI) oder (XII), das Lösungsmittel, den Katalysator und den Wasserstoff enthält. Der Druck im Reaktionsbehälter kann von etwa 1 bis etwa 100 bar (kg/cm^2) variieren. Der bevorzugte Druckbereich, wenn die Atmosphäre im Reaktionsbehälter praktisch reiner Wasserstoff ist, ist etwa 2 bis etwa 5 bar (kg/cm^2). Die Hydrogenolyse erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 60°C und vorzugsweise von etwa 25°C bis etwa 50°C . Bei Anwendung der bevorzugten Temperatur- und Druckwerte erfolgt die Hydrogenolyse im allgemeinen in einigen wenigen Stunden, z.B. etwa 2 bis etwa 20 h. Die bevorzugten Edelmetallkatalysatoren, die bei dieser Hydrogenolyse-reaktion eingesetzt werden, sind der Typ der auf dem Fachgebiet für diese Art von Umwandlung bekannten Mittel, z.B. Nickel, Palladium, Platin und Rhodium. Palladium wird besonders bevorzugt. Der Katalysator liegt gewöhnlich in einer Menge von 0,1 bis etwa 25 Gew.-% und vorzugsweise von etwa 0,1 bis etwa 10 Gew.-%, bezogen auf die Verbindung der Formel (XI), vor. Es ist häufig bequem, den Katalysator auf einem inerten Träger zu suspendieren; ein besonders bequemer Katalysator ist Palladium, suspendiert auf einem inerten Träger, wie Kohlenstoff.

Wenn die Hydrogenolyse praktisch vollständig ist, wird das gewünschte Produkt der Formel (II, $\text{X}_3=\text{H}$) dann nach Standardmethoden isoliert, z.B. wird der Katalysator durch Filtrier-

ren entfernt, das Lösungsmittel verdampft und das Produkt, wenn gewünscht, nach bekannten Methoden, wie Kristallisieren oder durch Chromatographie gereinigt.

Wenn die Ausgangsverbindung der Formel (XI) oder (XII) ein Benzylester ($R^1 = R^a = \text{Benzyl}$) ist, kann die obige katalytische Hydrogenolysearbeitsweise auch eine Spaltung der Benzylgruppe verursachen, und das Produkt ist von der Formel (II), worin X_3 und R^1 jeweils Wasserstoff sind.

Die 6-(subst.)-Hydroxymethylpenicillansäure oder der Ester der Formel (XII) oder (II, $X_3 = H$), worin n Null ist, kann nach irgend einer der für die Umwandlung von Sulfiden in Sulfoxide und Sulfone bekannten Methoden oxidiert werden, z.B. mit Hilfe von 3-Chlorperbenzoesäure, wie oben beschrieben, um das entsprechende Sulfoxid oder Sulfon der Formel (XII) OR (II, $X_3 = H$) zu liefern und wo in jedem n 1 bzw. 2 ist. Eine bevorzugte Methode zur Erlangung von Sulfonen der Formel (XI), (XII) oder (II) jedoch besteht darin, den geeigneten 6,6-Dibrom-1,1-dioxopenicillanatester (X), worin $n = 2$, als Ausgangsmaterial in der oben beschriebenen Methode C einzusetzen.

Die Ausgangs-Aldehyde der Formel $R^{12}R^{13}CO$, worin R^{12} und R^{13} wie oben definiert sind, sind entweder von einer Handelsquelle erhältlich oder werden leicht aus verfügbaren Ausgangsmaterialien nach auf dem Fachgebiet gut bekannten Methoden hergestellt, z.B.

1. Oxidation der oben als Wittig-Reagens-Vorstufen zur Verfügung gestellten entsprechenden primären Alkohole unter Verwendung z.B. von Oxidationsmitteln, wie Kaliumdichromat, Chromsäure/Pyridin, katalytische Oxidation in Gegenwart von Edelmetallen, Mangandioxid.

2. Reaktion des entsprechenden methylsubstituierten aromatischen Kohlenwasserstoffs mit z.B. Selendioxid.

3. Metall-hydrid-Reduktion der entsprechenden C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl-Verbindung bei tiefer Temperatur in Gegenwart etherischer Lösungsmittel. Beispiele für geeignete Metall-hydride sind Lithiumaluminium-hydrid und Diisobutylaluminium-hydrid (DIBAL-H).

4. Reaktion einer geeigneten aromatischen Kohlenwasserstoff-Vorstufe mit N-Butyllithium und Dimethylformamid.

Wie oben angegeben, zeigen die Verbindungen der Formeln (I) oder (II), worin R^1 H ist, und deren Salze in Kombinationen mit β -Lactamantibiotika synergistische Aktivität bei antibakteriellen in vitro-Tests. Solche Aktivität wird durch Messen der Mindesthemmkonzentrationen (MHK) in $\mu\text{g/ml}$ gegenüber einer Vielzahl von Mikroorganismen demonstriert. Die befolgte Arbeitsweise ist die von der International Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing (Ericsson and Sherris, Acta Pathologica et Microbiologia Scandinav, Supp. 217, Abschnitt B: 64-68 (1971)) empfohlene und verwendet Hirn-Herz-Infusions(BHI)-Agar und die Inocula replizierende Vorrichtung. Röhrchen für das Wachstum über Nacht werden 100-fach verdünnt zur Verwendung als Standard-Inoculum (20 000 bis 10 000 Zellen in ungefähr 0,002 ml werden auf die Agaroberfläche gebracht; 20 ml BHI-Agar/Platte). 12 2-fach-Verdünnungen der Testverbindung werden verwendet, wobei die Ausgangskonzentration des Testwirkstoffs 200 $\mu\text{g/ml}$ ist. Einzelne Kolonien bleiben außer Betracht, wenn die Platten nach 18 h bei 37°C abgelesen werden. Die Suszeptibilität (MHK) des Testorganismus wird als niedrigste Konzentration der Testverbindung oder Kombination von Verbindungen angenommen, die vollständige Wachstumshemmung hervorzurufen vermag, beurteilt mit dem bloßen Auge.

Solche Verbindungen der Formeln (I) und (II), worin R^1 H ist, und deren Salze in Kombinationen mit bekannten β -Lactam-Antibiotika sind als industrielle antimikrobielle Mittel

brauchbar, z.B. bei der Wasserbehandlung, Schlammkontrolle, Farbkonservierung und Holzkonservierung, sowie für topische Anwendung als Desinfektionsmittel. Im Falle der Verwendung dieser Verbindungen für solch eine Anwendung ist es häufig bequem, den aktiven Bestandteil mit einem nicht-toxischen Träger, wie einem pflanzlichen oder mineralischen Öl, oder einer weichmachenden Creme, zusammen_zu_mischen. Ebenso können sie in flüssigen Verdünnern oder Lösungsmitteln, wie Wasser, Alkanolen, Glykolen oder deren Gemischen gelöst oder dispergiert werden. In den meisten Fällen ist es angebracht, Konzentrationen des aktiven Bestandteils von etwa 0,1 bis etwa 10 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, einzusetzen.

Wie auch oben angegeben, sind die Verbindungen der Formeln (I) und (II), worin $R^1 R^b$ ist, von speziellerem Wert als starke Inhibitoren für mikrobielle β -Lactamasen. Nach diesem Mechanismus verstärken sie die antibakterielle Wirksamkeit von β -Lactamantibiotika (Penicillinen und Cephalosporinen) gegenüber vielen Mikroorganismen, insbesondere solchen, die eine β -Lactamase produzieren. Das Vermögen der Verbindungen der Formeln (I) oder (II) zur Steigerung der Wirksamkeit eines β -Lactamantibiotikums kann durch Bezugnahme auf Versuche abgeschätzt werden, in denen die MHK-Werte des Antibiotikums alleine und einer Verbindung der Formel (I) oder (II) mit $R^1 = \text{Wasserstoff}$ alleine bestimmt werden. Diese MHK-Werte werden dann mit den MHK-Werten verglichen, die mit einer Kombination des gegebenen Antibiotikums und der Verbindung der Formel (I) oder (II), worin $R^1 = \text{Wasserstoff}$, erhalten werden. Wenn die antibakterielle Stärke der Kombination wesentlich größer ist, als aus den Stärken der Einzelverbindungen vorausgesagt worden wäre, wird dies als eine Verstärkung der Aktivität darstellend angesehen. Die MHK-Werte von Kombinationen werden unter Anwendung der von Barry und Sabath in "Manual of Clinical Microbiology", herausgegeben von Lenette, Spaulding und Truant, 2. Auflage 1974, American

Society for Microbiology, beschriebenen Methode gemessen.

Die Verbindungen der Formeln (I) und (II), worin R^1 Wasserstoff oder der Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe ist, verstärken die antibakterielle Wirksamkeit von β -Lactamantibiotika in vivo. Das heißt, sie setzen die Menge des Antibiotikums herab, die nötig ist, um Mäuse gegen eine sonst letale Beimpfung mit bestimmten β -Lactamase-produzierenden Bakterien zu schützen. Bei der Bestimmung solcher Aktivität werden akute experimentelle Infektionen in Mäusen durch intraperitoneale Impfung der Mäuse mit einer standardisierten Kultur des Testorganismus, suspendiert in 5%igem Schweinemagen-Mucin, hervorgerufen. Die Schwere der Infektion wird so standardisiert, daß die Mäuse eine letale Dosis des Organismus erhalten (die letale Dosis ist das Mindest-Inokulum des Organismus, das erforderlich ist, um 100 % der infizierten, nicht-behandelten Kontrollmäuse zuverlässig zu töten). Die Testverbindung in Kombination mit Antibiotikum wird in verschiedenen Dosierungsmengen, p.o. oder i.p., Gruppen infizierter Mäuse verabreicht. Am Ende des Tests wird die Aktivität des Gemischs durch Zählen der Anzahl der Überlebenden unter behandelten Tieren bei einer gegebenen Dosis ermittelt. Die Aktivität wird als Prozentsatz an Tieren ausgedrückt, die bei einer gegebenen Dosis überleben, oder als PD_{50} berechnet (Dosis, die 50 % der Tiere vor einer Infektion schützt).

Das Vermögen der Verbindungen der Formeln (I) und (II) zur Verstärkung der Wirksamkeit eines β -Lactamantibiotikums gegenüber β -Lactamase produzierenden Bakterien macht sie wertvoll für die gemeinsame Verabreichung mit β -Lactamantibiotika bei der Behandlung bakterieller Infektionen in Säugern, insbesondere beim Menschen. Bei der Behandlung einer bakteriellen Infektion kann die Verbindung der Formel (I) oder (II) mit dem β -Lactamantibiotikum zusammengemischt werden, oder im Falle, wo R^b $CH(R^4)OCOR^{14}$ ist, wobei R^4 und R^{14} wie oben definiert sind, wird das β -Lactamantibiotikum an die Verbin-

dung der Formel (I) oder (II) chemisch gebunden, und die beiden Mittel werden dadurch gleichzeitig verabreicht. Alternativ kann die Verbindung (I) oder (II) als separates Mittel im Verlauf der Behandlung mit einem β -Lactamantibiotikum verabreicht werden. In manchen Fällen ist es vorteilhaft, den Patienten mit der Verbindung der Formel (I) oder (II) vorzudosieren, bevor mit der Behandlung mit einem β -Lactamantibiotikum begonnen wird.

Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder (II), worin $R^1 R^b$ ist, wie oben definiert, zur Verstärkung der Wirksamkeit eines β -Lactamantibiotikums verwendet wird, wird ein Gemisch der Verbindung mit dem β -Lactamantibiotikum oder der erfindungsgemäßen Verbindung allein, wenn $R^b CH(R^4)OCOR^{14}$ ist, vorzugsweise in Formulierung mit pharmazeutischen Standardträgern oder -verdünnern verabreicht. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, ein β -Lactamantibiotikum und/oder die Verbindung der Formel (I) oder (II) umfaßt, enthält normalerweise etwa 5 bis etwa 80 Gew.-% des pharmazeutisch annehmbaren Trägers.

Wenn die Verbindungen der Formel (I) oder (II) in Kombination mit einem anderen β -Lactamantibiotikum verwendet werden, können die Verbindungen oral oder parenteral, d.h. intramuskulär, subkutan oder intraperitoneal verabreicht werden. Obgleich der verschreibende Arzt letztlich die bei einem menschlichen Patienten anzuwendende Dosierung entscheiden wird, liegt das Verhältnis der täglichen Dosierungen der Verbindung der Formel (I) oder (II), worin $R^1 R^b$ ist, und das β -Lactamantibiotikum normalerweise im Bereich von etwa 1:3 bis 3:1 auf Gewichtsbasis. Zudem ist, wenn die Verbindungen der Formel (I) oder (II) in Kombination mit einem β -Lactamantibiotikum verwendet werden, die tägliche orale Dosierung einer jeden Komponente normalerweise im Bereich von etwa 10 bis etwa 200 mg/kg Körpergewicht und die tägliche parenterale Dosierung einer jeden Komponente wird normalerweise etwa 10 bis etwa 40 mg/kg Körpergewicht sein.

Diese Tagesdosen werden gewöhnlich unterteilt. In manchen Fällen wird der verschreibende Arzt bestimmen, daß Dosierungen außerhalb dieser Grenzwerte nötig sind.

Wie der Fachmann erkennen wird, sind manche β -Lactamverbindungen wirksam, wenn sie oral oder parenteral verabreicht werden, während andere nur wirksam sind, wenn sie auf parenteralem Wege verabreicht werden. Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder (II) gleichzeitig (d.h. zusammengemischt) mit einem β -Lactamantibiotikum verwendet werden soll, das nur bei parenteraler Verabreichung wirksam ist, ist eine Kombinationsformulierung nötig, die sich für parenterale Verwendung eignet. Wenn eine Verbindung der Formel (I) oder (II) gleichzeitig (zusammengemischt) mit einem β -Lactamantibiotikum verwendet werden soll, das oral oder parenteral wirksam ist, können Kombinationen hergestellt werden, die sich für entweder orale oder parenterale Verabreichung eignen. Außerdem ist es möglich, Präparate der aktiven Verbindungen der Formel (I) oder (II) oral zu verabreichen, während zugleich ein weiteres β -Lactamantibiotikum parenteral verabreicht wird; und es ist auch möglich, Präparate der Verbindungen der Formel (I) oder (II) parenteral zu verabreichen, während zugleich das weitere β -Lactamantibiotikum oral verabreicht wird.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Es sollte sich jedoch verstehen, daß die Erfindung nicht auf spezielle Einzelheiten dieser Beispiele beschränkt ist. Protonen- und C^{13} -kernmagnetische Resonanzspektren wurden bei 60, 90, 250 oder 300 MHz für Lösungen in Deuterochloroform ($CDCl_3$), Deuteriumoxid (D_2O), Perdeuteroacetone (CD_3COCD_3) oder Perdeuterodimethylsulfoxid ($DMSO-d_6$) gemessen, und Peaklagen sind in Teilen pro Million (ppm) nach niederem Feld hin von Tetramethylsilan ausgedrückt. Die folgenden Abkürzungen sind verwendet: s = Singulett; d = Dublett; dd = Dublett von Dubletts; t = Triplett; q = Quadruplett;

m = Multiplett; b = breit.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

6- α -Hydroxypenicillanatester

A. Allylester

Eine Lösung von 85 g 6- α -Hydroxypenicillansäure (hergestellt nach der Methode von Hauser et al., Helv. Chim. Acta. 50, 1327 (1967), 0,39 Mol) in 300 ml Dimethylformamid wurde mit 34 ml (0,39 Mol) Allylbromid, 54 ml (0,39 Mol) Triethylamin und 2 g Natriumbicarbonat behandelt und das Gemisch 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abschrecken der Reaktion mit Wasser und Extrahieren mit Ethylether, wurden die vereinigten Etherschichten mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und im Vakuum zu 43 g Rohprodukt eingeeengt. Das Rohmaterial wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Eluieren mit 9:1 Chloroform/Ethylacetat gereinigt, um 22,75 g (23%) des Allylesters zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,42 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,5-5,0 (m, 3H), 5,2-6,2 (m, 4H).

B. Pivaloyloxymethylester

Ein Gemisch aus 9 g (0,041 Mol) 6- α -Hydroxypenicillansäure, 40 ml Dimethylformamid, 7,4 ml (0,041 Mol) Diisopropylethylamin, 6 ml (0,041 Mol) Chlormethylpivalat und 6,15 g (0,041 Mol) Natriumjodid wurde bei Raumtemperatur für 15 h gerührt. Wasser wurde zugegeben, das Gemisch mit Ethylether extrahiert, die Extrakte getrocknet und eingeeengt, um 9 g rohen Ester zu ergeben, der an einer Kieselgelsäule unter Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (9:1) gereinigt wurde. Die vereinigten Produktfraktionen beliefen sich auf 4,384 g (32%).

C. Benzylester

Zu einem Gemisch von 20 g (0,092 Mol) 6- α -Hydroxypenicillansäure, 12,9 ml (0,092 Mol) Triethylamin, 1,105 g (0,013 Mol) Natriumbicarbonat und 200 ml Dimethylformamid (DMF) wurden 12,0 ml (0,101 Mol) Benzylbromid gegeben. Das Gemisch wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt, zwischen Ethyl-ether und Wasser verteilt und die wässrige Phase mit 6 n Salzsäure auf pH 2,0 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt, die wässrige Schicht zweimal wieder mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherschichten mit Natriumbicarbonatlösung, Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus heißem Chloroform/Hexan kristallisiert, um 9,1 g farblose Kristalle, Schmp. 165-167°C, zu ergeben.

D. (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylester

Ein Gemisch aus 15 g (0,078 Mol) (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methylbromid, 18,7 g (0,078 Mol) Natrium-6- α -hydroxypenicillanat in 225 ml DMF wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, in Eis gegossen und aufgearbeitet, wie oben beschrieben, um den gewünschten Ester zu liefern.

Beispiel 2

6-Oxopenicillanatester

A. Allyl-6-oxopenicillanat

Ein Gemisch aus 2,84 ml (0,04 Mol) Dimethylsulfoxid, 3,67 ml (0,026 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid und 50 ml Methylenchlorid wurde 10 min bei -78°C gerührt. Eine Lösung von 5,14 g (0,02 Mol) Allyl-6- α -hydroxypenicillanat in 10 ml Methylenchlorid wurde bei -78°C zugegeben und das anfallende Gemisch 40 min gerührt. Triethylamin (7,24 ml, 0,052 Mol) wurde bei dieser Temperatur zugegeben und das Gemisch allmählich auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser abgeschreckt. Nach dem

Extrahieren mit Methylenchlorid wurden die vereinigten organischen Schichten mit Wasser (3x) gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, um die Titelverbindung, ein gelbes Öl, 5,1 g (100 %) zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,60 (s, 6H), 4,75 (m, 2H), 4,82 (s, 1H), 5,1-6,3 (m, 3H), 5,82 (s, 1H).

B. Pivaloyloxymethylester

Ein Gemisch aus 0,36 ml (5,06 mMol) Dimethylsulfoxid, 0,47 ml (3,29 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid, 839 mg (2,53 mMol) Pivaloyloxymethyl-6- α -hydroxypenicillanat und 5 ml Methylenchlorid wurde 30 min bei -78°C gerührt, und 0,92 ml (6,58 mMol) Triethylamin wurden zugegeben. Aufarbeiten des Produkts, wie in Teil A, oben, beschrieben, ergab 788 mg (95 %) des gewünschten Ketons. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,3 (s, 9H), 1,65 (s, 6H), 4,85 (s, 1H), 5,8 (m, 3H).

Beispiel 3

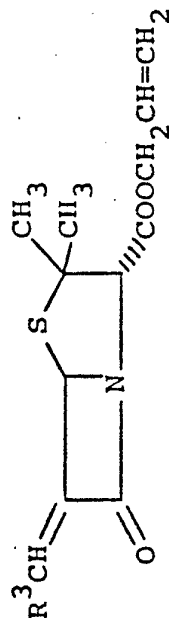
Allyl-6(E)-(2-pyridyl)methylenpenicillanat

Ein Gemisch aus 2,64 g (6,8 mMol) 2-Picolyltriphenylphosphoniumchlorid und 0,265 g (6,8 mMol) Natriumamid in 6 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die anfallende braune Suspension wurde auf -78°C gekühlt, eine Lösung von 1,8 g (7,0 mMol) Allyl-6-oxopenicillanat in 4 ml trockenem THF wurde in einer Portion zugegeben und das Gemisch bei -78°C 3 min gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumchloridlösung abgeschreckt, mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser (3x) gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und im Vakuum eingeengt, um 3,3 g rohen Öls zu ergeben. Das Öl wurde durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule gereinigt, um 1,35 g (60,7%) des gewünschten Produkts als gelbes Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

ppm (δ): 1,50 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 4,57 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,15-6,15 (m, 3H), 6,17 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$), 6,87 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$), 7.2-7,4 (m, 2H), 7,60 (t vom d, 1H), 8,62 (d vom d);
 ^{13}C -NMR(CDCl_3) ppm (δ): 26,04, 32,99, 62,77, 65,75, 70,01, 70,54, 119,10, 123,24, 124,02, 125,86, 131,06, 136,34, 144,66, 149,94, 152,13, 167,54, 168,73.

Beispiel 4

Die Anwendung der Arbeitsweise von Beispiel 3, aber mit dem geeigneten Wittig-Reagens der Formel $(C_6H_5)_3PCH_2R^3 Cl^\ominus$ anstelle von 2-Picolyl-triphenylphosphoniumchlorid, liefert die folgenden Verbindungen.



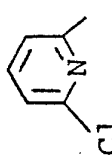
R^3	Zeit, min	Temp. °C	Elutions- lszsm.*	Elutions- % Ausbeute [†]	^1H -NMR($CDCl_3$)ppm(delta):
Cl	30	-78 bis +25	A	13(E) +3.2(Z)	<u>E-Isomer:</u> 1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 5.1-6.2 (m, 3H), 5.73 (d, 1H), 6.82 (d, 1H). <u>Z-Isomer:</u> 1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.57 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.15-6.24 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 6.37 (s, 1H).

Beispiel 4 (Fortsetzung)

R ³	Zeit, min	Temp. °C	Elutions- lsqsm.*	% Ausbeute [†]	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
CH ₃ S	1	-78	B	16 (E) 2 (Z) 15 (E+Z)	Z-Isomer: 1.48 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.60 (d, 2H), 5.0-6.0 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 6.42 (s, 1H). E-Isomer: 1.45 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 5.0-6.1 (m, 3H), 5.72 (d, 1H), 6.90 (d, 1H).
CHO ^(a)	10	25	B	32 (E)	1.50 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.62 (d, 2H), 5.1-6.0 (m, 3H), 5.90 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 9.73 (d, 1H).

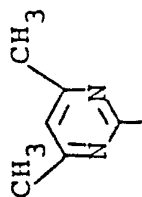
(a) Durchgeföhrt mit Formylmethylentriphenylphosphoran in Benzol.

Beispiel 4 (Fortsetzung)

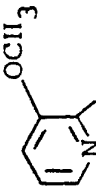
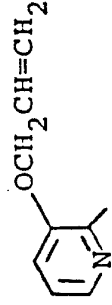
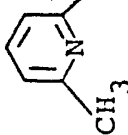
R^3	Zeit, min	Temp. °C	Elutions- lsqsm.*	% Ausbeute [†]	^1H -NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
2-Chinolyl	3	-78	B	80(Z)	1.5 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.6 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.1-6.2 (m, 3H), 6.35 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.2-8.2 (m, 6H).
C_6H_5S	1	-78	B	12(E,Z)	1.5 (s, 2.2H), 1.55 (s, 0.8H), 1.65 (s, 2.2H), 1.7 (s, 0.8H), 4.5 (s, 1H), 4.5-4.8 (m, 2H), 5.1-6.1 (m, 4H), 6.8 (s, 0.26H), 7.15 (d, 0.74H), 7.4 (m, 5H).
	3	-78	B	20(E)	1.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 5.2-6.1 (m, 3H), 6.15 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.05-7.75 (m, 3H).

Beispiel 4 (Fortsetzung)

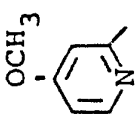
R ³	Zeit, min	Temp. °C	Elutions- lsgsm.*	% Ausbeute [†]	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
C ₆ H ₅	5	-78	A	4 (Z)	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.6 (s, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.1-6.1 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.2-7.64 (m, 3H), 7.64-8.16 (m, 2H).
				30 (E)	1.52 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.69 (d, 2H), 5.1-6.3 (m, 3H), 6.1 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.4 (s, 5H).
	3	-78	C	14 (E)	1.55 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.75 (d, 2H), 5.1-6.1 (m, 3H), 6.25 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (d, 1H).
				10 (E,Z)	



Beispiel 4 (Fortsetzung)

R ³	Zeit, min	Temp. °C	Elutions- lsgsm.*	% Ausbeute [†]	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
	3	-78	D	(E)	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.1-6.1 (m, 3H), 6.2 (d, 1H), 7.0-7.5 (m, 3H), 8.2 (t, 1H).
	5	-78	A ¹	(E)	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.4-4.8 (m, 5H), 5.1-6.3 (m, 6H), 6.2 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 8.15 (t, 1H).
	3	-78	B	27	E-Isomer: 1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.6 (s, 3H), 4.6 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.1-6.2 (m, 3H), 6.2 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.0-7.7 (m, 3H).

Beispiel 4 (Fortsetzung)

R ³	Zeit, min	Temp. °C	Elutions- lsqsm.*	% Ausbeute †	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
	5	-78	C	50	E-Isomer: 1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.67 (m, 2H), 5.0-6.2 (m, 3H), 6.15 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 8.4-8.8 (m, 3H).
	5	-78	C	13	E-Isomer: 1.5 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 4.55 (s, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.1-6.2 (m, 3H), 6.2 (s, 1H), 6.5-7.0 (m, 3H), 8.5 (d, 1H).

* A = Hexan/Ethylacetat (9:1),

A₁ = Hexan/Ethylacetat (7:3),

B = Chloroform,

C = Chloroform/Ethylacetat (9:1),

D = Chloroform/Ethylacetat (99:1),

† E-Isomer (R³ ist anti zu β-Lactam)

Z-Isomer (R³ ist syn zu β-Lactam)

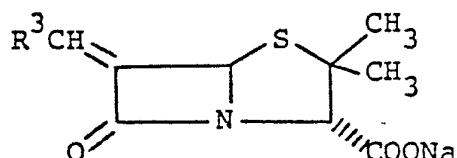
Beispiel 5

Natrium-6(E)-(2-pyridyl)-methylenpenicillanat

Ein Gemisch aus 0,120 g (0,38 mMol) Allyl-6-(E)-(2-pyridyl)-methylenpenicillanat, 20 mg Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0) und 20 mg Triphenylphosphin wurde in 3 ml Ethylacetat gelöst, und dazu wurden unter einer Stickstoffatmosphäre 0,76 ml (0,38 mMol) 0,5 M Natrium-2-ethylhexanoat in Ethylacetat gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt, der Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt, mit Ethylacetat gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 57 mg (48 %) der Titelverbindung als gelben Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm(δ): 1,55 (s, 6H), 4,33 (s, 1H), 6,17 (d, 1H, $J=0,5$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=0,5$ Hz), 7,17-8,07 (m, 3H), 8,57 (m, 1H); IR-Spektrum (KBr): 3433, 1756, 1605 cm^{-1} .

Beispiel 6

Verwendung des geeigneten Ausgangsmaterials, ausgewählt unter den Allylestern, zur Verfügung gestellt in Beispiel 4, in der Arbeitsweise von Beispiel 5, liefert die folgenden Natriumsalze ebenso.



<u>R³</u>	<u>Isomer</u>	<u>Ausbeute</u>	<u>Physikalische Eigenschaften</u>
Cl	(E)	95	gelber Feststoff, ¹ H-NMR (D ₂ O) ppm (delta): 1.50 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.3 (s, 1H), 5.83 (d, 1H), 7.1 (d, 1H); Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1573, 1607, 1688, 1775, 3460.
Cl	(Z)	89	Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1580, 1609, 1679, 1753, 3491.
CH ₃ S	(E)	80	weißer Feststoff, ¹ H-NMR (D ₂ O) ppm (delta): 1.48 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.2 (s, 1H); Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1396, 1606, 1749, 2926, 2963, 3552.

Beispiel 6 (Fortsetzung)

<u>R³</u>	<u>Isomer</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>Physikalische Eigenschaften</u>
C ₆ H ₅	(Z)	60	hellgelbes Pulver
C ₆ H ₅	(E)	80	weißes Pulver, ¹ H-NMR(D ₂ O/ DMSO)ppm (delta): 1.5 (s, 6H), 4.25 (s, 1H), 6.1 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.4 (s, 5H); Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1626, 1642, 1655, 1742, 3434.

Beispiel 6A

6-Phenylthiomethylen-penicillansäure

Ein Gemisch aus 93 mg (0,26 mMol) Allyl-6-phenylthiomethylenpenicillanat (Isomerengemisch) und jeweils 10 mg Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(0) und Triphenylphosphin wurde in 1 ml Ethylacetat gelöst, und 0,52 ml 0,5 m Natrium-2-ethylhexanoat in Ethylacetat wurden bei Raumtemperatur zugegeben und das anfallende Gemisch 10 h unter Stickstoff gerührt. Da sehr wenig Salz ausfiel, wurde das Gemisch mit Wasser abgeschreckt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Schicht wurde angesäuert (pH 3,5) und mit Methylenchlorid extrahiert. Die getrockneten Extrakte wurden im Vakuum eingeeengt, um 63 mg (75 %) der freien Säure als Isomerengemisch zu liefern. ¹H-NMR(CDCl₃) ppm (δ): 1,5 (s, 2,1H), 1,55 (s, 0,9H), 1,6 (s, 2,1H), 1,65 (s, 0,9H), 4,4 (s, 0,7H), 4,5 (s, 0,3H), 5,38 (d, 0,7H), 5,7 (s, 0,3H), 6,7 (s, 0,3H), 7,1 (d, 0,7H), 7,5 (m, 5H).

Beispiel 7

Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)-methylenpenicillanat

Zu einer Lösung von 1,30 g (4,09 mMol) Allyl-6(E)-(2-pyridyl)-methylenpenicillanat in 15 ml Methylenchlorid wurden 1,70 g (8,2 mMol) 80-85 % reiner m-Chlorperbenzoesäure gegeben und das Gemisch unter Stickstoff 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abschrecken mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung und Wasser wurde das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Schicht mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung auf pH 7,5 eingestellt, mit Wasser gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, um 1,4 g (98 %) Produkt als gelbes Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, wobei mit 7:3 Hexan/Ethylacetat eluiert wurde, um 0,78 g (55 %) des Titel-Sulfons als farblose Kristalle zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,48 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 5,1-6,2 (m, 3H), 5,77 (d, 1H, $J=0,5\text{Hz}$), 7,27 (d, 1H, $J=0,5\text{Hz}$), 7,1-8,1 (m, 3H), 8,6 (m, 1H);

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 18,53, 20,43, 63,18, 64,25, 66,63, 72,04, 119,91, 124,64, 126,03, 130,68, 132,83, 136,77, 150,31, 166,86, 168,11. Infrarot (KBr) cm^{-1} : 1323, 1586, 1759, 1783, 3437.

Beispiel 8

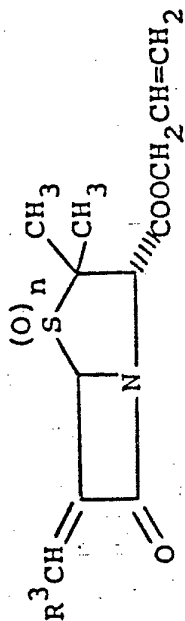
Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-hydroxyethyliden)penicillanat

Zu einer Lösung von 0,190 g (0,61 mMol) Allyl-1,1-dioxo-6(E)-formylmethylenpenicillanat in 4 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -78°C wurden 0,61 ml (0,61 mMol) 1 M Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan gegeben. Das Gemisch wurde bei -78°C 10 min gerührt, mit Methanol abgeschreckt, bei Raumtemperatur 20 min gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt, um 0,258 g Rohprodukt zu ergeben, das mit Wasser ver-

dünnt, mit Chloroform extrahiert wurde und die organische Schicht wurde (über MgSO_4) getrocknet. Verdampfen des Chloroforms lieferte 160 mg Material, das durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Eluieren mit 4:1 Chloroform/Ethylacetat weiter gereinigt wurde, um 113 mg (60 %) der Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,40 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,60 (bs, 1H), 4,3 (m, 2H), 4,4 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 5,1-6,0 (m, 3H), 5,25 (d, 1H), 6,38 (m, 1H).

Beispiel 9

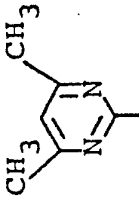
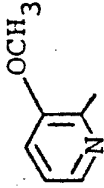
Ausgehend von dem geeigneten 6-Methylenpenicillanatester (n=0) des Beispiels 4 als Ausgangsmaterialien in der Arbeitsweise von Beispiel 7 erhält man die folgenden Verbindungen.



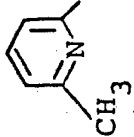
<u>n=2</u>	<u>Isomer</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>Kieselgel-Elutionsmittel</u>	<u>Physikalische Eigenschaften</u> <u>¹H-NMR (CDCl₃) ppm(Δ):</u>
<u>R³</u>				
CHO	(E)	22	CHCl ₃	1.42 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.70 (d, 2H), 5.1-6.0 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 7.1 (m, 1H), 9.73 (d, 1H).
2-Chinolyl*	(E)	28	CHCl ₃	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.1-6.1 (m, 3H), 5.8 (d, 1H), 7.3-8.5 (m, 7H).

* In einem nachfolgenden Ansatz wurde eine 29%ige Ausbeute an Sulfon (n=2) durch Elution aus einer Kieselgelsäule mit Chloroform, 2% Ethylacetat enthaltend, und eine polare Fraktion, identifiziert als das Sulfoxid (n=1) in 27% Ausbeute erhalten.

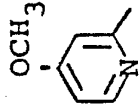
Beispiel 9 (Fortsetzung)

R^3	Isomer	% Ausbeute	Kieselgel- Elutionsmittel	Physikalische Eigenschaften ^1H -NMR (CDCl ₃) ppm(delta):
6-Chlor - 2-pyridyl	(E)	34	CHCl ₃	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.1-6.3 (m, 3H), 5.75 (d, 1H), 7.1-7.8 (m, 4H).
	(E)	8 (79% roh)	CHCl ₃	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.55 (s, 6H), 4.5 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.0-5.9 (m, 3H), 5.7 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 7.3 (d, 1H).
	(E)	47	Hexan /Ethyl acetat (1:1)	1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 4.4 (s, 1H), 4.65 (d, 2H), 5.3-6.2 (m, 3H), 5.8 (d, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 8.35 (t, 1H).

Beispiel 9 (Fortsetzung)

R ³	Isomer	% Ausbeute	Kieselgel- Elutionsmittel	Physikalische Eigenschaften ¹ H-NMR (CDCl ₃) ppm(delta):
	(E)	54	Hexan./Ethyl- acetat (1:1)	1.45 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.4- 4.8 (m, 5H), 5.1-6.3 (m, 6H) 5.65 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.7 (d, 1H), 8.15 (t, 1H).
	(E)	53	CHCl ₃	1.5 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.74 (d of t, 2H), 5.3-5.5 (m, 2H), 5.8 (d, 1H), 7.1-7.2 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.6 (t, 1H). Infrarot-Spektrum (KBr)cm ⁻¹ : 1588, 1688, 1728, 1756, 1795, 2931, 2976, 3433.
	(E)	40	CHCl ₃ /Ethyl- acetat (9:1)	1.56 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 4.6 (s, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.2-6.2 (m, 3H), 5.8 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 8.5-9.0 (m, 3H).

Beispiel 9 (Fortsetzung)

<u>Isomer</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>Kieselgel- Elutionsmittel</u>	<u>Physikalische Eigenschaften ¹H-NMR(CDCl₃) ppm(delta):</u>
R³ 	99	keine Reinigung erforderlich	1.5 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 5.2-6.3 (m, 3H), 5.7 (d, 1H), 6.7-7.0 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 8.5 (d, 1H).

Beispiel 9A

Allyl-6(E)-[(1-oxochinolin-2-yl)methylen]-1,1-dioxopenicillan

Allyl-6(E)-[(chinolin-2-yl)methylen]-1-oxopenicillan (als Nebenprodukt aus der Herstellung des entsprechenden Sulfons, siehe voriges Beispiel, Sternchen) (124 mg, 0,313 mMol) wurde in 5 ml Methylenchlorid gelöst, und 195 mg (0,904 mMol) 80%ige m-Chlorperbenzoesäure wurden zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 48 h gerührt, mit Wasser abgeschreckt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Öl eingeeengt. Das Öl wurde durch Kieselgelsäulenchromatographie gereinigt, um 45 mg (35 %) des Titel-N-Oxids als gelben Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,45 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0-6,0 (m, 3H), 5,85 (d, 1H), 7,3-8,0 (m, 7H).

Beispiel 10

Natrium-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)-methylenpenicillan

Ein Gemisch aus Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)-methylenpenicillan (0,14 g, 0,4 mMol), 20 mg Tetrakis (triphenylphosphin)palladium(0) und 20 mg Triphenylphosphin wurden in 2 ml Ethylacetat gelöst und unter Stickstoff wurden 0,8 ml (0,4 mMol) einer 0,5 m Lösung von Natrium-2-ethyl-hexanoat in Ethylacetat zugegeben. Das anfallende Gemisch wurde bei Raumtemperatur 5 min gerührt. Der anfallende Niederschlag wurde filtriert, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet, um 0,13 g (95%) des Natriumsalzes als gelben Feststoff zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})\text{ppm}(\delta)$: 1,50 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,23 (s, 1H), 5,90 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$), 7,1-8,0 (m, 4H), 8,57 (m, 1H). IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 1590, 1621, 1770, 3454.

Beispiel 11

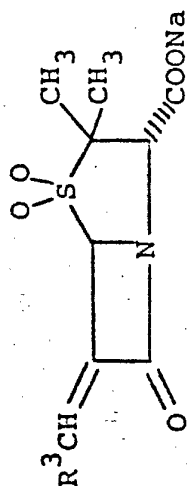
Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(1-oxo-2-pyridyl)-methylenpenicillanat

Eine Lösung von Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(2-pyridyl)methylenpenicillanat (100 mg, 0,286 mMol) in 5 ml Methylenchlorid wurde mit m-Chlorperbenzoesäure (120 mg, 0,59 mMol) behandelt und bei Raumtemperatur 3 Tage gerührt. Das Gemisch wurde mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung abgeschreckt und mit Ethylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt, um 82 mg gelbes Öl zu ergeben. Das gelbe Öl wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um 22 mg (21 %) der Titelverbindung und 14 mg (13 %) eines Nebenprodukts, 2,3-Epoxypropanyl-1,1-dioxo-6(E)-(1-oxo-2-pyridyl)methylenpenicillanat zu ergeben.

Allyl-1,1-dioxo-6(E)-(1-oxo-2-pyridyl)methylenpenicillanat:
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 1,5 \text{ (s, 3H)}, 1,6 \text{ (s, 3H)}, 4,45 \text{ (d, 1H)}, 4,7 \text{ (d, 2H)}, 5,1-6,0 \text{ (m, 3H)}, 5,8 \text{ (s, 1H)}, 7,1-8,4 \text{ (m, 5H)}.$

Beispiel 12

Die Verbindungen der folgenden Formel wurden auch durch Hydrolyse des geeigneten Allylesters nach der Methode von Beispiel 10 erhalten.



Die Verwendung von Kalium-2-ethylhexanoat anstelle von Natrium-2-ethyl-hexanoat lieferte die entsprechenden Kaliumsalze der obigen Formel

<u>R³</u>	<u>Isomer</u>	<u>Ausbeute</u> %	<u>Physikalische Eigenschaften</u>
HOCH ₂	(E)	53	¹ H-NMR(D ₂ O)ppm(delta): 1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.24 (s, 1H), 4.30 (dd, 2H), 5.75 (s, 1H), 7.20 (d, 1H); Infrarot-Spektrum : (KBr)cm ⁻¹ : 1618, 1674, 1767, 3408, 3440.

Beispiel 12 (Fortsetzung)

<u>R³</u>	<u>Isomer</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>Physikalische Eigenschaften</u>
2-Chinoly1	(E)	76	¹ H-NMR (250 MHz, DMSO) ppm(Δ): 1.45 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.82 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 7.55-8.55 (m, 7H); Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1619, 1771, 3437.
6-Chlor -2-pyridyl	(E)	86	¹ H-NMR (250 MHz, DMSO) ppm(Δ): 1.56 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.34 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.45-8.0 (m, 4H); Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1624, 1771, 3433.

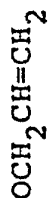
Beispiel 12 (Fortsetzung)

<u>R³</u>	<u>Isomer</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>Physikalische Eigenschaften</u>
<chem>Cc1c(C)c(C)n(C)c1</chem>	(E)	75	¹ H-NMR (250 MHz, D ₂ O) ppm (delta): 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.5 (s, 6H), 4.32 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H); Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1629, 1781, 3403.
<chem>COc1cc(C)nc(C)c1</chem>	(E)	55	¹ H-NMR (250 MHz, CDCl ₃) ppm (delta): 1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 5.85 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.45-8.0 (m, 2H), 8.22 (m, 1H); Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1617, 1767, 3454.
1-Oxo-2-chinolyl	(E)	56	Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1553, 1622, 1769, 3413.

Beispiel 12 (Fortsetzung)

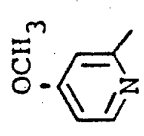
Isomer	% Ausbeute	Physikalische Eigenschaften
(E+Z)	99	¹ H-NMR (DMSO) ppm (delta): 1.35 (s, 6H), 1.4 (s, 1.4H), 1.44 (s, 6H), 1.48 (s, 1.4H), 3.7 (s, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.15-5.5 (m, 2H), 5.67 (s, 0.6H), 5.8 (s, 0.4H), 5.8- 6.0 (m, 0.5H), 6.0-6.2 (m, 0.5H), 6.75-7.0 (m, 2H), 7.4-7.6 (m, 1H), 8.2 (d, 0.5H).
		Infrarot-Spektrum (KBr) cm ⁻¹ : 1613, 1760, 3429.

R³



(Kaliumsalz)
hygroskopisch

Beispiel 12 (Fortsetzung)

Isomer	% Ausbeute	Physikalische Eigenschaften
³ R 	76	¹ H-NMR (D ₂ O) ppm(delta): 1.8 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 7.2 (1H), 7.34 (1H), 7.62 (1H), 8.68 (1H). ¹³ C-NMR (D ₂ O) ppm(delta): 20.9, 22.7, 58.7, 64.6, 68.7, 74.6, 113.9, 115.9, 134.0, 134.2, 154.6, 155.1, 169.4, 173.7, 175.6.

Beispiel 13

Pivaloyloxymethyl-6(E)-(methylthio)methylenpenicillanat

Ein Gemisch aus 2,4 mMol (Methylthiomethyl)triphenylphosphoniumchlorid, 2,4 mMol Natriumamid in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Zu der anfallenden gelben Lösung wurde bei -78°C eine Lösung von 788 mg (2,4 mMol) Pivaloyloxymethyl-6-oxopenicillanat in 10 ml trockenem THF gegeben. Das Gemisch wurde bei -78°C 1 min gerührt, in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde (über Na_2SO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 774 mg Rohprodukt zu liefern, das durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Eluieren mit Chloroform gereinigt wurde, um 220 mg (24,5 %) Reinprodukt zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta)$: 1,25 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,0 (d, 1H).

Beispiel 14

Pivaloyloxymethyl-6-(E)methylsulfonylmethylenpenicillanat-1-oxid (A) und das entsprechende 1,1-Dioxid (B)

Zu einer Lösung von 215 mg (0,58 mMol) Pivaloyloxymethyl-6-(E)-(methylthiomethyl)methylenpenicillanat in 5 ml Methylenchlorid wurden 375 mg (1,74 mMol, 3 Äquivalente) 80%ige m-Chlorperbenzoesäure gegeben. Das Gemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser, gesättigter Natriumthiosulfatlösung, Natriumbicarbonat abgeschreckt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde dreimal mit Wasser gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um 200 mg Produktgemisch zu ergeben. Das Rohgemisch wurde durch Kieselgel-Chromatographie unter Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (9:1) gereinigt, um 25 mg des 1-Oxids (A)

und 45 mg des 1,1-Dioxid-Produkts (B) zu ergeben.

(A): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta)$: 1,21 (s, 9H), 1,3 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 4,7 (s, 1H), 5,8 (AB Quadruplett, 2H), 5,85 (d, 1H), 7,1 (d, 1H); IR-Spektrum (CHCl_3) cm^{-1} : 1333, 1759, 1807, 2927, 2960.

(B): $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta)$: 1,2 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 5,6 (d, 1H), 5,8 (AB Quadruplett, 2H), 7,2 (d, 1H); IR-Spektrum (CHCl_3) cm^{-1} : 1324, 1758, 1800, 2929, 2956.

Beispiel 15

Allyl-6- α -(N-methylpyrrol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Allyl-6- α -brom-1,1-dioxopenicillanat (520 mg, 1,48 mMol) wurde in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) gelöst und auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (0,52 ml, 2,85 mM in THF) wurde zugegeben und das Gemisch 5 min bei -78°C gerührt. N-Methylpyrrol-2-carboxaldehyd (162 mg, 0,16 mMol) wurde zugegeben, und es wurde 20 min bei -78°C weiter gerührt. Das Gemisch wurde in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Schicht (über MgSO_4) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 466 mg Rohprodukt, das durch Kieselgelchromatographie unter Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat (9:1) gereinigt wurde, um 180 mg (32 %) der reinen Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta)$: 1,4 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,0-4,4 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,5-4,8 (m, 3H), 5,0-6,0 (m, 4H), 6,0-6,7 (m, 3H).

Beispiel 16

Allyl-6(E)-(N-methylpyrrol-2-yl)methylen-1,1-dioxopenicillanat

Allyl-6- α -(N-methylpyrrol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat (180 mg, 0,47 mMol) wurde in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst, und 0,15 ml Essigsäureanhydrid und 0,2 ml Pyridin wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 162 mg noch Ausgangsmaterial enthaltenden Materials zu ergeben. Dieses wurde in Methylenchlorid (3 ml) gelöst, und 0,15 ml Acetylchlorid und 0,2 ml Pyridin wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und wie zuvor aufgearbeitet, um 140 mg Rohprodukt zu ergeben, das durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt wurde, um 72 mg (42 %) Reinprodukt zu liefern. Umkristallisieren aus Ethylacetat ergab farblose Nadeln. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,4 (s, 3H), 4,6-4,9 (m, 2H), 5,1-6,4 (m, 4H), 6,6-7,0 (m, 2H), 7,5 (dd, 1H).

Beispiel 17

Natrium-6(E)-(N-methylpyrrol-2-yl)methylen-1,1 -dioxopenicillanat

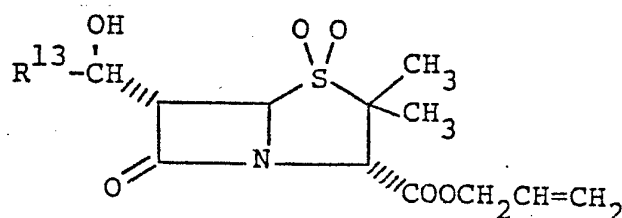
Eine Lösung von 46 mg Allyl-6(E)-(N-methylpyrrol-2-yl)-methylen-1,1-dioxopenicillanat, 5 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 4 mg Triphenylphosphin und 1 ml Methylenchlorid wurde 5 min unter Stickstoff gerührt. Das anfallende Gemisch wurde mit 1 ml Ethylacetat verdünnt, und 0,25 ml Natrium-2-ethyl-hexanoat in Ethylacetat wurden zugesetzt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch filtriert und der Niederschlag mit Ethylacetat und Ethyl-

ether gewaschen, um 30 mg gelben Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})\text{ppm}(\delta)$: 1,50 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,10 (s, 1H), 5,4 (s, 1H), 6,1-6,5 (m, 1H), 7,0 (s, breit, 2H), 7,2-7,4 (m, 1H); IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 1568, 1616, 1660, 1745, 3465.

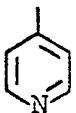
Beispiel 18

Einsatz des geeigneten Aldehyds der Formel R^{13}CHO in der Arbeitsweise von Beispiel 15 liefert die entsprechenden Verbindungen der folgenden Formel

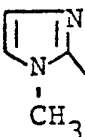


R^{13}	%Ausbeute	Kieselgel- Elutionsmittel*	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$:
	30	A	6-alpha-Isomer: 1.4 (s, 0.39H), 1.5 (s, 2.61H), 1.62 (s, 0.39H), 1.7 (s, 2.61H), 3.0 (bs, 1H), 4.0-4.4 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.5-4.9 (m, 2H), 5.1-6.1 (m, 4H), 6.3-6.6 (m, 2H), 7.45 (m, 1H).
	6	A	Gemisch aus 6- α ,8R- und 6- α ,8S-Isomeren
	38	A	1.4 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.50 and 2.60 (s, 3H), 4.1-4.4 (m, 1H), 4.4 and 4.5 (s, 1H), 4.6-5.0 (m, 3H), 5.1-6.0 (m, 4H), 6.0-7.2 (m, 4H).

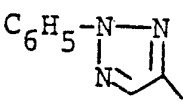
Beispiel 18 (Fortsetzung)

R^{13}	% Ausbeute	Kieselgel- Elutionsm.*	^1H -NMR(CDCl ₃)ppm (delta)
<chem>C6H5</chem>	78	A	1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.28 (bs, 1H), 3.8-4.2 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.45-4.8 (m, 3H), 5.0-6.1 (m, 4H), 7.3 (s, 5H).
	33	B	1.3 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.04 (bs, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.5-4.85 (m, 3H), 5.1-6.1 (m, 4H), 7.1-7.4 (m, 1H), 7.6-8.0 (m, 1H), 8.2-8.7 (m, 2H).
	35	B	1.3 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.0 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.4-6.8 (m, 3H), 5.1-6.2 (m, 4H), 7.2-7.5 (m, 2H), 8.2-8.6 (m, 2H).
	50	B	1.25 (s, 0.75H), 1.35 (s, 2.25H), 1.55 (s, 3H), 3.3 (bs, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.3 (s, 1H), 4.3-4.8 (m, 3H), 5.0-6.2 (m, 4H), 6.8-7.4 (m, 3H).

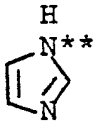
Beispiel 18 (Fortsetzung)

<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>Kieselgel- Elutionsmittel*</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm():</u>
CH ₂ =CH	21		1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.0 (bs, 1H), 3.7-4.0 (m, 1H), 4.4-4.8 (m, 4H), 5.0~6.3 (m, 6H).
	25	D	1.36 (s, 1.5H), 1.40 (s, 1.5H), 1.60 (s, 1.5H), 1.65 (s, 1.5H), 3.7 (s, 3H), 4.0-4.5 (m, 2H), 4.4 (s, 1H), 4.5-4.8 (m, 2H), 5.0-6.0 (m, 4H), 6.7 (s, 1H), 6.85 (s, 1H).
	52	D	6-alpha, 8S Isomer: 1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.38 (dd, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.67-4.75 (m, 2H), 4.76 (d, 1H), 5.3-5.5 (m, 2H), 5.63 (d, 1H), 5.85-6.05 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H). 6-alpha, 8R Isomer: 1.36 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.22 (d, 1H), 4.4 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 5.25-5.5 (m, 2H), 5.55 (d, 1H), 5.8-6.0 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.75 (d, 1H).

Beispiel 18 (Fortsetzung)

<u>R¹³</u>	<u>%Ausbeute</u>	<u>Kieselgel- Elutionsmittel*</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm():</u>
<chem>C6H5-N1C=CC=N1</chem> 	42	E	6-alpha, 8S Isomer: 1.44 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.68 (bs, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.5 (s, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.86 (d, 1H), 5.4 (m, 3H), 5.9 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 8.02 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), IR: 3482, 1802 cm ⁻¹ .
<chem>C1=CC=CC=C1N=C2C=CC=CC2</chem> 	57 roh 9 wp 8 p	A(weniger po- lares Iso- mer) F(polareres Isomer)	weniger polares 6-α, 8S- Isomer: 1.41 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.4-4.8 (m, 4H), 5.2- 5.6 (m, 3H), 5.7-6.3 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.85 (d, 2H). Polareres 6-alpha, 8R- Isomer: 1.45 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.4 (s, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.7-4.9 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.2-5.6 (m, 3H), 5.7- 6.3 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.85 (d, 1H).

Beispiel 18 (Fortsetzung)

R^{13}	%Ausbeute	Kieselgel- Elutionsmittel*	^1H -NMR(CDCl ₃)ppm ():
	25%, 1.Frakt. (ein Isomer) 12%, 2.Frakt. (Gemisch aus 2 Isomeren)	D	1. Fraktion: 1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 2H), 4.5-5.0 (m, 3H), 5.1- 6.1 (m, 6H), 7.6 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.23 (s, 1H).
	56 70:30 Isomerenge- misch	D	1.4 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.37 (s, 0.7H), 4.42 (s, 0.3H), 4.75 (m, 2H), 4.8 (d, 0.3H), 4.85 (d, 0.7H), 5.25-5.5 (m, 3H), 5.9 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.84 (m, 1H).
	22 1:2 Isomerenge- misch	D	1.4 (s, 1H), 1.46 (s, 2H), 1.6 (s, 1H), 1.63 (s, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.41 and 4.46 (s, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.2-5.5 (m, 3H), 5.9 (m, 1H), 6.95 and 7.05 (s, 1H), 7.28 and 7.36 (s, 1H).

** Der verwendete Ausgangs-Aldehyd war 1-Diethoxy-
methylimidazol-2-carboxaldehyd.

Beispiel 18 (Fortsetzung)

R^{13}	% Ausbeute	Kieselgel- Elutionsmittel*	^1H -NMR(CDCl ₃)ppm (δ):
	35 2 Isomere	G	1.38-1.40 (d, 3H), 1.56- 1.57 (d, 3H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.59-4.72 (m, 2H), 4.86-4.88 (d, 0.5H), 5.04-5.06 (d, 0.5H), 5.26-5.42 (m, 2H), 5.50- 5.62 (m, 1H), 5.82-6.00 (m, 1H), 7.50-7.86 (m, 1H), 7.90-8.08 (m, 1H), 9.02-9.10 (m, 1H), Infrarot-Spektrum: 1800 cm ⁻¹ .

- *
 A - Chloroform/Ethylacetat (9:1)
 B - Ethylacetat/Chloroform (7:3)
 C - Chloroform/Ethylacetat (19:1)
 D - Chloroform/Methanol (19:1)
 E - Chloroform
 F - Chloroform/Ethylacetat (1:1)
 G - Ethylacetat

Beispiel 19

Allyl-6-(furan-2-yl)methylen-1,1-dioxopenicillanat, (E)- und (Z)-Isomere

Zu einer Lösung von 310 mg (0,84 mMol) Allyl-6- α -(furan-2-yl)-hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat in 5 ml Methylenchlorid wurden 0,14 ml (1 mMol) Triethylamin und 0,1 ml (0,924 mMol) Trifluormethylsulfonylchlorid gegeben und das Gemisch unter Stickstoff bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt, mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte (über MgSO_4) getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, um 330 mg Rohprodukt zu ergeben. Reinigung durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Elution mit Chloroform lieferte 130 mg Produkt, das nach Hochleistungsflüssigchromatographie als ein 4:1-Gemisch von (E)- und (Z)-Isomeren gehalten wurde.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,47 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 4,47 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 5,1-6,2 (m, 4H), 5,52 (dd, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,6 (d, 1H).

Beispiel 20

Allyl-6-(E)-(N-acetylpyrrol-2-yl)methylen-1,1,-dioxopenicillanat

A. Allyl-6-(N-acetylpyrrol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Allyl-6-(N-acetylpyrrol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat (210 mg, 0,51 mMol) wurde in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und 0,16 ml Essigsäureanhydrid und 0,2 ml Pyridin wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgeschreckt, mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte getrocknet und eingeeengt, um 171 mg (75%) gelber Kristalle zu ergeben, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,15-4,3 (dd, 1H), 4,4 (s, 1H), 4,6-4,8 (m, 3H), 5,1-6,0 (m, 3H), 6,1-6,6 (m, 2H), 6,6-7,4 (m, 2H).

B. Das N,O-Diacetat-Produkt von Teil A, 170 mg (0,38 mMol), wurde in Methylenchlorid gelöst, und 47 mg (0,38 mMol) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) wurde zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Wasser wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und eingeeengt, um 158 mg Öl zu ergeben, das durch Kieselgel-Chromatographie unter Verwendung von 2 % Ethylacetat in Chloroform als Elutionsmittel gereinigt wurde, um 108 mg Produkt als blaßgelbes Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 5,0-6,0 (m, 4H), 6,3 (t, 1H), 6,8 (dd, 1H), 7,2 (m, 1H), 8,2 (d, 1H).

Beispiel 21

Allyl-6(E)-phenylmethylen-1,1-dioxopenicillanat und das entsprechende (Z)-Isomer

A. Verwendung von 1,98 mMol Allyl-6-phenylhydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat, 4,2 mMol Acetylchlorid und 0,4 ml Pyridin in der Methode von Teil A des vorhergehenden Beispiels ergab 0,7 g (84 %) Allyl-6-phenylacetoxymethyl-1,1-Dioxopenicillanat als hellgelbes Harz. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,3 und 1,4 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,08 und 2,2 (s, 3H), 4,2 (dd, 1H), 4,4 (s, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,65 (d, 2H), 6,25 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

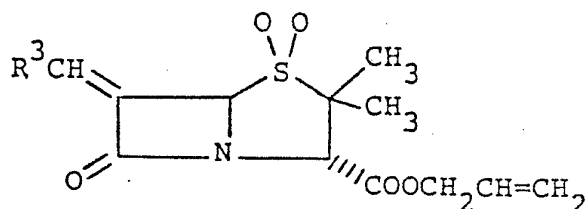
B. Zu einer Lösung des Produkts des Teils A (0,7 g, 1,66 mMol) in Methylenchlorid wurden 0,25 ml (1,67 mMol) 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) gegeben und das Gemisch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Wasser und Methylenchlorid wurden zugegeben, die Schichten getrennt und die organischen Extrakte mit 0,1 n Salzsäure, Salzlösung und Wasser gewaschen. Die Extrakte wurden (über Na_2SO_4) getrocknet, und Lösungsmittel wurde verdampft, um 660 mg Rohprodukt zu ergeben, das durch Säulenchromato-

graphie an 100 g Kieselgel unter Eluieren mit Chloroform gereinigt wurde, um 68 mg (11%) des (Z)-Isomeren zu liefern.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 1,45 \text{ (s, 3H)}, 1,60 \text{ (s, 3H)}, 4,45 \text{ (s, 1H)}, 4,68 \text{ (d, 2H)}, 5,37 \text{ (d, 1H)}, 5,1-6,05 \text{ (m, 3H)}, 7,35 \text{ (d, 1H)}, 7,45 \text{ (s, 1H)}$. Nachfolgende Eluatfraktionen ergaben 100 mg (16,7 %) des (E)-Isomeren der Titelverbindung als farbloses Öl, das beim Stehen Kristalle bildete. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 1,45 \text{ (s, 3H)}, 1,58 \text{ (s, 3H)}, 4,45 \text{ (s, 1H)}, 4,75 \text{ (d, 2H)}, 5,45 \text{ (d, 1H)}, 5,2-6,2 \text{ (m, 3H)}, 7,36 \text{ (d, 1H)}, 7,45 \text{ (s, 5H)}$.

Beispiel 22

Die folgenden Verbindungen wurden aus der geeigneten Hydroxyverbindung, ausgewählt unter denen des Beispiels 18, nach der Arbeitsweise von Beispiel 19 hergestellt.



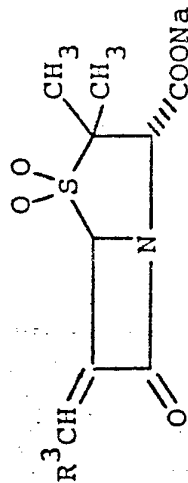
<u>R³</u>	<u>%</u> <u>Ausbeute</u>	<u>Kieselgel-</u> <u>Elutionsmittel</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
	22 (E)	Ethylether	<u>(E)-Isomer:</u> 1.5 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.5 (d, 1H), 5.1-6.2 (m, 3H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.7-8.0 (m, 1H), 8.53-8.83 (m, 2H).
	19 (Z)		
	36	Ethylacetat Hexan(1:1)	<u>(Z)-Isomer:</u> 1.48 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.25 (s, 1H), 5.1-6.2 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.2-7.5 (m, 1H), 8.43-9.0 (m, 3H).
			<u>Isomerengemisch:</u> 1.45 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.7 (d, 2H), 5.2- 6.2 (m, 4H), 6.75 (s, 0.3H), 7.2-7.5 (m, 1.7H), 7.6-7.85 (m, 1H), 8.5- 8.83 (m, 2H).

Beispiel 22 (Fortsetzung)

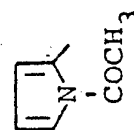
R^3	% Ausbeute	Kieselgel- Elutionsmittel	^1H -NMR($CDCl_3$) ppm(δ):
	14	$CHCl_3$	1.45 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.4 (s, 3H), 4.7 (d, 2H), 5.0-6.2 (m, 3H), 5.25 (d, 1H), 7.0-7.65 (m, 4H).
$CH_2=CH-$	18	$CHCl_3$	1.45 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 3.7-4.2 (m, 1H), 4.45 (s, 0.6H), 4.5 (s, 0.4H), 4.75 (d, 2H), 5.1-6.4 (m, 7H).

Beispiel 23

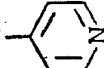
Ausgehend von den in den Beispielen 19 bis 22 zur Verfügung gestellten Allyl-6-R³-methylen-1,1-dioxopenicillanatesteren werden die folgenden Natriumsalze nach der Methode von Beispiel 17 erhalten. Die entsprechenden Kaliumsalze werden erhalten, wenn Kalium-2-ethylhexanoat eingesetzt wird.



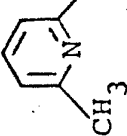
R ³	Isomer	Ausbeute %	IR-Spektrum (KBr).	¹ H-NMR (D ₂ O) ppm (delta):
	3:1 (E):(Z)	47	1621, 1678 1764, 2979 3402, 3472 cm ⁻¹	(250 MHz-Spektrum): 1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 5.57 (s, 0.25H), 5.9 (s, 0.75H), 6.65 (m, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.17 (d, 0.25H), 7.36 (s, 0.75H), 7.78 (m, 1H).
	(E)	56	1622, 1728 1764, 3438 cm ⁻¹	(60 MHz-Spektrum): 1.56 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 6.5 (t, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.6-8.0 (m, 1H), 8.2 (s, 1H).



Beispiel 23 (Fortsetzung)

R^3	Isomer	Ausbeute %	IR-Spektrum (KBr)	^1H -NMR (D_2O) ppm(delta):
C_6H_5	(Z)	91	1565, 1619, 1667, 1759 2950, 3453 cm^{-1}	(60 MHz Spektrum): 1.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.17 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.27-7.6 (m, 3H), 7.6-8.1 (m, 2H).
	(E)	72	1623, 1778, 3462 cm^{-1}	1.55 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.23 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 7.4-8.8 (m, 5H).
	(Z)	91	1303, 1623 1761, 3445 cm^{-1}	1.55 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.3 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.1-9.0 (m, 4H).
	(E)+(Z)	93	1623, 1778 3448 cm^{-1}	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.3 (s, 0.3H), 5.55 (s, 0.3H), 6.0 (d, 0.7H), 6.95 (s, 0.3H), 7.2-7.8 (m, 4.7H).

Beispiel 23 (Fortsetzung)

³ R	Isomer	⁸ Ausbeute	IR-Spektrum (KBr)	¹ H-NMR(D ₂ O)ppm(delta):
	(E)	33	1619, 1773, 3425 cm ⁻¹	1.55 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.2 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 7.0-7.9 (m, 4H).
CH ₂ =CH-	---	25	1620, 1773, 3430 cm ⁻¹	1.59 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.22 (s, 0.6H), 4.3 (s, 0.4H), 5.53 (s, 0.4H), 5.75 (s, 0.6H), 5.5-6.2 (m, 3H).
	(E)	77	----	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 4.28 (s, 1H), 6.05 (d, 1H), 7.2-7.35 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.67 (t, 1H).
(Kaliumsalz)				¹³ C-NMR(D ₂ O)ppm(delta): 20.719, 22.436, 26.032, 68.386, 68.533, 74.489, 120.794, 128.334, 132.843, 140.670, 152.549, 163.012, 174.041, 175.657.

Beispiel 23 (Fortsetzung)

<u>R³</u>	<u>Isomer</u>	<u>Ausbeute IR-Spektrum (KBr)</u>	<u>¹H-NMR (D₂O) ppm(delta):</u>
<chem>C1=CN=C(C)N1</chem> (E) (Kaliumsalz)	92	1614, 1770, 3406 cm ⁻¹	(D ₂ O + DMSO): 1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.1 (s, 1H), 5.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 8.5-9.0 (m, 3H).

Beispiel 24

6(E)-Phenylmethylenpenicillansäure-1,1-dioxid

Zu einer Lösung von 0,1 g (0,28 mMol) Allyl-6(E)-phenylmethylen-1,1-dioxopenicillanat, 20 mg Triphenylphosphin und 20 mg Tetrakis (triphenylphosphin)palladium(0) in 3 ml Ethylacetat wurden 0,57 ml 0,5 m Natrium-2-ethylhexanoat gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 1 h gerührt. Nach 65 h Stehen im Kühlschrank hatte sich kein Niederschlag gebildet. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat und Wasser verdünnt, die abgetrennte wässrige Schicht wurde mit verdünnter Salzsäure auf pH 1,8 eingestellt, mit frischem Ethylacetat extrahiert, die Extrakte (über Na₂SO₄) getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 62 mg (69%) Produkt als gelbe Kristalle (aus Aceton) zu ergeben.

¹H-NMR(CD₃COCD₃)ppm (δ): 1,55 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,43 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 7,3-7,9 (m, 6H), 8,7 (bs, 1H); IR-Spektrum (KBr) cm⁻¹: 1327, 1685, 1737, 1772, 2929, 2961, 3108, 3477.

Beispiel 25

Kalium-6(E)-1-methylimidazol-2-yl)-methylen-1,1-dioxopenicillanat

A. Allyl-6-(1-methylimidazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

6-(1-Methylimidazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat (472 g, 1,23 mMol) wurde nach der Methode von Beispiel 20, Teil A, acetyliert, um 392 mg (75 %) der Acetoxyverbindung als Gemisch zweier Isomere zu liefern. ¹H-NMR(CDCl₃)ppm (δ): 1,4 (s, 1,5H), 1,5 (s, 1,5H), 1,6 (s, 1,5H), 1,7 (s, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,7 (s, 1,5H), 3,75 (s, 1,5H), 4,0-6,0 (m, 8H), 6,3-6,5 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 7,0 (m, 1H).

B. Allyl-6(E)-1-methylimidazol-2-yl)methylen-1,1-dioxo-
penicillanat

Das in Teil A, oben, erhaltene Produkt (392 mg, 0,920 mMol), 5 ml Methylenchlorid und 0,115 ml 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en (DBN) wurde nach der Methode von Beispiel 20, Teil B, in 53 % Ausbeute in den Titel-Ester umgewandelt. $^1\text{H-NMR}$ - (CDCl_3) ppm (δ): 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 4,35 (s, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,0-6,1 (m, 3H), 5,7 (d, 1H), 6,9 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 (m, 1H).

C. Der in Teil B erhaltene Allyl-Ester (163 mg, 0,45 mMol) wurde nach der Methode von Beispiel 17, aber unter Verwendung von Kalium-2-ethylhexanoat anstelle des entsprechenden Natriumsalzes, in das Titel-Kaliumsalz umgewandelt. Das erhaltene Produkt belief sich auf 143 mg (87% Ausbeute) des einzelnen (E)-Isomeren. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ ppm (δ): 1,38 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,8 (s, 4H), 5,68 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,35 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{DMSO})$ ppm (δ): 18,5, 20,2, 32,5, 64,4, 66,2, 70,55, 115,2, 124,6, 129,9, 130,6, 141,2, 167,9, 169,0. IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 1614, 1762, 3428.

Beispiel 26

Die Arbeitsweise von Beispiel 10 wurde mit 50 mg (0,12 mMol) Allyl-6-(3-allyloxy-2-pyridyl)methylen-1,1-dioxopenicillanat unter Verwendung von 5,2 mg Triphenylphosphin, 5,2 mg Tetraakis (triphenylphosphin)palladium(O) und 0,24 mMol Kalium-2-ethylhexanoat (2 Mol-Äquivalente Ausgangs-Allylester) in 1,5 ml Ethylacetat und Rühren des anfallenden Gemischs für 18 h wiederholt. Das Ethylacetat wurde mit einer Pipette abgenommen und der Rückstand zweimal mit 1 ml-Portionen Ethylacetat gewaschen, um einen dunklen Feststoff, 43 mg, zu ergeben, der sich als das Dikaliumsalz von 6-(E)-(3-Hydroxy-2-pyridyl)methylen-1,1-dioxopenicillansäure erwies. $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm (δ): 1,56 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 4,27 (s, 1H), 6,00 (d, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,04 (d, 1H).

Beispiel 27

Allyl-6-(E)-2-pyrimidinyl)methylenpenicillanat

A. 2-Hydroxymethylpyrimidin

Ein Brei aus Natriumethylat, hergestellt aus 7,44 g (323 mMol) Natriummetall und 300 ml absolutem Ethanol, wurde auf Raumtemperatur gekühlt, 18 g (163 mMol) Hydroxyacetamidin-Hydrochlorid und 8,06 ml (81 mMol) 3-Dimethylaminoacrolein wurden zugegeben und das Gemisch auf Rückfluß erwärmt. Dimethylamin wurde langsam unter periodischer Zugabe von Ethanol, um das Lösungsmittelvolumen zu halten, abdestilliert. Nach 9 h Rückfluß wurde das Gemisch dann bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand auf eine Kieselgelsäule gebracht und mit 19:1 Ethylacetat/Methanol eluiert, um 4,1 g Produkt (46% Ausbeute) zu ergeben.

B. 2-Pyrimidinylmethyltriphenylphosphoniumchlorid

2-Hydroxymethylpyrimidin, 4,096 g (37,2 mMol), wurde in 80 ml Methylenchlorid gelöst, und 8,6 ml (37,2 mMol) Thionylchlorid wurden zügetropft (exotherm). Das Gemisch wurde 15 min gerührt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet, und Lösungsmittel wurde abgedampft, um 3,67 g 2-Chlormethylpyrimidin zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 4,82 (s, 2H), 7,3 (t, 1H), 8,9 (d, 2H)..

Ein Gemisch aus 3,565 g (27,7 mMol) 2-Chlormethylpyrimidin in 30 ml Toluol und 7,269 g (27,7 mMol) Triphenylphosphin wurden 18 h auf Rückfluß erwärmt. Der anfallende Niederschlag wurde durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, um 9,06 g (65 % über 2 Stufen) zu ergeben.

C. Ein Gemisch aus 2,187 g (5,6 mMol) des Wittig-Reagens aus dem obigen Teil B, 218,4 mg (5,32 mMol) Natriumamid und 30 ml trockenes Tetrahydrofuran (THF) wurden bei Raumtemperatur 1,5 h gerührt. Eine Lösung von 1,44 g (5,65 mMol) Allyl-6-oxopenicillanat in 10 ml trockenem THF wurde in einer Portion bei -78°C zugegeben, das anfallende Gemisch 5 min gerührt, in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigtem Ammoniumchlorid, Salzlösung gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das anfallende Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit 9:1 Chloroform/Ethylacetat gereinigt, um 560 mg des Reinprodukts zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,6 (s, 1H), 4,7 (m, 2H), 5,1-6,3 (m, 3H), 6,2 (d, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,0-7,35 (m, 1H), 8,8 (d, 2H).

Beispiel 28

Allylester von 1,1-Dioxo-6(E)-(2-pyrimidinyl-methylenpenicillansäure und Kaliumsalz

A. Allyl-6(E)-(2-pyrimidinyl)-methylenpenicillanat (560 mg, 1,69 mMol) und 3-Chlorperbenzoesäure, 730 mg (3,38 mMol) wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter einer Stickstoffatmosphäre 4 h gerührt. Das anfallende Gemisch wurde mit Wasser abgeschreckt, mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte wurden mit Natriumthiosulfat gewaschen, mit Natriumbicarbonat neutralisiert, mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum zu 460 mg rohen Öls eingeengt. Das Öl wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie unter Elution mit 9:1 Chloroform/Ethylacetat gereinigt, um 180 mg des gewünschten Allylesters als blaßgelben Feststoff zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,45 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,5 (s, 1H), 4,75 (m, 2H), 5,2-6,3 (m, 3H), 5,75 (s, 1H), 7,1-7,5 (m, 2H), 8,9 (d, 2H).

B. Reaktion des obigen Allylestere mit Triphenylphosphin, Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Kalium-2-ethylhexanoat nach der Methode des Beispiels 10 ergab das gewünschte Kaliumsalz in 89% Ausbeute als blaßrosafarbenen Feststoff. $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm (δ): 1,6 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 6,1 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 8,88 (d, 2H); $^{13}\text{C-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm (δ): 20,9, 22,7, 68,8, 68,9, 74,6, 124,5, 132,5, 139,9, 160,9, 163,2, 172,5, 175,5. IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 1560, 1615, 1771, 3439.

Beispiel 29

A. Zu 1,0 g 6- α -Hydroxypenicillansäure in 25 ml Methylenchlorid werden 50 mg Diisopropylcarbodiimid und 0,5 ml 2,2,2-Trichlorethanol gegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt, das Lösungsmittel durch Verdampfen im Vakuum entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxidgel gereinigt, um 2,2,2-Trichlorethyl-6- α -hydroxypenicillanat zu liefern.

B. Zu 1,0 g 6- α -Hydroxypenicillansäure in 50 ml Dioxan werden 0,5 g p-Toluolsulfonsäure und 0,4 g Dihydropyran gegeben und das Gemisch auf 50°C erwärmt, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Abdampfen des Lösungsmittels und Reinigen durch Kieselgel-Säulenchromatographie liefert 2-Tetrahydropyranyl-6- α -hydroxypenicillanat.

Beispiel 30

Benzyl-6-oxopenicillanat

Zu einer Lösung von 1,8 ml (0,025 Mol) Dimethylsulfoxid in 2 ml Methylenchlorid bei -60°C wurde eine Lösung von 2,12 ml (0,015 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid in 5 ml Methylenchlorid getropft. Das Gemisch wurde 20 min bei -60°C gerührt, eine Lösung von 350 mg (1,14 mMol) Benzyl-6- α -hydroxypenicillanat in 5 ml Methylenchlorid zugesetzt und weitere 60 min

bei -60°C gerührt. Tri-ethylamin (0,50 ml) wurde zugegeben, das Kühlbad weggenommen, das Gemisch auf 0°C erwärmt, in Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet, im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt, das mit Benzol verdünnt und dreimal mit Eiswasser gewaschen wurde. Die Benzolschicht wurde getrocknet, Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 230 mg (67%) des Produkts als gelbe Kristalle zu liefern. Das Protonen-NMR-Spektrum in CDCl_3 zeigte das Produkt als sehr rein.

Beispiel 31

Benzyl-6-(2-Pyridiyl)hydroxymethylpenicillanat

A. Benzyl-6-brom-6(2-pyridyl)hydroxymethyl-penicillanat

Eine Lösung von 9,0 g (0,02 Mol) Benzyl-6,6-dibrompenicillanat in 200 ml frisch destilliertem Toluol wird auf -78°C gekühlt, und 9 ml 2,2 m t-Butyllithium in Pentan wurden zugetropft. Das anfallende Gemisch wurde 30 min gerührt, 2,14 g (0,02 Mol) 2-Pyridincarboxaldehyd wurden zugegeben und weitere 40 min gerührt. Die Reaktion wurde durch tropfenweise Zugabe von Essigsäure in Toluol abgeschreckt. Nach einstündigem Rühren wurde das Kühlbad entfernt, das Gemisch auf -10°C erwärmt, mit 200 ml Toluol verdünnt, mit Wasser (5x) gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Die Toluollösung wurde auf eine Säule mit Florisil (1 kg) gebracht und mit 2:1 Toluol/Ethylacetat eluiert. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zu einem braunen Sirup, 4,2 g, eingengt, der in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

B. Der braune Sirup aus Teil A (4,2 g) wurde in 50 ml Benzol gelöst, und 2,65 g Tributylzinnhydrid wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 2 h auf Rückfluß erwärmt, weiteres Tributylzinnhydrid (1,65 g) wurden zugegeben und das Erwärmen auf Rückfluß über Nacht fortgesetzt. Das Lösungsmittel wurde

im Vakuum abgezogen, der Rückstand wurde mit Hexan gewaschen und auf eine 500 g Kieselgel enthaltende Säule gebracht, und mit 2:1 Toluol/Ethylacetat eluiert, um 425 mg der Titelverbindung zu erhalten. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,35 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 4,0 (dd, 1H), 4,5 (s, 1H), 5,1 (s, 2H), 5,2 (d, 1H), 5,4 (d, 1H), 7,0-7,8 (m, 3H), 8,5 (m, 1H).

Beispiel 32

6-(2-Pyridyl)hydroxymethylpenicillansäure-1,1-dioxid

A. Benzyl-6-(2-pyridyl)hydroxymethyl-1,1-dioxo-penicillanat

Zu einer Lösung von 0,40 g Benzyl-6-(2-pyridyl)-hydroxymethylpenicillanat in 5 ml Methylenchlorid wurden 0,20 g m-Chlorperbenzoesäure gegeben und das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dünnschichtchromatographie zeigte an, daß das Gemisch etwas Sulfoxid enthielt. Weitere 0,2 g m-Chlorperbenzoesäure wurden zugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit Methylenchlorid verdünnt, wiederum mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen und die organische Schicht im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit Natriumbicarbonatlösung, Wasser, Salzlösung gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels ergab 330 mg des gewünschten Benzylesters als braunes Öl, das durch Kieselgel-Säulenchromatographie gereinigt wurde, wozu mit 11:9 Ethylacetat/Hexan eluiert wurde, um 60 mg gelbes Öl zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,25 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 4,1 (dd, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,72 (d, 1H), 5,5 (d, 2H), 5,8 (d, 1H), 7,1-8,0 (m, 3H), 8,5 (m, 1H).

B. Eine Suspension von 118 mg 10 % Pd/C-Katalysator in 10 ml Tetrahydrofuran (THF) und 4 ml Wasser wurde 20 min bei 3 bar Wasserstoffdruck vorhydriert. Dazu wurden 130 mg des im obigen Teil A erhaltenen Benzylesters in 4 ml des gleichen

THF/Wasser-Gemischs gegeben. Dies wurde bei 3,5 bar (50 psi) 30 min hydriert. Weitere 129 mg 10 % Pd/C wurden zugegeben und die Hydrierung bei 3,5 bar (50 psi) 2 h fortgesetzt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die wässrige Schicht wurde gefriergetrocknet, um 85 mg der gewünschten Säure zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ppm (δ): 1,3 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 5,0-5,35 (m, 2H), 5,9 (d, 1H); IR-Spektrum (KBr) cm^{-1} : 1620, 1731, 3407.

C. Wenn die obige Arbeitsweise durchgeführt wird, aber unter Verwendung von insgesamt nur 175 mg m-Chlorperbenzoesäure (eine äquimolare Menge) in Teil A, ist das isolierte Produkt ein Gemisch der entsprechenden α - und β -Sulfoxide.

Beispiel 33

Die folgenden Materialien werden gemischt, um ein Pulver gleichförmiger Zusammensetzung in den nachfolgend angegebenen Gewichtsanteilen zu erhalten:

(a) Kalium-(6- α , 8R)-6-(thiazol-2-yl)-acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillanat	1,0
(b) Ampicillin-Trihydrat	1,0
(c) Lactose	0,5
(d) Polyethylenglykol, durchschnittl. MG 4000	3,0

Mischung (1375 mg) wird in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe gefüllt, um Kapseln mit einer Stärke von 250 mg eines jeden aktiven Bestandteils zu erhalten. Kapseln mit höherer oder geringerer Stärke werden durch geeignete Einstellung der Kapselgröße und des Füllgewichts hergestellt. Die relativen Gewichte der aktiven Bestandteile werden eingestellt, um Kapseln zu erhalten, in denen das Gewichtsverhältnis von aktiven Bestandteilen anders als 1 ist, z.B. werden die Bestandteile in einem Gewichtsverhältnis von 0,75, 1,5, 0,5

bzw. 3,0 gemischt, bei einem Füllgewicht von 1700 mg/Kapsel, um Kapseln mit einer Stärke von 225 mg an (a) und 450 mg an (b) zu erhalten.

Ebenso werden die anderen erfindungsgemäßen β -Lactamase-Inhibitoren mit anderen herkömmlichen β -Lactamantibiotika für orale Verwendung formuliert.

Alternativ werden die Bestandteile (a) und (b) in der obigen Formulierung durch zwei Gewichtsteile 6-[D-(2-Amino-2-phenyl-acetamido)]penicillanoyloxymethyl-6-(2-pyridyl)methylen-1,1-dioxopenicillanat-Hydrochlorid ersetzt.

Beispiel 34

Injizierbares Präparat

Gleiche Gewichtsteile Cefoperazon-Natrium und Kalium-1,1-dioxo-6-(E)-(2-pyrazinyl)methylenpenicillanat werden mit 20 Gewichtsteilen Wasser kombiniert. Unter Anwendung von Standardmethoden auf dem pharmazeutischen Gebiet wird die Lösung steril-filtrierte, in Ampullen gefüllt, die Ampullen lose mit einem Gummistopfen verschlossen und die Ampullen auf Trögen gefriergetrocknet. Das Füllvolumen ist so, daß jede gefriergetrocknete Ampulle, nun unter Vakuum verschlossen, 500 mg eines jeden aktiven Bestandteils enthält. Vor der Injektion wird jede Ampulle durch Einspritzen von 10 ml sterilen Wassers für Injektion durch den Gummistopfen aufgefüllt und zum Lösen geschüttelt. 1 bis 10 ml der zu injizierenden Lösung werden durch den Gummistopfen mit Hilfe einer Subkutan-Nadel entnommen.

Beispiel 35

Allyl-6-(2-thiazolyl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Acetylieren von 0,5 g (1,29 mMol) Allyl-6-(2-thiazolyl)-hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat (aus Beispiel 18) mit 0,396 g (3,88 mMol) Essigsäureanhydrid und 0,307 g (3,88 mMol) Pyridin in 5 ml Tetrahydrofuran erfolgte nach der Methode von Beispiel 20, Teil A, unter 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur. Das Gemisch wurde dann mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, bis es neutral war (pH 6,0-6,5), die organische Phase (über Na_2SO_4) getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, um 0,688 g des gewünschten Acetats zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,52 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 4,4-4,6 (m, 2H), 4,6-5,0 (m, 3H), 5,2-6,4 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

Beispiel 36

Allyl-6-(2-thiazolyl)methylen-1,1-dioxopenicillanat und seine Hydrolyse zum Kaliumsalz

A. Der obige Acetoxyester (0,688 g, 1,29 mMol) wurde mit 0,16 g (1,29 mMol) 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]-non-5-en (DBN) und 5 ml Methylenchlorid gemischt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das anfallende Gemisch wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser (2x50 ml) gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, um ein Öl zu ergeben. Dieses wurde an einer Kieselgelsäule unter Elution mit 1:1 Ethylacetat/Hexan chromatographiert, um 0,189 g (39 %) hellgelben Öls zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,53 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,33 (s, 1H), 4,55 (d, 2H), 5,0-5,4 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 5,4-6,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (d, 1H).

B. Hydrolyse des oben erhaltenen Allylesters nach der Methode von Beispiel 25 Teil C, lieferte Kalium-6-(2-thiazolyl)-methylen-1,1-dioxopenicillanat in 84,7 %iger Stufenausbeute als gelben Feststoff. $^1\text{H-NMR}$ 250MHz (DMSO- D_6)ppm (δ): 1,40 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,04 (m, 2H).

Beispiel 37

Tetrabutylammonium-6- β -(2- β -1-methyl-2-methoxycarbonylvinyl-amino)-2-phenylacetamido) β penicillanat

Zu 300 ml Chloroform wurden 39,3 g 6- β -(2-Amino-2-phenylacetamido) β penicillansäure-Trihydrat gegeben, 50 ml Wasser wurden zugesetzt und der pH des Gemischs durch Zugabe von 40%igem wässrigem Tetrabutylammoniumhydroxid auf 8,5 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt, die wässrige Schicht mit Natriumsulfat gesättigt und mit frischem Chloroform extrahiert. Die Extrakte und die anfangs tiefere Schicht wurden vereinigt und das Lösungsmittel auf ein Gesamtvolumen von etwa 250 ml-abgedampft.

Dazu wurden 150 ml Methylacetoacetat und 30 g wasserfreies Magnesiumsulfat gegeben. Das Gemisch wurde 3 h auf Rückfluß erwärmt, das Gemisch konnte sich setzen und die warme organische Schicht wurde dekantiert. Die klare Chloroformlösung konnte sich abkühlen, um Kristalle der Titelverbindung in 52 % Ausbeute zu erhalten, Schmp. 182-184°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)ppm (δ): 0,8-2,0 (m, 4H), 1,88 (s, 3H), 3,1-3,6 (m, 8H), 3,6 (s, 3H), 4,17 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,38-5,6 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7.35 (s, 5H), 9,4 (d, 1H).

Beispiel 38

Tetrabutylammonium-6- β -(2- β -1-methyl-2-methoxycarbonylvinyl-amino)-2- β -4-hydroxyphenyl/acetamido) β penicillanat

Zu 300 ml Dichlormethan werden 41,9 g 6-(2-Amino-2- β -4-Hydroxy-

phenyl/acetamido)penicillansäure-Trihydrat und 50 ml Wasser gegeben, und dann wird der pH mit 40%igem wässrigem Tetrabutylammoniumhydroxid auf 8,5 eingestellt. Drei Schichten werden erhalten. Die obere Schicht wird entfernt, mit Natriumsulfat gesättigt und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden mit der Mittelschicht und unteren Schicht vereinigt, und das anfallende Gemisch wird im Vakuum zu einem Öl eingedampft, das beim Reiben mit Aceton kristallisierte. Dies liefert 44,6 g Tetrabutylammonium-6-(2-amino-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)-penicillanat.

Das obige Salz wird zu 150 ml Methylacetoacetat gegeben, und die Suspension wird auf ca. 65°C erwärmt, bis eine klare Lösung erhalten wird (8 min). Das Gemisch kann sich abkühlen, und dann wird der Feststoff durch Filtrieren gewonnen. Der Feststoff wird mit Methylacetoacetat, dann mit Diethylether gewaschen, um 49,25 g Tetrabutylammonium-6-(2-[1-methyl-2-methoxycarbonyl-vinylamino]-2-[4-hydroxyphenyl]acetamido)-penicillanat-Kristalle zu ergeben.

Beispiel 39

A. Kalium-(6- α , 8S)-6-pyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Zu einer Lösung von 300 mg (0,79 mMol) des erst -eluierten Isomers von Allyl-6- α -(pyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat (in Beispiel 18 enthalten) in 4 ml Ethylacetat wurden 30 mg Tetrakis (triphenylphosphin)palladium(0) und 30 mg Triphenylphosphin gegeben. Das Gemisch wurde unter Stickstoff gerührt, um die Reagentien zu solvatisieren (5-10 min), und 1,57 ml (0,79 mMol) Kalium-2-ethylhexanoat in Ethylacetat wurden zugegeben. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch filtriert, und der Kuchen wurde mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet, um 53 mg gelben Feststoff zu liefern. Das Filtrat wurde mit Ethylether behandelt, um eine zweite Ausbeute, 152 mg, auszufällen; Gesamt-

ausbeute 69 %. $^1\text{H-NMR}$, 250 MHz, (DMSO-d_6) ppm (δ): 1,33 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,95 (d vom d, $J=2$, $J=6$, 1H), 4,89 (d, $J=2$, 1H), 5,1 (d, $J=6$, 1H), 6,33 (s, 1H), 7,48 (t, $J=4$, 1H), 8,84 (d, $J=4$, 2H).

B. Kalium-(6- α , 8R)-6-(pyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Eine Lösung von 300 mg (0,79 mMol) des zweit-eluierten Isomeren von Allyl-6- α -(pyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat (in Beispiel 18 erhalten) wurde nach der obigen Arbeitsweise in das Kaliumsalz umgewandelt, 236 mg (79 %). $^1\text{H-NMR}$, 250 MHz (DMSO-d_6) ppm (δ): 1,30 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,60 (dd, $J=2$, $J=8$, 1H), 4,75 (d, $J=2$, 1H), 5,15 (d, $J=8$, 1H), 7,47 (t, $J=4$, 1H), 8,85 (d, $J=4$, 2H).

Beispiel 40

A. Allyl-(6- α , 8S)-6-(pyrimidin-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Zu einer Lösung von 785 mg (2,1 mMol) des erst-eluierten Isomeren von Allyl-6- α -(pyrimidin-2-yl)-hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat (erhalten in Beispiel 18) in 4 ml Methylenchlorid wurden 0,45 ml (5,6 mMol) Pyridin und 0,53 ml (5,6 mMol) Essigsäureanhydrid gegeben, und das Gemisch wurde 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit 30 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser (7x60 ml) extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Eindampfen im Vakuum ergab 813 mg (92 %) der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 4,45 (s, 3H), 4,45 (dd, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 5,2-5,6 (m, 2H), 5,7-6,3 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,85 (d, 1H).

B. Allyl-(6- α , 8R)-6-pyrimidin-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillan

Acetylieren des zweit-eluierten Isomeren von Allyl-6- α -(pyrimidin-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillan (erhalten in Beispiel 18) nach der obigen Methode ergab 88%ige Ausbeute der Titelverbindung. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta)$: 1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,50 (dd, $J=1$, $J=8$, 1H), 4,75 (m, 2H), 4,8 (d, $J=1$, 1H), 5,25-5,6 (m, 2H), 5,7-6,3 (m, 1H), 6,4 (d, $J=8$, 1H), 7,35 (t, $J=6$, 1H), 8,8 (d, $J=6$, 1H).

Beispiel 41

A. Kalium-(6 α , 8S)-6-(pyrimidin-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillan

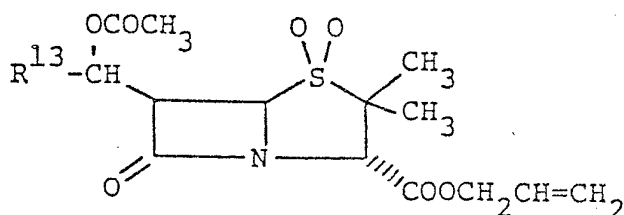
Eine Lösung von 789 mg (1,86 mMol) Allyl-(6- α , 8S)-6-(pyrimidin-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillan in 4 ml Ethylacetat wurde nach der Arbeitsweise von Beispiel 54 umgesetzt, um 342 mg (43 %) des gewünschten Kaliumsalzes zu ergeben, das durch präparative Mitteldruck-Flüssigchromatographie unter Eluieren mit 9:1 Wasser/Acetonitril gereinigt wurde, um 105 mg Produkt (85 % rein nach Hochdruckflüssigchromatographie-Analyse) zu ergeben.

B. Kalium-(6- α , 8R)-6-(pyrimidin-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillan

Eine Lösung von 666 mg (1,57 mMol) Allyl-(6- α , 8R)-6-(pyrimidin-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillan wurde nach der gleichen Arbeitsweise umgesetzt, um 339 mg (51 %) Rohprodukt zu ergeben, das durch präparative Mitteldruck-Flüssigchromatographie (MPLC) mit 9:1 Wasser/Acetonitril gereinigt wurde, um 162 mg reines Isomer zu liefern. $^1\text{H-NMR}$, 250 MHz, ($\text{DMSO}-d_6$)ppm (δ): 1,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 3,65 (s, 1H), 4,15 (dd, $J=2$, $J=8$, 1H), 4,97 (d, $J=2$, 1H), 6,27 (d, $J=8$, 1H), 7,50 (t, $J=5$, 1H), 8,85 (d, $J=5$, 2H).

Beispiel 42

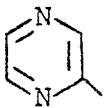
Unter Einsatz des geeigneten Ausgangs-6-R¹³CHOH-subst.-
1,1-dioxopenicillanatesters von Beispiel 18 werden die fol-
genden Acetatester nach der Methode der Beispiele 20 oder 55
hergestellt.



C₆, C₈-

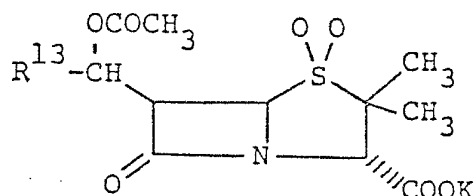
R ¹³	Stereo- chemie	% Ausbeute	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
	6-α, 8S- und 6-α, 8R-Gemisch	100	1.43, (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.51 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 5.43 (m, 2H), 5.98 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 8.20 (m, 2H).
	60:40 Gemisch von 6-α, 8S 6-α, 8R	69	1.4 (s, 1.8H), 1.43 (s, 1.2H), 1.56 (s, 1.2H), 1.62 (s, 1.8H), 2.2 (s, 1.2H), 2.3 (s, 1.8H), 4.35 (m, 1H), 4.4 (s, 0.6H), 4.43 (s, 0.4H), 4.78 (d, 0.6H), 4.8 (d, 0.4H), 5.3-5.5 (m, 2H), 5.8-6.05 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 8.82 (d, 1H), 9.25 (m, 1H).

Beispiel 42 (Fortsetzung)

<u>R¹³</u>	<u>C₆, C₈- Stereo- chemie</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
	60:40 Gemisch von 6- α , 8S 6- α , 8R	66	1.4 (s, 1.8H), 1.5 (s, 1.2H), 1.6 (s, 1.8H), 1.65 (s, 1.2H), 2.2 (s, 1.2H), 2.26 (s, 1.8H), 4.23 (dd, 0.4H), 4.35 (dd, 0.6H), 4.4 (s, 0.6H), 4.45 (s, 0.4H), 4.68 (m, 2H), 4.74 (d, 0.6H), 5.0 (d, 0.4H), 5.35 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.75 (m, 1H).

Beispiel 43

Die 8-Acetoxy-3-carbonyloxyallylester der Beispiele 25A und 57 werden nach der Methode von Beispiel 54 in das Kaliumsalz der folgenden Formel umgewandelt.



R^{13}	C_6, C_8 - Stereo- chemie	% Ausbeute	^1H -NMR(D_2O) ppm(delta):
	65:35 6- α , 8S 6- α , 8R	57, (roh) 21, (gereinigt durch Chromatographie*, Isomerenge- misch	gereinigt: 1.45 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.25 (s, 1.05H), 1.32 (s, 1.95H), 4.25 (s, 0.65H), 4.28 (s, 0.35H), 4.37 (dd, 0.65H), 4.45 (dd, 0.35H), 5.15 (d, 0.65H), 5.2 (d, 0.35H), 6.25 (d, 0.65H), 6.35 (d, 0.35H), 7.73 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 9.15 (m, 1H).
	6:1 6- α , 8S 6- α , 8R	64	1.44 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.2 (s, 0.4H), 2.24 (s, 2.6H), 3.8 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.4 (dd, 1H), 4.96 (d, 1H), 6.45 (d, 0.15H), 6.5 (d, 0.85H), 7.07 (s, 0.15H), 7.1 (d, 0.85H), 7.16 (s, 0.15H), 7.2 (d, 0.85H).
			IR(KBr): 3409, 1786, 1740, 1620 cm^{-1} .

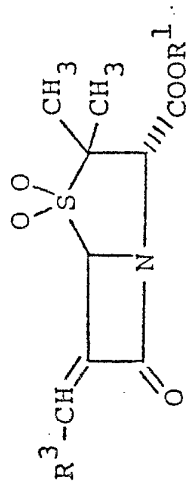
Beispiel 43 (Fortsetzung)

<u>R¹³</u>	<u>C₆, C₈-Stereo- chemie</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(DMSO-d₆)ppm(delta):</u>
	30:70 6-α, 8S 6-α, 8R	84, roh 43, nach Chromato- graphie	1.3 (s, 2.1H), 1.34 (s, 0.9H), 1.42 (s, 3H), 2.13 (s, 0.9H), 2.2 (s, 2.1H), 3.66 (s, 0.7H), 3.7 (s, 0.3H), 4.1 (dd, 0.3H), 4.95 (d, 0.7H), 5.07 (d, 0.3H), 6.24 (d, 0.3H), 6.36 (d, 0.7H), 8.7 (s, 2H), 8.8 (s, 0.7H), 8.83 (s, 0.3H). IR(KBr): 3468, 1781, 1746, 1623 cm ⁻¹ .

* C₁₈-Säule verwendet (C₁₈ ist Monoctadecylsilicat)

Beispiel 44

Die oben und nachfolgend zur Verfügung gestellten 8-Acetoxyester werden nach der Methode von Beispiel 20, Teil B in die entsprechenden 6-Methylen-Verbindungen umgewandelt und die Allylgruppe nach der Methode von Beispiel 54 entfernt, um das Kaliumsalz der folgenden Formel zu liefern, worin R¹ Kalium ist.

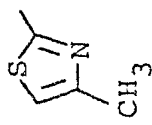


<u>R³</u>	<u>R¹ = Allyl</u>	<u>R¹ = Kalium</u>
<u>Ausbeute</u> %	<u>¹H-NMR(CDCl₃) ppm(delta):</u>	<u>¹H-NMR(D₂O oder d₆-Aceton) ppm(delta):</u>
100, gelbes Pulver	1.50 (s, 1.5H), 1.54 (s, 1.5H), 1.65 (s, 3H), 4.58 (s, 1H), 4.80 (d, 2H), 5.30 (s, 1H), 5.50 (m, 2H), 6.00 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 8.02 (s, 0.5H), 8.25 (m, 2H), 8.87 (s, 0,5H). Ein 1:1-Gemisch von E- und Z-Isomeren.	42, nur E-Isomer 1.53 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.3 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.4-8.0 (m, 5H), 8.7 (s, 1H).

Beispiel 44 (Fortsetzung)

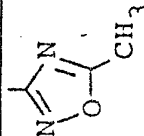
R¹ = Allyl

R¹ = Kalium

R ³	% Ausbeute	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):	% Ausbeute	¹ H-NMR(D ₂ O oder d ₆ -Aceton) ppm(delta):
	95	1.52 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.66-4.82 (m, 2H), 5.34-5.46 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 6.0 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.34 (s, 1H). Infrarot: 1790, 1760, 1680 cm ⁻¹ .	84	1.38 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.16 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.46 (s, 1H). Infrarot (KBr): 1773, 1683, 1619 cm ⁻¹ .
	8	1.49 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.60-4.78 (m, 2H), 5.20-5.45 (m, 2H), 5.96-6.02 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 9.12-9.21 (m, 1H).	20	Infrarot: 1780, 1625 cm ⁻¹ .

ausgehend von der 8-Hydroxy-Verbindung von Beispiel 18

Beispiel 44 (Fortsetzung)

R ³	R ¹ = Allyl		R ¹ = Kalium	
	% Ausbeute	¹ H-NMR(CDCl ₃) ppm(delta):	% Ausbeute	¹ H-NMR(D ₂ O oder d ₆ -Aceton) ppm(delta):
	64, Öl	1.46 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 4.51 (s, 1H), 4.60-4.80 (m, 2H), 5.24-5.46 (m, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.80-6.02 (m, 1H), 7.32 (s, 1H). Infrarot: 1805 cm ⁻¹ .	58	1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.18 (s, 1H). Infrarot (KBr): 1785 cm ⁻¹ .

Beispiel 45

Kalium-6-(imidazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Ein Gemisch aus 141 mg (0,38 mMol) Allyl-6-(imidazol-2-yl)-hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat [Isomerengemisch, erhalten in Beispiel 18], 12 mg Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 12 mg Triphenylphosphin, 0,76 ml (0,38 mMol), Kalium-2-ethylhexanoat und 2 ml Ethylacetat wurde unter Stickstoff eine Stunde gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde durch Filtrieren gewonnen, um 143 mg (100 %) eines gelben Feststoffs zu ergeben, der, wie gefunden wurde, zwei Isomere lt. Hochdruckflüssigchromatographie-Analyse enthielt. IR (KBr): 3382, 1780, 1728 und 1615 cm^{-1} .

Beispiel 46

A. Benzyl-6-(2-thiazolyl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Eine Lösung von 17,79 g (44 mMol) Benzyl-6- α -brom-1,1-dioxopenicillanat in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde mit einer äquimolaren Menge Methylmagnesiumbromid bei -78°C umgesetzt, dann wurde nach einer Min. Rühren eine äquimolare Menge Thiazol-2-carboxaldehyd zugesetzt und weitere 10 min gerührt. Eine äquimolare Menge Essigsäure wurde zugegeben, und nach 5 min Rühren wurde das Gemisch in 500 ml Wasser gegossen. Extraktion mit Ethylacetat, Waschen der Extrakte mit Wasser, Trocknen (MgSO_4) und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 16,93 g (89 %) Rohprodukt, das bei DC zwei Flecke zeigte. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgel/Säulenchromatographie unter Eluieren mit Chloroform/Ethylacetat, 96:4, gereinigt, um 4,72 g eines polareren Isomeren, 2,98 g eines weniger polaren Isomeren und 0,5 g eines Isomerengemischs (Gesamtausbeute 43 %) zu ergeben.

Polareres Isomer: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,25 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,3 (dd, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,65 (bs, 1H), 4,9 (d, 1H), 5,2 (m, 2H), 5,55 (d, 1H), 7,35 (m, 6H), 7,75 (d, 1H).

Weniger polares Isomer: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,2 (s, 3H), 1,5 (s, 3H), 4,35 (m, 2H), 4,75 (d, 1H), 5,1 (m, 2H), 5,55 (d, 1H), 7,2 (m, 6H), 7,6 (d, 1H).

B. Diphenylmethyl-6-(2-thiazolyl)hydroxymethyl-1,1-dioxo-penicillan

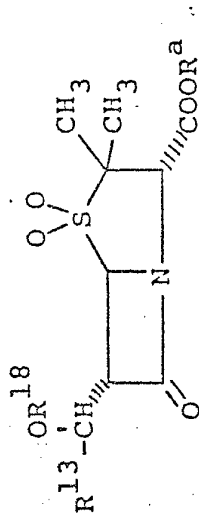
Wiederholen der obigen Arbeitsweise mit Diphenylmethyl-6- α -brom-1,1-dioxopenicillan in 20 mmolarem Maßstab und Reinigen durch Kieselgel-Chromatographie unter Elution mit 9:1 Chloroform/Ethylacetat ergab 2,464 g eines weniger polaren (wp) Isomeren und 3,029 g eines polareren (p) Isomeren.

Polareres Isomer: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,06 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 4,1-4,3 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,76 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,05-7,3 (m, 11H), 7,56 (d, 1H).

Weniger polares Isomer: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,2 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,35 (dd, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,65 (dd, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,2-7,4 (m, 11H), 7,75 (d, 1H).

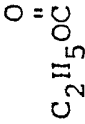
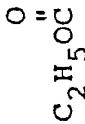
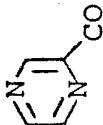
Beispiel 47

Unter Verwendung des geeigneten Säurechlorids der Formel (R¹⁸Cl oder des entsprechenden Säureanhydrids und des geeigneten 6-R¹³CHOH-subst.-1,1-Dioxopenicillanatesters, oben hergestellt, wurden die folgenden Verbindungen nach der Methode von Beispiel 20, Teil A, hergestellt.



R ^a	R ¹³	R ¹⁸	Stereo- chemie am C ₈	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
C ₆ H ₅ CH ₂ (aus der polareren 8-Hydroxy-Verbindung von Beispiel 61A)	2-Thiazolyl	$\overset{\text{O}}{\parallel}$ C ₂ H ₅ C	(R)	1.3 (t, 3H), 1.4 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 2.55 (q, 2H), 4.5 (s, 1H), 4.4-4.6 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.75 (d, 1H).

Beispiel 47 (Fortsetzung)

R ^a	R ¹³	R ¹⁸	Stereo- chemie am C ₈	¹ H-NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
(C ₆ H ₅) ₂ CH (aus dem weniger po- laren Isomer von Bei- spiel 61B)	2-Thiazolyl		(S)	1.25 (s, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.75 (s, 3H), 4.24 (q, 2H), 4.36-4.60 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.02 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.1-7.5 (m, 1H), 7.75 (d, 1H).
(C ₆ H ₅) ₂ CH (aus dem polaren Isomer von Beisp. 61B)	2-Thiazolyl		(R)	Rosa, fester Schaum
Allyl	2-Thiazolyl		(S) + (R)	1.4 (s, 2.1H), 1.5 (s, 0.9H), 1.6 (s, 2.1H), 1.65 (s, 0.9H), 4.4 (s, 0.7H), 4.5 (0.3H), 4.5- 5.0 (m, 4H), 5.1-6.2 (m, 3H), 6.9 (d, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.8 (d, 1H).

Beispiel 47 (Fortsetzung)

R^a	R^{13}	R^{18}	Stereo- chemie am C ₈	^1H -NMR(CDCl ₃)ppm(delta):
Allyl	2-Thiazolyl	$(CH_3)_2CHC(=O)H$	(S) weniger polar, 22% Ausbeute	1.37 (m, 3H), 1.50 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.7 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.6 (m, 1H), 5.8-6.5 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.97 (d, 1H). 1.18 (m, 3H), 1.28 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.52 (s, 1H), 2.6 (m, 1H), 4.3-4.7 (m, 5H), 5.0-5.4 (m, 2H), 5.45-6.2 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.63 (d, 1H).

Beispiel 47 (Fortsetzung)

R^a	R^{13}	R^{18}	Stereo- chemie am C_8	^1H -NMR($CDCl_3$)ppm(delta):
$C_6H_5CH_2$	2-Thiazolyl	$C_6H_5C(=O)-$	(S) weniger polar	1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.4-4.6 (m, 1H), 5.1 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.7 (d, 1H), 7.2-8.2 (m, 12H).
			(R) polarer	1.3 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.6 (dd, 1H), 4.86 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.3-7.7 (m, 9H), 7.8 (d, 1H), 8.15 (dd, 2H).

Beispiel 48

A. (6- α , 8R)-6-(Thiazol-2-yl)propionyloxymethyl-1,1-dioxopenicillansäure

Ein Gemisch aus 1,89 g 10% Pd/C-Katalysator in 20 ml eines 9:7 (Vol/Vol.)-Gemischs von Tetrahydrofuran (THF) und Wasser wurde mit Wasserstoff gesättigt, und eine Lösung von 689 mg (1,4 mMol) Benzyl-(6- α , 8R)-6-(thiazol-2-yl)propionyloxymethyl-1,1-dioxopenicillanat in 13 ml THF und 7 ml Wasser wurde zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde bei 3 bar Druck 20 min hydriert, der Katalysator wurde dann abfiltriert, das Filtrat mit Ethylacetat (3x200 ml) extrahiert und die Extrakte (über MgSO_4) getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab 330 mg gelben Feststoff.

B. (6- α , 8R)-6-(Thiazol-2-yl)benzoyloxymethyl-1,1-dioxopenicillansäure

Die Titelverbindung wurde nach der obigen Arbeitsweise aus dem entsprechenden Benzylester in 57%-Ausbeute erhalten.

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm (δ): 1,38 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,44 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,4 (t, 7H), 7,55 (t, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,95 (d, 1H).
IR (KBr): 3473, 1782, 1729, 1622 cm^{-1} .

Beispiel 49

A. (6- α , 8S)-6-(Thiazol-2-yl)ethoxycarbonyloxymethyl-1,1-dioxopenicillansäure

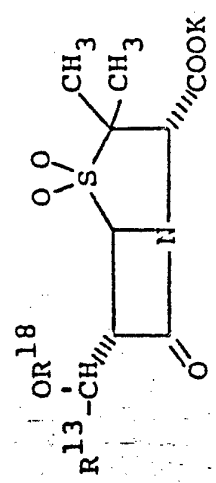
Zu einer Lösung von 557 mg (0,954 mMol) Diphenylmethyl-(6- α , 8S)-6-(thiazol-2-yl)ethoxycarbonyloxymethyl-1,1-dioxopenicillanat in 5 ml Methylenchlorid wurden 0,62 ml (5,72 mMol) Anisol gegeben. Das Gemisch wurde auf -5° gekühlt und ein Gemisch aus 382 mg (2,86 mMol) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 2 ml Nitromethan über 15 min langsam

zugemischt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Ethylacetat verdünnt, Wasser zugegeben und der pH auf 7,5 eingestellt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, auf pH 3 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Verdampfen des Lösungsmittels ergab ein zurückbleibendes Glas, das in Ethylether gelöst, filtriert wurde, und Hexan wurde zu dem Filtrat gegeben, um eine Ausfällung zu bewirken. Nach dem Filtrieren zur Gewinnung des Feststoffs und Trocknen wurden 211 mg (53 %) Produkt erhalten. $^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, (CDCl_3) ppm (δ): 1,40 (t, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 4,28-4,42 (m, 3H), 4,50 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,94 (d, 1H). IR (KBr): 3443, 1797, 1754 cm^{-1} .

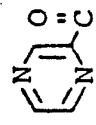
B. Verwendung des (6- α , 8R)-Isomeren des in Beispiel 62 hergestellten Ausgangs-Diphenylmethylesters in der obigen Arbeitsweise liefert das entsprechende (6- α , 8R)-Isomer von 6-(Thiazol-2-yl)ethoxycarbonyloxymethyl-1,1-dioxopenicillansäure. $^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, (CDCl_3) ppm (δ): 1,34 (t, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,2-4,4 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,90 (d, 1H). IR (KBr): 3418, 1803, 1750 cm^{-1} .

Beispiel 50

Unter Verwendung des in Beispiel 62 hergestellten geeigneten Allylesters als Ausgangsmaterial werden die folgenden Kaliumsalze nach der Methode von Beispiel 60 erhalten.



Stereo-
chemie
am C₈

<u>R¹³</u>	<u>R¹⁸</u>	<u>¹H-NMR(D₂O)ppm(delta)</u>
2-Thiazolyl		1.46 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.35 (2s, 1H), 5.2 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.7-8.0 (m, 2H), 8.7-9.5 (m, 3H).

Beispiel 50 (Fortsetzung)

R¹³

R¹⁸
 $\text{(CH}_3\text{)}_2\text{CHC} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \end{array}$

2-Thiazolyl

Stereo-
chemie
am C₈

(S)
90%

Ausbeute

¹H-NMR(DMSO-d₆)ppm(delta):

1.13 (d, 3H), 1.16 (d, 3H),
 1.33 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),
 2.65 (m, 1H), 3.73 (s, 1H),
 4.23 (dd, 1H), 4.93 (d, 1H),
 6.50 (d, 1H), 7.85 (m, 2H).

Infrarot (KBr): 3777, 3472,
 3447, 3402, 3270, 1783, 1746
 1621 cm⁻¹.

(R)
27%

Ausbeute

1.17 (d, 3H), 1.20 (d, 3H),
 1.44 (s, 3H), 2.69 (m, 1H),
 3.68 (s, 1H), 4.12 (dd, 1H),
 4.93 (d, 1H), 6.59 (d, 1H),
 7.84 (m, 2H).

Infrarot (KBr): 3543, 3498,
 3437, 3415, 3348, 3270, 3119,
 1917, 1783, 1745, 1718,
 1619 cm⁻¹.

Beispiel 51

A. Allyl-6-brom-6-(2-thiazolyl)hydroxymethyl-1,1-dioxo-
penicillan

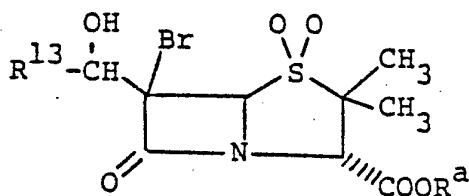
Eine Lösung von 8,84 g (20 mMol) Allyl-6,6-dibrom-1,1-dioxopenicillan in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran wurde auf -78°C gekühlt, 7,02 ml (20 mMol) Methylmagnesiumbromid wurden zugegeben und das Gemisch 5 min gerührt. Eine Lösung von 2,26 g (20 mMol) Thiazol-2-carboxaldehyd in 10 ml des gleichen Lösungsmittels wurde bei -78°C zugegeben und das anfallende Gemisch 20 min gerührt. Essigsäure (1,2 ml) wurde zugesetzt, das Gemisch wurde in Wasser gegossen und mit Ethylacetat und Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden (über Na₂SO₄) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 8,5 g Rohprodukt als Glas zu ergeben. Das rohe Glas wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Eluieren mit 89:11 Chloroform/Ethylacetat gereinigt, um 6,2 g (72 %) Reinprodukt zu liefern, das sich als einzelnes Isomer erwies. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 1,4 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,0 (bs, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,6 (d, 2H), 5,3 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,1-6,3 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

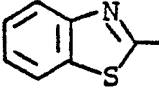
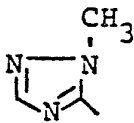
B. Benzyl-6-brom-6-(2-thiazolyl)hydroxymethyl-1,1-dioxo-
penicillan

Verwendung von Benzyl-6,6-dibrom-1,1-dioxopenicillan anstelle des Allylesters in der obigen Arbeitsweise lieferte die Titelverbindung als orange-farbenen Schaum in quantitativer Ausbeute. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 1,32 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,5 (s, 2H), 5,2-5,8 (m, 4H), 7,3 (d, 1H), 7,4 (s, 5H), 7,8 (d, 1H).

Beispiel 51 (Fortsetzung)

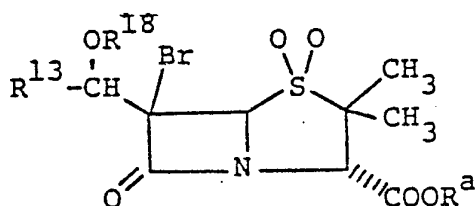
C. Die folgenden Verbindungen wurden wie nach der Arbeitsweise von Teil A hergestellt.



R^a	R^{13}	% Ausbeute	^1H -NMR($CDCl_3$)ppm(delta):
Benzyl		100 gelber Schaum	1.25 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 7.32 (m, 7H), 8.00 (m, 2H).
Benzyl		88 gelber Feststoff	1.4 (2s, 3H), 1.6 (s, 3H), 4.0 (s, 1H), 4.9 (2, 1H), 5.18 (m, 2H), 5.5-5.8 (m, 2H), 7.5 (s, 5H), 8.0 und 8.5 (2s, 1H).
Benzyl		100	1.25 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 4.45 (s, 0.75H), 4.52 (s, 0.25H), 5.1-5.4 (m, 4H), 7.3 (s, 5H), 8.6 (m, 2H), 9.0 (m, 1H).
Allyl		38	1.38 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.38-4.73 (m, 3H), 5.0-6.0 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 8.51 (s, 1H).

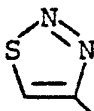
Beispiel 52

A. Acylierung der in dem vorhergehenden Beispiel zur Verfügung gestellten Verbindungen nach der Methode von Beispiel 57 oder 62 lieferte die folgenden Verbindungen in ähnlicher Weise.



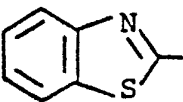
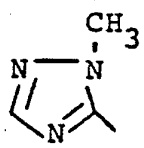
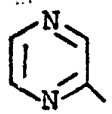
A. Wo R^a Allyl und R¹⁸ CH₃CO ist:

<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
2-Thiazolyl	49 farblose Kristalle	1.4 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.4 (s, 1H), 5.2-6.3 (m, 3H), 6.7 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.8 (d, 1H).
		<u>¹³C-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
		18.4, 19.8, 20.4, 60.7, 63.1, 64.4, 66.5, 66.9, 73.3, 120.3, 120.4, 130.6, 143.6, 163.7, 165.5 166.2, 168.6.
	59 (+21% isomeres Produkt)	1.40 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.48- 4.70 (m, 3H), 5.2-6.2 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).



Beispiel 52 (Fortsetzung)

B. Wo R^a Benzyl und R¹⁸ CH₃CO ist:

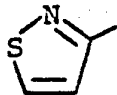
<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
2-Thiazolyl Glas 9:1- Isomerengemisch	100	1.25 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.50 (s, 0.9H), 4.55 (s, 0.1H), 5.2 (m, 2H), 5.40 (s, 0.9H), 5.57 (s, 0.1H), 6.42 (s, 0.1H), 6.60 (s, 0.9H), 7.3 (m, 6H), 7.75 (d, 1H).
 100 gelb-oranger Schaum	100	1.3 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.3 (m, 7H), 7.9 (m, 2H).
 19	19	1.25 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.4 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.3 (s, 1H), 7.35 (s, 5H), 7.73 (s, 1H).
 90 3:1- Isomerengemisch	90	1.25 (s, 2.25H), 1.35 (s, 0.75H), 1.4 (s, 2.25H), 1.42 (s, 0.75H), 2.2 (s, 2.25H), 2.3 (s, 0.75H), 4.45 (s, 0.75H), 4.55 (s, 0.25H), 5.1-5.3 (m, 2H), 5.3 (s, 0.75H), 5.6 (s, 0.25H), 6.25 (s, 0.25H), 6.4 (s, 0.75H), 7.3 (m, 5H), 8.67 (m, 2H), 9.67 (s, 1H).

Beispiel 52 (Fortsetzung)

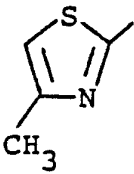
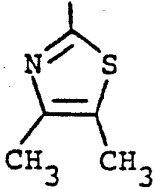
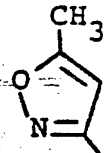
C. Alternativ werden die Verbindungen der obigen Formel nach der Methode von Beispiel 66 mit Acylierung des Reaktionsgemischs vor dem Isolieren des Produkts nach der folgenden allgemeinen Methode hergestellt:

Zu einer Lösung von 1,0 Äquivalent 6,6-Dibrom-penicillanatester in Tetrahydrofuran bei -78°C wurden 1,3 Äquivalente Methylmagnesiumbromid, gelöst im selben Lösungsmittel, gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. Der geeignete Aldehyd (R^{13}CHO), 1,3 Äquivalente, im gleichen Lösungsmittel wurde bei -78°C bis -68°C zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 bis 60 min gerührt. Dann wurden 1,3 Äquivalente Acetylchlorid zugegeben, wobei das Rühren bei -78°C für 10 min fortgesetzt wurde, und das Produkt wurde dann isoliert, indem es in Eis/Wasser gegossen, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wurde.

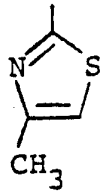
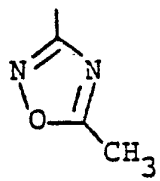
Wo $\text{R}^{18} \text{CH}_3\text{CO}$ ist:

R^a	R^{13}	% Ausbeute	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm(delta):
Benzyl	C_6H_5	100	blaßgelber Schaum
Allyl		77 gelbes Öl	1.35 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.60-4.74 (m, 2H), 5.24-5.42 (m, 3H), 5.79-5.96 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.32-7.34 (d, 1H), 8.70-8.74 (d, 1H). Infrarot: 1810, 1760 cm^{-1} .

Beispiel 52 (Fortsetzung)

<u>R^a</u>	<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
Allyl		59 gelbes Öl	1.42 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.6-4.8 (m, 2H), 5.28-5.47 (m, 2H), 5.82-6.0 (m, 1H), 6.3 (s, 1H), 6.97 (s, 1H). Infrarot: 1810, 1760, 1730 cm ⁻¹ .
Benzyl		59	1.6 (s, 3H), 1.8 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.3 (s, 6H), 4.4 (s, 1H), 5.2 (d, 2H), 5.3 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 7.3 (s, 5H).
Benzyl		22	1.22 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 5.16-5.36 (m, 3H), 6.18 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.4 (s, 5H).

Beispiel 52 (Fortsetzung)

R^a	R^{13}	% Ausbeute	^1H -NMR($CDCl_3$)ppm(delta):
Benzyl		44 gelber Schaum	1.26 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.4 (s, 1H), 5.16 (d, 2H), 5.3 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.3 (s, 5H).
Allyl		36 Schaum	1.40 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.20-4.8 (m, 3H), 5.1-6.2 (m, 4H), 6.41 (s, 1H). Infrarot: 1815, 1760 cm^{-1} .

Beispiel 53

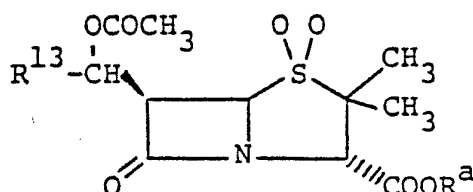
A. Benzyl-6- β -(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillanat

Zu einer Lösung von 74,6 g (134 mMol) Benzyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillanat in 850 ml Benzol wurden 43,99 g (151,2 mMol) Tri-n-butylzinnhydrid gegeben. Das Gemisch wurde 5,5 h auf Rückfluß erwärmt und konnte über Nacht stehen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Hexan aufgenommen und mit Acetonitril (2x250 ml) extrahiert. Die Acetonitrilschicht wurde eingedampft, der Rückstand in Ethylether aufgeschlämmt, filtriert und der Kuchen mit Ether gewaschen, um 33,28 g farblose Kristalle zu ergeben. Weitere 2,8 g wurden durch Eindampfen des Filtrats zur Trockne erhalten. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen, und 10 g Tri-n-butylzinnhydrid wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 1 h rückflußgekocht und wie bei der ersten Ausbeute aufgearbeitet; vereinigte Ausbeute 56,3 %.

Die obige erste Ausbeute wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt, wobei mit 9:1 Chloroform/Ethylacetat eluiert wurde. Die Produktfraktionen wurden eingengt, mit 4:1 Ethylether/Ethylacetat aufgeschlämmt, filtriert, mit Ether gewaschen, um 22,6 g weißen Feststoff zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,25 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 2,1 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,2 (dd, 1H), 5,22 (q, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,35 (s, 5H), 7,4 (d, 1H), 7,8 (d, 1H). $^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 17,7, 19,9, 20,5, 54,5, 63,06, 63,6, 63,8, 64,5, 68,1, 121,8, 128,8, 128,9, 134,3, 142,6, 164,6, 166,5, 169,2, 170,5.

Beispiel 53 (Fortsetzung)

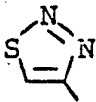
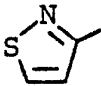
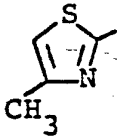
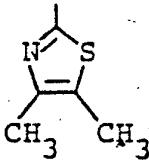
B. Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich durch Debromieren der übrigen Verbindungen des Beispiels 67 erhalten.



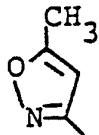
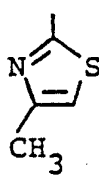
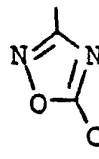
R^a	R^{13}	% Ausbeute	^1H -NMR(CDCl ₃) ppm(delta):
Benzyl		39	1.3 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.79 (d, 1H), 5.2 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.32 (m, 7H), 7.9 (m, 2H).
Benzyl		72	1.29 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.87 (dd, 1H), 5.25 (q, 2H), 6.53 (d, 1H), 7.38 (s, 5H), 7.89 (s, 1H).
Benzyl		46	1.3 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.6-5.1 (m, 2H), 5.2 (m, 2H), 6.6 (dd, 1H), 7.35 (s, 5H), 8.6 (m, 2H), 8.83 (m, 1H).

gelber Fest-
stoff

Beispiel 53 (Fortsetzung)

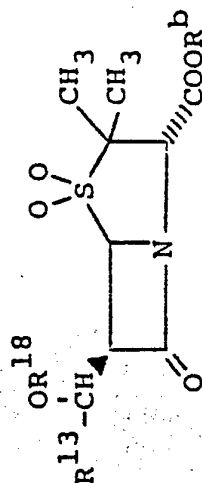
R^a	R^{13}	% Ausbeute	^1H -NMR(CDCl ₃) ppm(delta):
Allyl		70 Öl	1.44 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.51 (s, 1H), 4.60-4.80 (m, 2H), 4.89- 4.91 (d, 1H), 5.26-5.42 (m, 3H), 5.86-5.99 (m, 1H), 6.88-6.92 (d, 1H), 8.82 (s, 1H). Infrarot: 1795, 1750.
Allyl		51 (wp Isomer) + 11 (p Isomer)	wp Isomer: 5.84-6.00 (m, 1H), 6.28-6.42 (m, 2H), 6.62-6.77 (d, 1H), 7.38- 7.48 (d, 1H), 8.64-8.70 (d, 1H). Weiße Kristalle, Infrarot (KBr): 1807, 1760 cm ⁻¹ .
Allyl		31 gelbes Öl	1.46 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.6-4.9 (m, 3H), 5.2-5.26 (dd, 1H), 5.3-5.6 (m, 2H), 5.86-6.1 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.0 (s, 1H). Infrarot: 1810, 1760 cm ⁻¹ .
Benzyl		43 Schmp. 194,5- 195,5°C	1.3 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.36 (d, 6H), 4.5 (s, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.2-5.4 (dd, 3H), 6.6 (d, 1H), 7.4 (s, 5H).

Beispiel 53 (Fortsetzung)

<u>R^a</u>	<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
Benzyl		16 farbloser Fest- stoff einzelnes Isomer	1.28 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 4.5 (s, 1H), 4.8 (dd, 1H), 5.25 (q, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 7.4 (s, 5H).
Benzyl		43	1.3 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.8 (d, 1H), 5.16-5.36 (AB Quadruplett und dd, 3H), 6.7 (d, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.4 (s, 5H).
Allyl		44 3:1 Isomeren- gemisch	1.37-1.40 (d, 3H), 1.58- 1.60 (d, 3H), 2.12-2.14 (d, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 4.58-4.88 (m, 4H), 5.24- 5.46 (m, 2H), 5.82-6.00 (m, 1H), 6.64-6.67 (d, 0.75H), 7.05-7.08 (d, 0.25H). Infrarot: 1810, 1765 cm ⁻¹ .

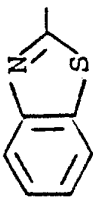
Beispiel 54

A. Die oben hergestellten Benzylester wurden in die entsprechenden Carbonsäuren der folgenden Formel, worin R^b H ist, durch Hydrieren über Pd/C-Katalysator nach der Methode von Beispiel 63 umgewandelt.

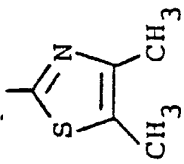
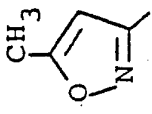
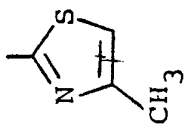


<u>R¹³</u>	<u>R¹⁸</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(DMSO-d₆ oder D₂O)ppm(delta):</u>
2-Thiazolyl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C} \end{array}$	⁷⁴ weißer Feststoff Schmp. 145-155°C (Zers.)	1.45 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.48 (s, 1H), 5.0 (dd, 1H), 5.41 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 7.91 (m, 2H). ¹³ C-NMR: 17.1036, 19.3736, 20.2771, 53.2954, 62.5971, 62.8347 63.3676, 64.5698, 122.6881, 142.4252, 164.3975, 167.8111, 168.7027, 170.8035.

Beispiel 54 (Fortsetzung)

R^{13}	R^{18}	% Ausbeute	^1H -NMR (DMSO- d_6 oder D_2O) ppm(δ):
		45	1.53 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.87 (d, 1H), 5.13 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 9.20 (bs, 1H). ^{13}C -NMR: 17.6, 20.09, 20.5, 54.5, 63.2, 63.6, 63.9, 65.5, 121.9, 123.4, 126.1, 126.6, 135.3, 151.6, 166.6, 169.2, 169.3, 170.6.
		60	(D_2O) 1.45 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 4.33 (s, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.75-5.2 (---1H blockiert durch den D_2O -Peak), 6.55 (d, 1H), 8.65-8.8 (m, 2H). Infrarot (KBr): 3416, 1785, 1618 cm^{-1} . ^{13}C -NMR: 17.6, 19.8, 20.4, 54.4, 64.1, 65.7, 68.1, 144.2, 145.2, 145.5, 151.2, 172.7, 172.8.

Beispiel 54 (Fortsetzung)

R^{13}	R^{18}	% Ausbeute	^1H -NMR (DMSO- d_6 oder D_2O) ppm(delta):
		85	1.48 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.3 (s, 1H), 4.85 (dd, 1H), 5.2 (d, 1H), 6.6 (d, 1H). Infrarot (KBr): 1787, 1626, 1618 cm^{-1} .
		87	1.48 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 5.2 (d, 1H), 6.4 (s, 1H), 6.55 (d, 1H). Infrarot (KBr): 1791, 1692, 1631 cm^{-1} .
		57	1.5 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 4.9 (dd, 1H), 5.25 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.3 (s, 1H). Infrarot (KBr): 1787, 1657, 1626 cm^{-1} .

Beispiel 54 (Fortsetzung)

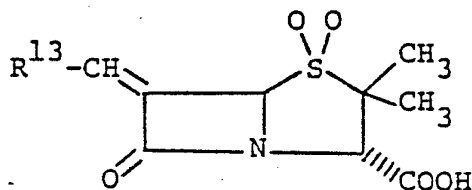
B. 6- β -(Thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillansäure, erhalten im obigen Teil A, wurde durch Behandeln einer wässrigen Aufschlämmung der Säure mit einer äquimolaren Menge Kaliumbicarbonat in Wasser und Reinigen durch Mitteldruck-flüssigchromatographie an einer C₁₈-Säule (C₁₈= Octadecylsilicat) unter Eluieren mit 9:1 Wasser/Acetonitril umgewandelt, um das entsprechende Kaliumsalz in 60 % Ausbeute zu erhalten. ¹H-NMR(DMSO-d₆)ppm (δ): 1,37 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 3,80 (s, 1H), 4,92 (dd, 1H), 5,12 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,89 (m, 2H). IR (KBr): 3454, 1788, 1630 cm⁻¹.

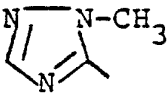
Beispiel 55

A. 6-(Benzothiazol-2-yl)methylen-1,1-dioxopenicillansäure, Gemisch von E- und Z-Isomeren

Zu einer Lösung von 400 mg (0,91 mMol) 6-(Benzothiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillansäure in 5 ml Wasser wurde eine Lösung von 0,15 g (1,82 mMol) Natriumbicarbonat in 2 ml Wasser gegeben, und das anfallende Gemisch wurde 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch (pH 7,55) wurde gefriergetrocknet. Das Lyophilisat wurde in 8 ml Wasser aufgenommen, mit verdünnter Salzsäure auf pH 3,5 eingestellt, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Schichten (über MgSO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Das anfallende Produkt erwies sich als ein 60:40-Gemisch von (E)- und (Z)-Isomeren nach seinem NMR-Spektrum. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 1,55 (s, 1,2H), 1,6 (s, 1,8H), 1,65 (s, 1,2H), 1,67 (s, 1,8H), 4,55 (s, 0,6H), 4,58 (s, 0,4H), 5,38 (s, 0,4H), 5,74 (s, 0,6H), 7,44 (s, 0,4H), 7,48 (s, 0,6H), 7,5 (m, 4H), 7,89 (d, 1H), 8,07 (d, 0,4H), 8,15 (d, 0,6H).

B. Ähnliche Behandlung der geeigneten 6- R^{13} -CH(OAc)-subst.-1,1-Dioxopenicillansäure, wie oben hergestellt, lieferte die Verbindung der folgenden Formel als Gemisch von (E)- und (Z)-Isomeren.



R^{13}	Ausbeute	$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ ppm (δ):
 (Na-Salz)	84 60:40-Gemisch aus (E)- und (Z)-Isomeren	1.54 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.35 (s, 1H), 5.7 (s, 0.6H), 5.95 (s, 0.4H), 7.26 (s, 0.6H), 7.55 (s, 0.4H), 8.09 (s, 2H).

Beispiel 56

A. Kalium-6-brom-6-(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillan

Umsetzen von 96 mg (0,2 mMol) Allyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)acetoxymethyl-1,1-dioxopenicillan (hergestellt in Beispiel 67) nach der Methode von Beispiel 60 für 10 min und aufgearbeitet, wie beschrieben, lieferte 46 mg (48%) gelbes, festes Produkt. $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})\text{ppm}(\delta)$: 1,45 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 4,4 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).

B. Kalium-6-brom-6-(thiazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillan

Ähnlich ergab die Umsetzung von 220 mg Allyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)hydroxymethyl-1,1-dioxopenicillan (hergestellt in Beispiel 66) nach der obigen Methode für 20 min eine 52%ige Ausbeute des Titelsalzes als blaßgelben Feststoff. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)\text{ppm}(\delta)$: 1,35 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 3,75 (s, 0,4H), 3,83 (s, 0,6H), 5,3 (d, 0,4H), 5,32 (d, 0,6H), 5,45 (s, 0,6H), 5,5 (s, 0,4H), 7,6-8,0 (m, 2H). IR (KBr): 3442, 1794, 1633 cm^{-1} .

Beispiel 57

Kalium-(6-B-, 8S)-6-(thiazol-2-yl)-hydroxymethylpenicillan

A. Allyl-6-brom-6-(thiazol-2-yl)hydroxymethylpenicillan

Zu einer Lösung von 9,971 g (24,99 mMol) Allyl-6,6-dibrompenicillan in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran, unter Stickstoff auf -78°C gekühlt, wurden 8,77 ml 2,85 m (24,99 mMol) Methylmagnesiumbromid in THF gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. Die Lösung von 2,824 g (24,99 mMol) Thiazol-2-carboxaldehyd in 5 ml THF wurde zugegeben und das Gemisch wieder 20 min bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von

1,43 ml (24,99 mMol) Eisessig abgeschreckt, das Gemisch 10 min gerührt, dann sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Es wurde dann in Wasser gegossen, mit 2x250 ml Ethylacetat extrahiert, die Extrakte mit Wasser (2x250 ml) gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, um 10,36 g orange-farbenes Öl zu ergeben. Das Öl wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit 9:1 Chloroform/Ethylacetat gereinigt, um 4,54 g gelben Feststoff (Isomerengemisch) und 0,443 g gelben Schaum, nur polareres Isomer (Gesamtausbeute 46%) zu ergeben. Für den gelben Schaum: $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,56 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 4,60 (s, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,9-6,4 (m, 6H), 7,45 (m, 1H), 7,8 (m, 1H).

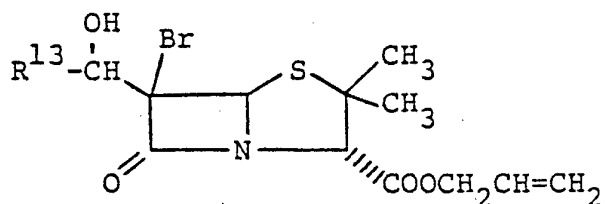
B. Allyl-6- β -(thiazol-2-yl)hydroxymethylpenicillan

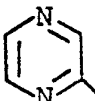
Das polarere Isomer aus Teil A, 200 mg (0,462 mMol), wurde in 1 ml Benzol gelöst, und 0,183 ml (0,693 mMol, 1,5 Äquivalent) Tri-n-butylzinnhydrid in Benzol wurden zugegeben. Das Gemisch wurde 3 h auf Rückfluß erwärmt und konnte über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Acetonitril aufgenommen, mit Hexan gewaschen und zu einem kleinen Volumen eingedampft, das auf eine Kieselgelsäule gebracht und mit Chloroform eluiert wurde, um 73 mg (45 %) des gewünschten Produkts zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 1,65 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 3,8-4,4 (m, 1H), 4,05-4,3 (dd, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,78 (m, 2H), 5,3-5,6 (m, 2H), 5,6-6,3 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,85 (m, 1H).

C. Das in Teil B erhaltene Produkt, 73 mg (0,206 mMol) wurde nach der Methode von Beispiel 60 in das Kaliumsalz umgewandelt, um 58 mg (80%) der Titelverbindung als gelben Feststoff zu liefern. $^1\text{H-NMR}$, 300 MHz, (D_2O)ppm(δ): 1,36 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,13 (dd, 1H), 4,18 (s, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

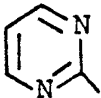
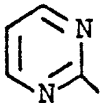
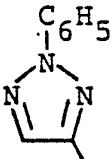
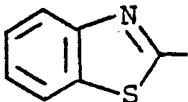
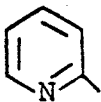
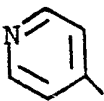
Beispiel 58

A. Verwendung des geeigneten Aldehyds, $R^{13}CHO$, an Stelle von Thiazol-2-carboxaldehyd in der Arbeitsweise von Beispiel 72, Teil A, lieferte die entsprechenden Verbindungen der folgenden Formel in ähnlicher Weise.



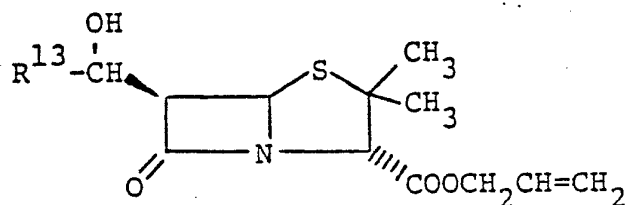
R^{13}	% Ausbeute	^1H -NMR($CDCl_3$) ppm(delta):
	20, Isomer A (weiße Kristalle)	Isomer A: 1.46 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.64 (m, 2H), 5.26-5.50 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 5.8-6.0 (m, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.9 (s, 1H), ^{13}C -NMR($CDCl_3$): 26.4, 32.5, 64.4, 66.1, 69.8, 70.9, 73.7, 74.9, 119.6, 131.0, 143.0, 144.3, 144.6, 152.1, 166.8, 167.8 ppm.
	13, Isomer B (gelbes Öl)	Isomer B: 1.45 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 4.56 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.1-5.5 (m, 4H), 5.6-6.0 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.78 (m, 1H). ^{13}C -NMR($CDCl_3$): 26.27, 32.57, 64.30, 66.19, 69.94, 70.77, 72.38, 74.73, 119.70, 130.98, 143.30, 144.57, 144.70, 152.04, 166.99, 167.99 ppm.

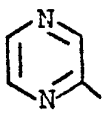
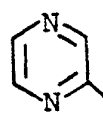
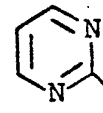
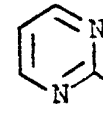
Beispiel 58 (Fortsetzung)

<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR (CDCl₃) ppm(delta):</u>
	25, (Isomer A, 8S)	1.52 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.86 (d, 1H), 5.34-5.48 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 5.92-6.05 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 8.87 (d, 2H).
	40, (Isomer B, 8R)	1.52 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.98 (d, 1H), 5.30-5.52 (m, 3H), 5.90-6.04 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 8.85 (d, 2H).
	83 Schaum	1.49 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 3.56 (d, 0.7H), 3.89 (d, 0.3H), 4.7 (m, 3H), 5.5 (m, 3H), 5.9 (m, 2H), 7.53 (m, 3H), 8.14 (m, 3H).
	97 (rohes Isomerenge- misch)	
		
		

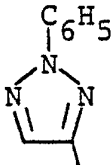
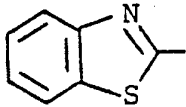
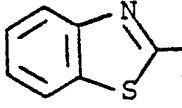
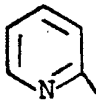
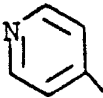
Beispiel 58 (Fortsetzung)

B. Debromieren der obigen Verbindungen nach der Methode von Beispiel 72, Teil B, ergab die folgenden Verbindungen.



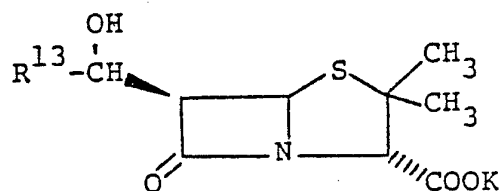
R^{13}	% Ausbeute	^1H -NMR (CDCl ₃) ppm(delta):
 (aus Isomer A, 8S)	57 Öl	1.5 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 4.05 (dd, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.25-5.45 (m, 3H), 5.55 (d, 1H), 5.9-6.0 (m, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.85 (s, 1H).
 (aus Isomer B, 8S)	59	1.5 (s, 3H), 1.8 (s, 3H), 4.15 (dd, 1H), 4.25 (bs, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.7 (m, 2H), 5.2-6.2 (m, 5H), 8.67 (bs, 2H), 9.00 (bs, 1H).
 (aus Isomer A, 8S)	35 Öl	1.51 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 4.01 (dd, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.70 (d, 2H), 5.40 (m, 3H), 5.60 (d, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 8.80 (d, 2H).
 (aus Isomer B, 8R)	65	1.52 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.71 (d, 2H), 5.30-5.46 (m, 3H), 5.53 (d, 1H), 5.90-6.04 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 8.85 (d, 2H).

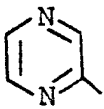
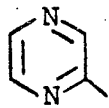
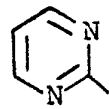
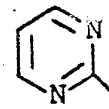
Beispiel 58 (Fortsetzung)

<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(delta):</u>
	100	1.47 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.64 (m, 3H), 5.47 (m, 4H), 5.94 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 8.02 (m, 3H).
 (8R)	81 (keine Reini- gung)	1.42 (s, 3H), 1.7 (s, 3H), 4.4 (d of d, J=4 and 8, 1H), 4.5 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.2-6.3 (m, 3H), 5.6 (d, J=4, 1H), 5.6 (d, J=8, 1H), 7.2-7.6 (m, 2H), 7.8-8.1 (m, 2H).
 (8S)	36 (nach Reini- gung)	1.45 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 4.15 (d of d, 1H), 4.5 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 5.2-6.4 (m, 5H), 7.2-7.6 (m, 2H), 7.8-8.2 (m, 2H).
		
		

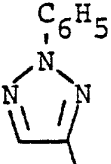
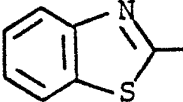
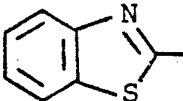
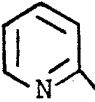
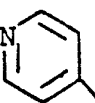
Beispiel 58 (Fortsetzung)

C. Umsetzen der oben hergestellten Allylester nach der Methode von Beispiel 60 lieferte die folgenden Kaliumsalze.



R^{13}	$\%$ Ausbeute	C_8 Stereo- chemie	^1H -NMR (DMSO- d_6) ppm (delta):
 (Isomer A)	75	8R	1.46 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 4.13 (dd, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 8.58 (d, 2H), 8.72 (s, 1H). Infrarot (KBr): 3478, 1761, 1607 cm^{-1} .
 (Isomer B)	82	8S	1.42 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.27 (dd, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.35 (d, 1H), 8.6-8.7 (m, 2H), 8.8 (m, 1H).
 (Isomer A)	94	8S	(D_2O): 1.32 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 4.18 (s, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 8.75 (d, 2H).
 (Isomer B)	95	8R	(D_2O): 1.44 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 4.12 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.49 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 8.75 (d, 2H).

Beispiel 58 (Fortsetzung)

<u>R¹³</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>C₈ Stereo- chemie</u>	<u>¹H-NMR(DMSO-d₆)ppm(delta):</u>
	97	8R	1.47 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 4.13 (dd, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.4 (d, 1H), 5.95 (bs, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.60 (t, 2H), 8.03 (d, 2H), 8.16 (s, 1H).
	85	8S	1.48 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 4.27 (d of d, J=4 and 10, 1H), 4.3 (s, 1H), 5.45 (d, J=4, 1H), 5.57 (d, J=10, 1H), 7.45-7.65 (m, 2H), 8.04 (t, J=8, 2H). IR (KBr): 3424, 1765, 1746, 1592 cm ⁻¹ .
	91	8R	1.42 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 4.16 (s, 1H), 4.25 (d of d, J=4 and 8, 1H), 5.46 (d, J=4, 1H), 5.5 (d, J=8, 1H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.8-8.05 (m, 2H).
			
			

Herstellung A

6-Chlorpyridin-2-ylmethyl-triphenylphosphoniumchlorid

(i) 6-Chlor-2-methylpyridin-1-oxid

Zu einer Lösung von 5,1 g (40 mMol) 6-Chlor-2-picolin in 50 ml Methylenchlorid wurden 8,625 g (40 mMol) 80%ige m-Chlorperbenzoesäure gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 15 h gerührt. Die Reaktion wurde mit 0,5 ml gesättigtem Natriumthiosulfat abgeschreckt und mit Natriumbicarbonatlösung auf pH 7,5 eingestellt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und Lösungsmittel abgedampft, um 4,84 g N-Oxid zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 2,6 \text{ (s, 3H)}, 7,0-8,0 \text{ (m, 3H)}.$

(ii) 6-Chlor-2-acetoxymethylpyridin

Eine Lösung von 4,8 g (0,035 Mol) des obigen N-Oxids in 15 ml Essigsäureanhydrid wurde 1 h auf 100°C erwärmt und im Vakuum destilliert, um 2,39 g des gewünschten Produkts, Sdp. $125-128^\circ/0,7 \text{ mm}$, als farbloses Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 2,1 \text{ (s, 3H)}, 5,1 \text{ (s, 2H)}, 7,0-7,8 \text{ (m, 3H)}.$

(iii) 6-Chlor-2-pyridylmethanol

Hydrolyse des in Teil (ii) erhaltenen Produkts in 10 ml 2 n Salzsäure bei 70°C für 1 h, gefolgt von einer Neutralisation (K_2CO_3), Extraktion mit Chloroform und Abdampfen von Lösungsmittel aus dem getrockneten Extrakt ergab 1,87 g rohen Alkohol, der durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt wurde, um 0,982 g reines Material zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 4,8 \text{ (s, 2H)}, 5,3 \text{ (bs, 1H)}, 7,0-7,8 \text{ (m, 3H)}.$

Herstellung A (Fortsetzung)

(iv) 6-Chlor-2-chlormethylpyridin

6-Chlor-2-pyridylmethanol, 0,982 g (6,84 mMol) in 10 ml Methylenchlorid wurde mit 0,814 g Thionylchlorid bei Raumtemperatur 1 h behandelt. Das Gemisch wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutralisiert, mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte getrocknet und Lösungsmittel abgedampft, um 815 mg Produkt als farblose Kristalle zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 4,7 (s, 2H), 7,1-8,0 (m, 3H).

(v) Das Wittig-Reagens wurde durch Lösen von 815 mg (5 mMol) des in Teil (iv) erhaltenen Produkts und 1,318 g (5 mMol) Triphenylphosphin in Toluol (10 ml) und Erwärmen des Gemischs auf Rückfluß für 6 h hergestellt. Das ausgefallene Produkt wurde durch Filtrieren gesammelt, um 1,368 g (65 %) der Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})\text{ppm}(\delta)$: 5,5 (s, 1H), 5,8 (s, 1H), 7,2-8,2 (m, 18H).

(vi) 4-Methoxypyridin-2-ylmethyltriphenyl-phosphoniumchlorid

Ausgehend von 2-Methyl-4-methoxypyridin-1-oxid (2,1 g) in der Arbeitsweise von Teil (ii) lieferte 2,5 g 2-Acetoxymethyl-4-methoxypyridin, das mit etwa 25 % 5-Acetoxy-2-methyl-4-methoxypyridin verunreinigt war. Dieses Gemisch wurde in Methanol (10 ml), das 1,118 g (20,7 mMol) Natriummethylat enthielt, gelöst und eine Stunde bei Rückfluß gerührt. Das Methanol wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und im Vakuum eingeeengt, um 853 mg (41 %) 2-Hydroxymethyl-4-methoxypyridin zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 3,9 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 5,35 (bs, 1H), 6,7 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,3 (d, 1H).

Die oben erhaltene Hydroxymethylverbindung wurde in 2-Chlor-methyl-4-methoxypyridin nach der Methode des obigen Teils (vi) umgewandelt, um 0,895 g (5,68 mMol) zu ergeben. Dieses wurde mit einer äquimolaren Menge Triphenylphosphin in Toluol (10 ml) bei Rückfluß 20 h umgesetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, um 860 mg der Titelverbindung als gelben Feststoff zu ergeben.

Herstellung B

2-Chinolinylmethyltriphenyl-phosphoniumchlorid

Eine Lösung von 2-Chlormethylchinolin, 6,26 g (0,035 Mol) und 9,20 g (0,035 Mol) Triphenylphosphin in 80 ml Toluol wurde 3 h auf Rückfluß erwärmt. Der ausgefallene Feststoff wurde auf einem Filter gesammelt und im Vakuum getrocknet, um 3,5 g (23 %) Produkt als braunen Feststoff zu ergeben.

Herstellung C

3-Allyloxy-2-pyridylmethyltriphenyl-phosphoniumchlorid

(i) 3-Allyloxy-2-hydroxymethylpyridin

Zu einem Natriummethylat/Methanol-Gemisch aus 1,43 g (62 mMol) Natriummetall und 100 ml Methanol wurden 5,9 g (31 mMol) 3-Hydroxy-2-hydroxymethylpyridin gegeben und das Methanol im Vakuum abgezogen. Der anfallende Rückstand wurde in 80 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst, und 3,0 ml (34,7 mMol) Allylbromid in 20 ml DMSO wurden über 20 min bei Raumtemperatur zugesetzt. Das Gemisch wurde 2 h gerührt, das DMSO im Vakuum destilliert und der Rückstand zwischen Chloroform/Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde auf pH 7,5 eingestellt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet

und eingeeengt, um 3,48 g (68 %) des gewünschten Ethers zu ergeben.

(ii) 3-Allyloxy-2-chlormethylpyridin

Das Produkt aus Teil A (3,43 g, 20,8 mMol) in 20 ml Methylenchlorid wurde mit 1,5 Äquivalenten (2,5 ml) Thionylchlorid behandelt und das Gemisch unter Stickstoff 2 h gerührt. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die wässrige Schicht wurde auf pH 7,5 eingestellt und mit frischem Methylenchlorid extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 3,28 g (86%) des gewünschten Produkts zu ergeben, das in der nächsten Stufe verwendet wurde.

(iii) Das Produkt aus Teil (ii) (3,28 g, 17,9 mMol) wurde in 30 ml Toluol gelöst, und 4,69 g (17,9 mMol) Triphenylphosphin wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde 3 h bei Rückfluß, dann 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde durch Filtrieren isoliert, wobei mit Toluol gewaschen wurde, um 3,89 g (49 %) des gewünschten Wittig-Reagens zu liefern.

Herstellung D

Allyl-6- α -brom-1,1-dioxopenicillanat

(i) 6- α -Brompenicillansäure-1,1-dioxid

Eine Suspension von 20,26 g (0,0517 Mol) 6,6-Dibrompenicillansäure-1,1-dioxid in 80 ml Wasser wurde in Portionen mit 13 g (0,155 Mol) festem Natriumbicarbonat behandelt. Die heftige Gasentwicklung wurde durch Zugabe von Ethylacetat gesteuert. Festes Natriumbisulfit, 6,76 g (0,062

Mol) wurde dann in Portionen zugegeben, das anfallende Gemisch 35 min gerührt und mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1,0 eingestellt. Das angesäuerte Gemisch wurde mit Ethylacetat verdünnt, die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, (über NaSO_4) getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Chloroform verrieben und filtriert, um 6,72 g blaßgelben Feststoff zu ergeben. Weitere 3,2 g Produkt wurden durch Einengen des Filtrats und Behandeln des Rückstands mit Chloroform erhalten.

(ii) Zu 6,352 g des Materials der ersten Ausbeute von oben in 20 ml Dimethylformamid wurden 1,76 ml (20,3 mMol) Allylbromid, 2,83 ml (20,3 mMol) Triethylamin und 0,2 g Natriumbicarbonat gegeben und das Gemisch 15 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Wasser wurde zugegeben, das Gemisch mit Ethylether extrahiert, die Extrakte mit Wasser gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 4,60 g (64 %) des gewünschten Esters als Öl zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 1,4 \text{ (s, 3H)}, 1,6 \text{ (s, 3H)}, 4,4 \text{ (s, 1H)}, 4,6 \text{ (d, 1H)}, 4,7 \text{ (d, 2H)}, 5,15 \text{ (d, 1H)}, 5,1-5,95 \text{ (m, 3H)}.$

(iii) Allyl-6,6-dibrompenicillanat

Verestern der 6,6-Dibrompenicillansäure nach der obigen Arbeitsweise in einem 0,417 molaren Maßstab ergab 140 g (84%) Allylester als Öl. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 1,5 \text{ (s, 3H)}, 1,65 \text{ (s, 3H)}, 4,6 \text{ (s, 1H)}, 4,75 \text{ (m, 2H)}, 5,3-5,6 \text{ (m, 2H)}, 5,85 \text{ (s, 1H)}, 5,8-6,3 \text{ (m, 1H)}.$

Herstellung E

2-Formyl-1-methylimidazol

(i) 2-Hydroxymethyl-1-methylimidazol

Ein Gemisch aus 50 g 1-Methylimidazol und 100 ml 37%igen Formaldehyds (sp. Gew. 1,08) wurde in eine Bombe aus rost-

freiem Stahl (300 ml) gebracht und auf 150° (Badtemperatur) 17 h erhitzt. Die Bombe wurde dann in Eis abgekühlt und das Gemisch entnommen, im Vakuum eingengt und der Rückstand über Nacht bei 4°C aufbewahrt. Das anfallende Gemisch aus Kristallen und Öl wurde filtriert, wobei mit Ethylacetat gewaschen wurde. Die farblosen Kristalle wurden im Vakuum getrocknet, um 14,60 g Produkt zu liefern. Eine zweite Ausbeute von 6,48 g wurde durch Wiederaufarbeiten der Mutterlauge erhalten. Gesamtausbeute 21,08 g (31%).

(ii) Zu einer Lösung von 4,96 g (43,9 mMol) 2-Hydroxymethyl-1-methylimidazol in 50 ml Dioxan wurden 4,90 g (44,1 mMol) Selendioxid gegeben und das Gemisch 5 h bei 85 bis 90°C, 36 h bei Raumtemperatur, 8 h bei 85°C und schließlich 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 4,81 g rohen Aldehyds zu ergeben, der destilliert wurde, um 2,11 g Produkt als farblose Kristalle, Sdp. 65°C bei 2,8 mm Hg, zu ergeben.

Herstellung F

6-Methyl-2-pyridylmethyltriphenyl-phosphoniumchlorid

(i) 6-Methyl-2-hydroxymethylpyridin
6-Methylpyridin-2-carboxaldehyd (0,44 mMol) in 50 ml Methanol wurde mit 20,6 mMol Natriumborhydrid bei 0 bis 5°C reduziert. Nachdem die Reduktion beendet war, wurde das Gemisch mit 2 n Schwefelsäure neutralisiert (pH 7,5), filtriert, das Filtrat eingengt und zwischen Chloroform und Wasser verteilt. Verdampfen des Lösungsmittel aus der organischen Schicht ergab 3,32 g schwarzroten Öls, das in der nächsten Stufe verwendet wurde.

(ii) 2-Chlormethyl-6-methylpyridin

Das obige Produkt, 3,32 g (0,27 mMol) in 20 ml Methylen-

chlorid wurde mit 1,94 ml (27 mMol) Thionylchlorid bei Raumtemperatur 1 h behandelt. Das Gemisch wurde (mit NaHCO_3) neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Abdampfen des Lösungsmittels ergab 3,22 g Produkt als ein Öl, das in der nächsten Stufe verwendet wurde.

(iii) Eine Lösung von 3,22 g des Öls aus Teil (ii), 5,96 g Triphenylphosphin in 30 ml Toluol wurde 4 h auf Rückfluß erwärmt. Filtrieren des Niederschlags ergab 3,93 g Wittig-Reagens als braunen Feststoff.

Herstellung G

2-Pyrazinylmethyldiphenyl-phosphoniumchlorid

(i) 2-Hydroxymethylpyrazin

Zu einer Lösung von 11,29 g (79,2 mMol) 2-Pyrazincarbonylchlorid (hergestellt durch Behandeln der entsprechenden 2-Carbonsäure mit einem molaren Überschuß an Thionylchlorid bei Rückflußtemperatur) in 100 ml Tetrahydrofuran bei -78°C wurden über 20 min 2,0 g, 52,6 mMol, Lithiumaluminiumhydrid (95 % rein) portionsweise gegeben. Das Gemisch wurde 10 min gerührt und konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktion wurde mit 2 n Natriumhydroxid abgeschreckt, filtriert, wobei mit Methanol gewaschen wurde. Einengen des Filtrats im Vakuum ergab 4,12 g dunklen Feststoff, der in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

(ii) Der obige dunkle Feststoff (4,12 g, 37,8 mMol) wurde in Methylenchlorid gelöst, und 2,8 ml Thionylchlorid wurden bei 0°C zugesetzt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 30 min gerührt, Wasser zugegeben, das Gemisch neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert, um 2,29 g gelbes Öl zu liefern, das in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

(iii) Zu dem obigen Öl, 2,29 g, in 40 ml Toluol wurden 4,70 g Triphenylphosphin gegeben und das Gemisch 3 h rückflußgekocht. Aufarbeiten in üblicher Weise ergab 1,995 g Wittig-Reagens als braunen Feststoff.

Herstellung H

4-Formylpyrimidin

Eine Lösung von 4-Methylpyrimidin (10 g, 0,106 Mol) in 100 ml Dioxan wurde mit 11,8 g Selendioxid bei Raumtemperatur behandelt und das Gemisch 15 h auf 100°C erwärmt. Nach Zugabe von 2,5 g Selendioxid wurde 1 h weiter erwärmt, das Gemisch gekühlt, filtriert und der Kuchen mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Das zurückbleibende dunkle Öl wurde in Methylenchlorid aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus einer kleinen Menge Methylenchlorid kristallisiert, um den Titelaldehyd zu liefern. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 7,87 (dd, 1H), 9,06 (d, 1H), 9,43 (d, 1H), 10,0 (s, 1H).

Herstellung I

Diphenylmethyl-6-α-brom-1,1-dioxopenicillanat

Zu einer Lösung von 21,557 g (0,1 Mol) Diphenyldiazomethan in 400 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden über 30 min 31,2 g (0,1 Mol) 6-α-Brom-1,1-dioxopenicillansäure in Portionen gegeben. Die Reaktion war schwach exotherm. Das Gemisch wurde 1 h gerührt, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Ethylacetat (50 ml) gelöst. Ethylether (400 ml) wurde zugegeben und das anfallende Gemisch bei 4°C aufbewahrt. Nach 18 h bildeten sich keine Kristalle. Das Gemisch wurde dann im Vakuum eingeengt, um 51,2 g gelben Fest-

stoff zu liefern, der an Kieselgel unter Elution mit Chloroform chromatographiert wurde, um 14,86 g farbloses Produkt als Glas zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm } (\delta): 1,26 \text{ (s, 3H)}, 1,57 \text{ (s, 3H)}, 4,55 \text{ (s, 1H)}, 4,70 \text{ (d, 1H)}, 5,13 \text{ (d, 1H)}, 6,9 \text{ (s, 1H)}, 7,27 \text{ (s, 10H)}.$

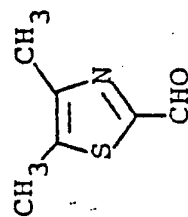
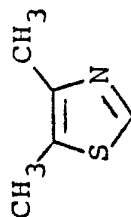
Herstellung J

Benzothiazol-2-carboxaldehyd

Eine Lösung von frisch destilliertem (Sdp. 82°C/2 torr) Benzothiazol (10 g, 0,074 Mol) in 250 ml Tetrahydrofuran wurde unter Stickstoff auf -78°C gekühlt und bei dieser Temperatur 15 min gerührt. Dazu wurden über 15 min 29,6 ml (0,074 Mol) 2,5 m n-Butyllithium getropft, weitere 25 min gerührt, und 8,6 ml (0,111 Mol) Dimethylformamid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h gerührt. Das Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, 200 g Eis wurden zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der wässrige Rückstand wurde mit 5x100 ml Ethylacetat extrahiert, die Extrakte (über MgSO₄) getrocknet, auf ein kleines Volumen eingeeengt und an einer Kieselgelsäule unter Eluieren mit 96:4 Chloroform/Ethylacetat chromatographiert, um 8,4 g des gewünschten Aldehyds, Schmp. 74,5-75°C zu ergeben. ¹H-NMR(CDCl₃)ppm (δ): 7,54 (m, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 10,1 (s, 1H).

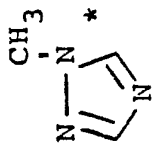
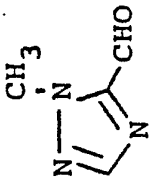
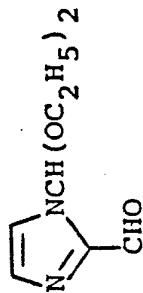
Die folgenden Aldehyde wurden ähnlich der obigen Arbeitsweise hergestellt:

<u>Ausgangsverbindung</u>	<u>Aldehyd</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>¹H-NMR(CDCl₃)ppm(δ):</u>
---------------------------	----------------	-------------------	---



98
gelbbraunes Öl
Sdp. 120-122°C
bei 25 torr

Herstellung J (Fortsetzung)

<u>Ausgangsverbindung</u>	<u>Aldehyd</u>	<u>% Ausbeute</u>	<u>$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$</u>
CH_3 	CH_3 	50	4.2 (s, 3H), 8.05 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).
CH_3 	CH_3 	82	1.2 (t, 6H), 3.6 (q, 2H), 3.64 (q, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 8.23 (d, 1H).

* Hergestellt durch Umsetzen von 1H-1,2,4-Triazin mit Methyljodid in ethanolischem Natrium-ethylat in 37 %iger Ausbeute als Feststoff.

** Hergestellt aus Imidazol und Ethylorthoformiat nach der Methode von Curtis et al., J. Org. Chem. 45, 4038 (1980).

Herstellung K

Pyrazin-2-carboxaldehyd

Pyrazin-2-carbonsäure wurde mit methanolischer Schwefelsäure 5 h bei Rückfluß verestert. Das Methanol wurde im Vakuum abgezogen, mit Methylenchlorid wurde verdünnt und mit Natriumbicarbonat neutralisiert (pH 7,5). Die getrocknete organische Schicht wurde eingeeengt, um Methylpyrazin-2-carboxylat als nahezu weißen Feststoff in 84 % Ausbeute zu liefern, das aus Isopropanol, Ethylether umkristallisiert wurde, um gelbe Nadeln zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 4,1 (s, 3H), 8,93 (m, 2H), 9,74 (m, 1H).

Der Methylester, 20 g (0,145 Mol) wurde in 600 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, auf -78°C gekühlt, und eine Lösung von 5,8 g 98%igen Lithiumaluminiumhydrids in THF wurde über 15 min zugetropft. Das Gemisch wurde 30 min bei -78°C gerührt, 20 ml Essigsäure wurden zugesetzt, und das Gemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen 2 n Salzsäure (30 ml) und Chloroform verteilt, die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, um 8,53 g Rohprodukt zu liefern, das gereinigt wurde, indem es durch eine Kieselgelsäule geführt wurde, unter Elution mit 4:1 Methylenchlorid/Ethylacetat, um 5,02 g hellgelbe Nadeln zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm (δ): 8,38 (m, 2H), 8,7 (bs, 1H), 9,7 (s, 1H).

Herstellung L

2-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carboxaldehyd

(i) Umsetzen von 0,34 Mol Acetondicarbonsäure in 100 ml Wasser mit 0,58 Mol Natriumnitrit bei $0-10^\circ\text{C}$ und anschließende Zugabe von verdünnter Salpetersäure zur Ausfällung des Produkts ergab eine 46%ige Ausbeute des Dioxims, 1,3-

Dioximino-2-oxopropan, als gelbbraune Kristalle.

(ii) Das Dioxim (0,158 Mol) in Ethanol (170 ml) wurde mit äquimolaren Mengen Phenylhydrazin-Hydrochlorid und Natriumacetat 30 min bei 70°C umgesetzt. Wasser (170 ml) wurde zugegeben und das Gemisch auf 85°C erwärmt, im Volumen auf 250 ml reduziert und gekühlt, um 24,7 g Phenylhydrazon zu ergeben. $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{COCD}_3)\text{ppm}(\delta)$: 7,3 (m, 5H), 7,9 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 10,5 (bs, 1H), 11,4 (bs, 1H), 12,3 (s, 1H).

(iii) Das obige Dioximphenylhydrazon, 24,7 g (0,119 Mol) wurde bei Raumtemperatur mit 500 ml Essigsäureanhydrid 30 min gerührt und das Gemisch in Wasser gegossen, 20 min gerührt und filtriert. Der anfallende rohe Feststoff wurde aus Benzol/Ethylacetat umkristallisiert, um 15,47 g (52 %) des Monoacetats, $\text{HON}=\text{CH}-\text{C}(=\text{NNHC}_6\text{H}_5)\text{CH}=\text{NOCOCH}_3$, als gelbes Pulver zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{Aceton})$: 1,85 (s, 3H), 7,09 (m, 5H), 7,95 (s, 1H), 8,3 (s, 1H), 10,9 (bs, 1H), 12,25 (s, 1H).

(iv) Eine Lösung von 15,40 g (0,062 Mol) des Monoacetats, wie oben erhalten, und 22,16 g (0,068 Mol Cäsiumcarbonat in 400 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur 1 h gerührt, filtriert und das Filtrat eingeeengt, um einen gelben Rückstand zu liefern. Der Rückstand wurde in 700 ml heißem 1:2 Isopropylether/Cyclohexan gelöst und auf 200 ml eingeeengt, um 9,41 g (80%) 2-Phenyl-1,2,3-triazol-4-carboxaldehyd als gelbes Pulver zu liefern, das in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

(v) Ein Gemisch des Oxims, 9,41 g (0,0497 Mol) von 4,48 g s-Trioxan und 300 ml 2 n Salzsäure wurde 3,5 h auf Rückfluß erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Ethylether extrahiert, die vereinigten Etherschichten mit Wasser gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und der Ether im Vakuum abgezogen, um 6 g kristallinen Aldehyd zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}(\delta)$: 7,6 (m, 3H), 8,25 (m, 3H), 10,25 (s, 1H), Schmp. 66-67°C.

Herstellung M

5-Methylisoxazol-3-carboxaldehyd

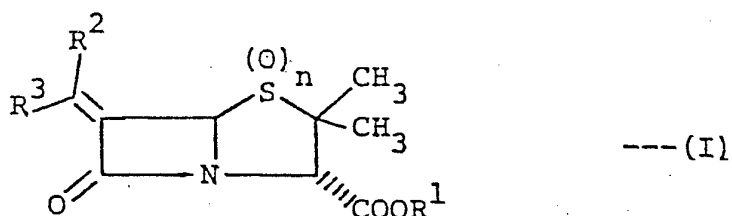
(i) Ethyl-5-methylisoxazol-3-carboxylat

Ein Gemisch aus 0,16 Mol Ethyl-2,4-dioxovalerat und 0,08 Mol Hydroxylamin-sulfat, 50 ml Ethanol und 70 ml Toluol wurde 4 h bei 40°C gerührt. Das Gemisch wurde auf 15 bis 20 °C gekühlt, 1,8 g konzentriertes Ammoniumhydroxid zugesetzt und das Rühren 60 h bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Gemisch wurde in Wasser/Toluol gegossen, die wässrige Schicht mit Toluol extrahiert, die organischen Schichten kombiniert, mit Salzlösung gewaschen und (über Na_2SO_4) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum ergab eine gelbe Flüssigkeit, die destilliert wurde, um 14,68 g Produkt, Sdp. 120-124°C/30 torr zu liefern, das nach dem Stehen kristallisierte.

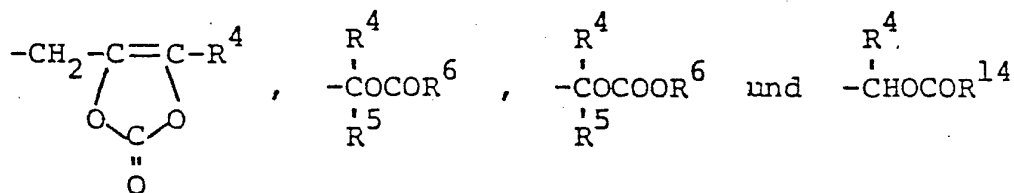
(ii) Der oben erhaltene Ethylester, 2,0 g (14,4 mmol), in 75 ml Toluol wurde mit einer äquimolaren Menge 1 m Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan unter Stickstoff bei -75 bis -70°C reduziert. Nach 30 min Rühren wurde die Reaktion mit Ammoniumchloridlösung abgeschreckt, auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit heißem Methanol verrieben, eingedampft, um 0,85 g Produkt als farbloses Öl zu liefern. $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ ppm(δ): 2,4 (s, 3H), 6,3 (d, 1H), 9,0 (s, 1H).

Erfindungsanspruch

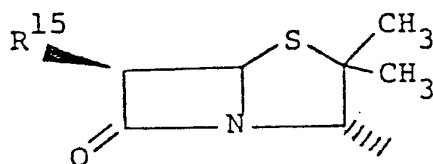
1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



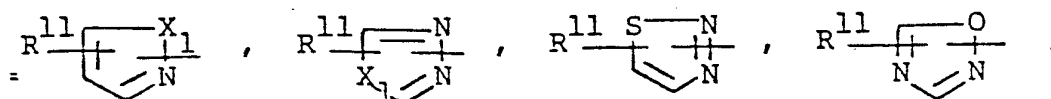
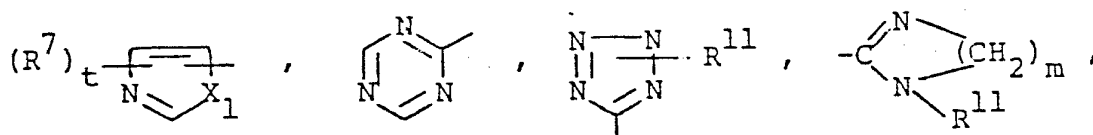
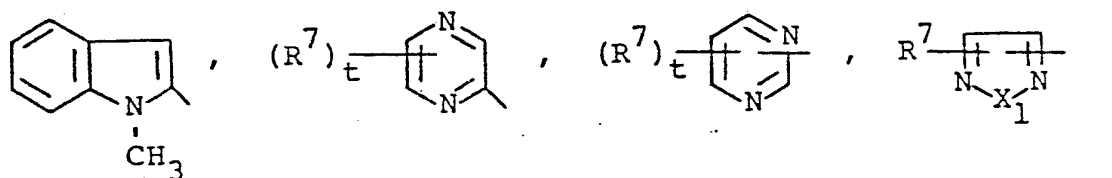
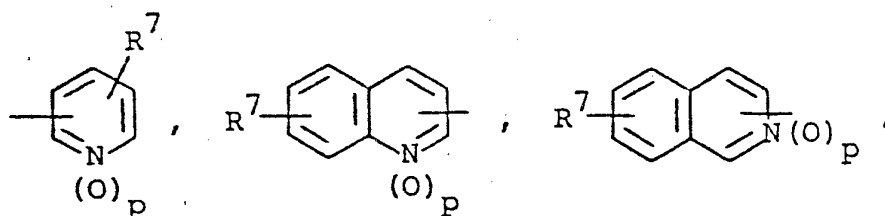
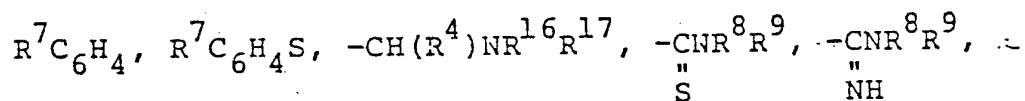
worin n Null, 1 oder 2 ist, R^1 R^a oder R^b ist, worin R^a der Rest einer Carboxyschutzgruppe ist, ausgewählt unter Tetrahydropyranyl, Allyl, Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Benzhydryl, 2,2,2-Trichlorethyl, t-Butyl und Phenacyl, und R^b Wasserstoff oder der Rest einer in vivo leicht hydrolysierbaren Estergruppe ist, ausgewählt unter 3-Phthalidyl, 4-Crotonolactonyl, γ -Butyrolacton-4-yl,

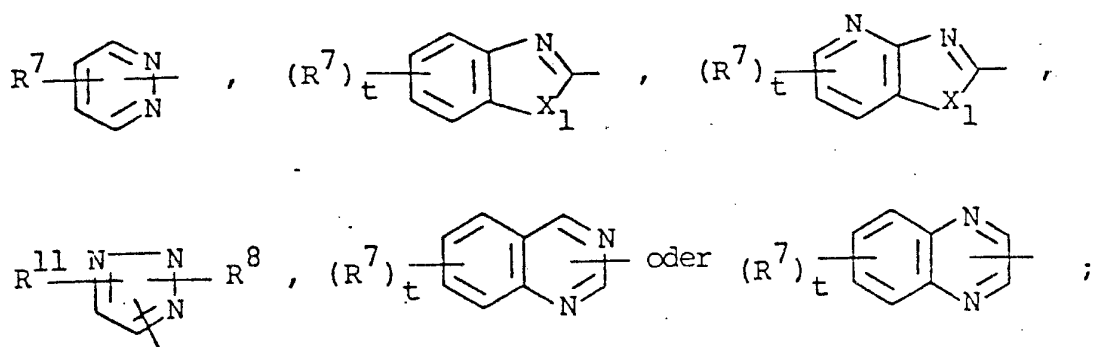


worin R^4 und R^5 jeweils Wasserstoff oder CH_3 sind, R^6 (C_1-C_5) -Alkyl ist und R^{14}

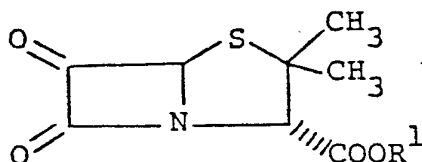


ist, worin R^{15} 2-Phenylacetamido, 2-Phenoxyacetamido, D-2-Amino-2-phenylacetamido, D-2-Amino-2-(4-hydroxyphenyl)-acetamido, 2-Carboxy-2-phenylacetamido, 2-Carboxy-2-(2-thienyl)acetamido, 2-Carboxy-2-(3-thienyl)acetamido, D-2-(4-Ethyl-2,3-dioxopiperazinocarbonyl-amino)-2-phenylacetamido oder 2,2-Dimethyl-4-phenyl-5-imidazolidinon-1-yl ist, einer der Reste R^2 und R^3 Wasserstoff und der andere Cl, CH_2OH , Vinyl, (C_1-C_4) Alkylthio, (C_1-C_4) Alkylsulfonyl, Furyl, Thienyl, N-Methylpyrrolyl, N-Acetylpyrrolyl,

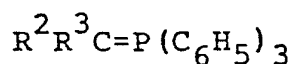




und m 2 oder 3, p Null oder 1, t Null, 1 oder 2 ist,
 X_1 S, O oder NR^{11} , R^7 Wasserstoff, (C_1-C_4) Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Allyloxy, Hydroxyl, Carboxyl, (C_2-C_5) -Alkoxy-carbon-yl, (C_1-C_5) Alkylcarbonyl, Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Pyrid-yl, NR^8R^9 , $CONR^8R^9$, $NHCOR^{10}$, NO_2 , Cl, Br, CF_3 oder SR^8 ist, R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff, (C_1-C_4) Alkyl, Phenyl oder Benzyl sind, R^{10} (C_1-C_4) Alkyl, CF_3 oder Phenyl ist und R^{11} Wasserstoff, CH_3 , C_2H_5 oder CH_3CO ist, R^{16} und R^{17} jeweils H, (C_1-C_4) Alkyl, (C_2-C_4) Hydroxyalkyl sind oder zusammen genommen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, R^{16} und R^{17} eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpho-lino- oder 4-Methylpiperazino-Gruppe bilden, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes der Ver-bindung, worin R^2 oder R^3 ein basisches Stickstoffatom ent-hält, oder eines pharmazeutisch annehmbaren kationischen Salzes der Verbindung, worin R^1 Wasserstoff ist oder R^2 oder R^3 eine Carboxylgruppe enthält, gekennzeichnet da-durch, daß eine Ausgangsverbindung der Formel



worin R^1 wie oben definiert ist, vorzugsweise R^a , mit einem Wittig-Reagens der Formel



in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur im Bereich von -100 bis $+50^{\circ}\text{C}$ zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird, worin n Null ist,

und, wenn Verbindungen der Formel (I), worin n 1 oder 2 ist, gewünscht werden, die Verbindung, worin n Null ist, vorzugsweise mit Hilfe eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallpermanganats, von 3-Chlorperbenzoesäure oder Peressigsäure oxidiert wird,

und, wenn Verbindungen der Formel (I), worin $R^1 R^b$ gewünscht werden, die Carboxyschutzgruppe R^a abgespalten wird, um eine Verbindung der Formel (I), worin $R^1 H$ ist, zu liefern, und, wenn gewünscht, anschließend mit einer Verbindung der Formel $R^b Q$, worin R^b eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, wie oben definiert, und Q Chlor, Brom oder Jod ist, in Gegenwart eines polaren organischen Lösungsmittels umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß in der Ausgangsverbindung $R^1 R^a$ ist, vorzugsweise Allyl oder Benzyl, das reaktionsinerte Lösungsmittel Tetrahydrofuran ist, die Temperatur von -78 bis 25°C ist, eine der Gruppen R^2 und $R^3 H$ und die andere 2-Pyridyl, N-Oxo-2-pyridyl, 2-Chinolyl, 3-Allyloxy-2-pyridyl, 3-Methoxy-2-pyridyl, 4-Methoxy-2-pyridyl, 3-Hydroxy-2-pyridyl, 6-Methyl-2-pyridyl, 1-Methyl-2-imidazolyl, 2-Thiazolyl, 4,5-Dimethyl-2-thiazolyl, 4-Methyl-2-thiazolyl, 4-Pyrimidinyl, 2-Pyrimidinyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-Methyl-1,2,4-triazol-3-yl oder Benzothiazol-2-yl ist, und die Verbindung der Formel (I), worin n Null ist, zu einer entsprechenden Verbindung, worin n 2 ist, durch Oxidation mit 3-Chlorperbenzoesäure oder Kaliumpermanganat oxidiert wird.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine der Gruppen R^2 und R^3 H und die andere 2-Pyridyl, 3-Allyloxy-2-pyridyl, 2-Pyrazinyl, 2-Pyrimidinyl, 3-Hydroxy-2-pyridyl, 4-Methoxy-2-pyridyl oder 2-Thiazolyl ist.

4. Verfahren nach irgend einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß in der Ausgangsverbindung R^1 Allyl ist und die Allylgruppe in eine entsprechende Verbindung, worin R^1 H, Na oder K ist, durch Umsetzen des in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels mit katalytischen Mengen an Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Triphenylphosphin und einer äquimolaren Menge des Natrium- oder Kaliumsalzes von 2-Ethylhexansäure erhaltenen Allylesterprodukts umgewandelt wird.