



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 498/04

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



⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

635 589

⑮ Gesuchsnummer: 937/77

⑳ Anmeldungsdatum: 26.01.1977

③① Priorität(en): 27.01.1976 GB 2976/76

②④ Patent erteilt: 15.04.1983

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.04.1983

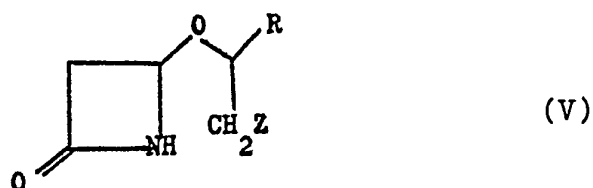
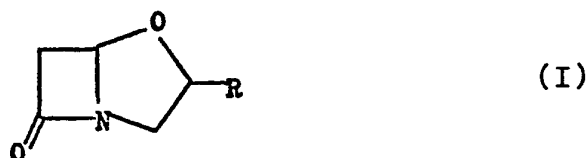
⑦③ Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

⑦② Erfinder:
Eric Hunt, Reigate/Surrey (GB)

⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

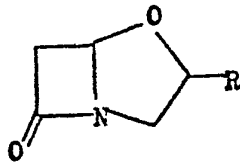
⑤④ **Verfahren zur Herstellung von Azabicycloheptanon-Derivaten.**

⑤⑦ Die Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten die in Patentanspruch 1 genannte Bedeutung haben, werden ausgehend von Verbindungen der Formel V erhalten, bei denen mit Hilfe einer Base ein Ringschluss induziert wird. Die erhaltenen Verbindungen weisen einen β -Lactamring auf und sind mässig antibakteriell wirksam und/oder hemmen β -Lactamasen, wie die aus Staphylokokken.

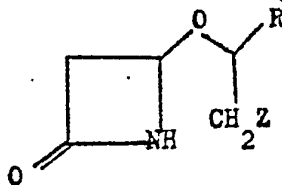


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

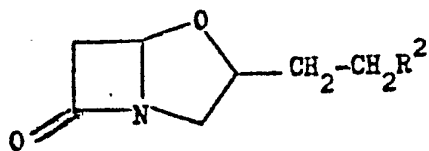
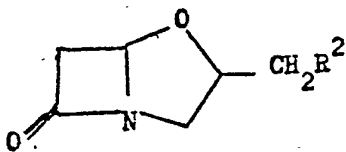


in der R ein Wasserstoffatom, ein Alkenyl- oder Epoxidrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, der mit 1 oder 2 Halogenatomen, gegebenenfalls acylierten oder mit Resten mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen verätherten Hydroxylgruppen, Azido- oder Phthalimidoresten oder Resten der Formeln SR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 oder SeR^1 , in denen R^1 ein Arylrest oder ein Methyltetrazolylrest ist, substituiert sein kann, dadurch gekennzeichnet, dass man bei einer Verbindung der Formel V



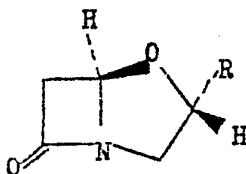
in der R nach Anspruch 1 definiert und Z ein leicht verdrängbarer Rest ist, einen durch eine Base induzierten Ringschluss durchführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel II oder III



in denen R^2 ein Halogenatom, eine gegebenenfalls mit einem Acylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen acylierte Hydroxylgruppe oder ein Rest der Formeln SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 oder SeR^3 ist, in denen R^3 ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1+2 zur Herstellung von Verbindungen der Formel IV



4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R ein Wasserstoffatom, ein 2-Bromäthyl-, Epoxyäthyl-, 1,2-Dibromäthyl-, Benzyloxymethyl-, Phenylthiomethyl-, Methyltetrazolylthiomethyl-, p-Nitrophenylthiomethyl-, Brommethyl-, Jodmethyl-, Acetoxymethyl-, Formyloxymethyl-, Benzoyloxymethyl-, p-Nitrobenzoyloxymethyl-, p-Nitrophenoxymethyl-, Phthalimidomethyl-, Azidomethyl-, Phenylsulfonylmethyl-, p-Nitro-

phenylsulfonylmethyl-, p-Nitrophenylsulfinylmethyl-, Phenylsulfinylmethyl-, Hydroxymethyl-, Phenylcarbamoyloxy-methyl-, o-Nitrophenylselenoäthyl- oder Vinylrest ist.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel V verwendet, in der Z das Bromatom ist.

(I) 6. Verfahren nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 Phenyl, Nitrophenyl oder Methyltetrazolyl ist.

10 7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R eine durch Acyloxy mit 1 bis 7 C-Atomen substituierte Methylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruchs 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R Halogenmethyl ist, und diese anschließend in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel mit dem entsprechenden nucleophilen Ion umsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R eine durch Alkylthio mit 1-6 C-Atomen oder Arylthio substituierte Methylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruchs 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R Halogenmethyl ist und diese anschließend in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel mit dem entsprechenden nucleophilen Ion umsetzt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R eine durch eine Azidogruppe substituierte Methylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruchs 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R Halogenmethyl ist und diese anschließend in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel mit dem entsprechenden nucleophilen Ion umsetzt.

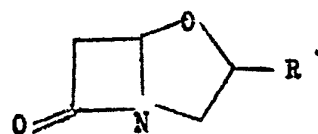
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R eine durch einen substituierten Sulfinylrest substituierte Methylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruchs 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R einen substituierten Thiomethylrest- CH_2SR^3 darstellt und R_3 die im Patentanspruch 2 angegebene Bedeutung hat, und diese anschließend oxidiert.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R eine durch eine veresterte Hydroxymethylgruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruchs 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R Hydroxymethyl ist und diese anschließend verestert.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R Hydroxymethyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren des Patentanspruchs 1 eine Verbindung der Formel I herstellt, worin R Benzoyloxymethyl ist und dieses anschließend hydriert.

(IV) 55 Die Erfindung betrifft die Herstellung neuer, einen β -Lactamring enthaltender Verbindungen, die mässig antibakteriell wirken und/oder β -Lactamasen, wie die aus Staphylokokken, hemmen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I

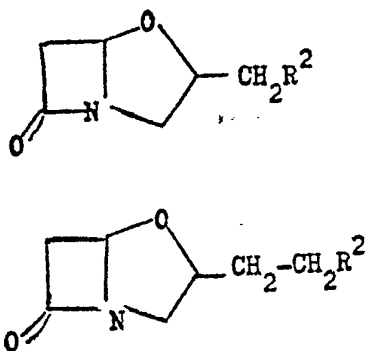


in der R ein Wasserstoffatom, ein Alkenyl- oder Epoxidrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Alkylrest mit 1 bis

4 Kohlenstoffatomen ist, der mit 1 oder 2 Halogenatomen, gegebenenfalls acylierten oder mit Resten mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen verätherten Hydroxylgruppen, Azido- oder Phthalimidoresten oder Resten der Formeln SR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 oder SeR^1 , in denen R^1 ein Arylrest oder ein Methyltetrazolylrest ist, substituiert sein kann.

Für R^1 geeignet ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wie der Phenyl- oder Nitrophenylrest oder ein Methyltetrazolylrest.

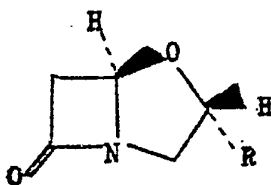
Besonders geeignete erfindungsgemäss hergestellte Verbindungen sind Verbindungen der Formel II oder III



in denen R^2 ein Halogenatom, eine gegebenenfalls mit einem Acylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen acylierte Hydroxylgruppe oder ein Rest der Formeln SR^3 , SOR^3 , SO_2R^3 oder SeR^3 ist, in denen R^3 ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest ist.

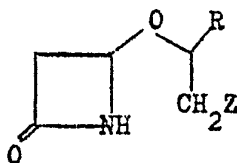
Für R^2 bevorzugt ist das Bromatom, die Hydroxylgruppe, der Acetyloxy-, Propionyloxy-, Phenylthio-, Phenylsulfanyl- oder Phenylsulfonylrest.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen können als Diastereomere vorliegen, da die Kohlenstoffatome 3 und 5 asymmetrische Zentren sind. Bevorzugt ist das Isomere, in dem das Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom in Stellung 3 in trans-Stellung zum Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom in Stellung 5 ist, d.h. eine Verbindung der Formel IV.



Zusätzlich kann der Rest noch weitere asymmetrische Zentren enthalten, z.B. wenn R einen Sulfanylrest oder ein sekundäres Bromatom enthält. Im allgemeinen wird jedoch keine der relativen Konfigurationen dieser weiteren asymmetrischen Zentren bevorzugt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man bei einer Verbindung der Formel V



in der R wie in Formel I definiert und Z ein leicht verdrängbarer Rest ist, einen durch eine Base induzierten Ringschluss durchführt.

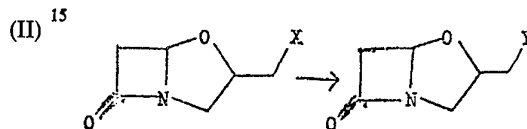
Für Z in Formel V geeignet ist das Chlor-, Brom- oder Jodatom, der Tosyloxy- oder Mesyloxyrest. Bevorzugt ist das Bromatom.

Als Base für die Induktion des Ringschlusses geeignet ist eine Base mit niedriger Nucleophilität, wie Kaliumcarbonat, Natriumhydrid, 1,5-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-5-en oder 1,5-Diazabicyclo-[4,3,0]-nonan.

Der Ringschluss erfolgt im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyäthan bei nicht extremen Temperaturen, wie -40 bis 40°C , z.B. -20 bis 20°C .

Durch Umwandeln eines Restes R in einen anderen Rest R kann man häufig auch Verbindungen der Formel I herstellen, die durch direkten Ringschluss einer Verbindung der Formel V nur schwierig zugänglich sind.

Ein geeignetes Umwandlungsverfahren ist in Schema 1 dargestellt:



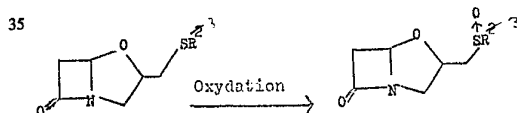
Schema 1

in dem X ein leicht verdrängbarer Rest und Y ein nucleophiler Rest ist.

Für X geeignet ist ein Halogenatom, vorzugsweise das Chlor-, Brom- oder Jodatom, und für Y ein Acyloxyrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, ein Alkylthio- oder Arylthio- oder Nitrophenylthio- oder Nitrophenylthio-.

Diese Umwandlung erfolgt im allgemeinen in einem wasserfreien organischen Lösungsmittel, das mit dem nucleophilen Ion Y^- nicht reagiert.

Eine weitere geeignete Umwandlung ist die Oxydation eines substituierten Thioesters zu einem substituierten Sulfonrest gemäss Schema 2:

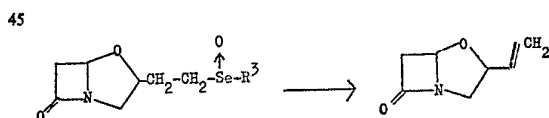


Schema 2

in dem R^3 wie in Formel II oder III definiert ist.

Diese Oxydation erfolgt in herkömmlicher Weise.

Eine weitere Umwandlung ist die Eliminierung der Elemente $HOSR^3$ zu einer Vinylverbindung gemäss Schema 3



Schema 3

in dem R^3 ein Arylrest ist.

Andere geeignete Umwandlungen sind die Veresterung von Hydroxylgruppen oder die Hydrierung von Benzyloxyresten.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen sind geeignet zur Verwendung in Arzneipräparaten, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I als Wirkstoff in Kombination mit üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

Die Arzneipräparate werden im allgemeinen an Menschen und Säugetieren zur Behandlung von z.B. Erkrankungen der Harnwege, des Respirationstraktes und der Weichteile, sowie zur Behandlung von Otitis media oder Mastitis verabreicht.

Die Arzneipräparate liegen geeigneterweise als Tabletten, Kapseln, Cremes, Sirupe, Suspensionen, Lösungen, Trockenpräparate oder als sterile Formen für Injektionen und Infusionen vor und können Bindemittel, Farbstoffe,

Geschmacksstoffe, Konservierungsmittel und Zerfallhilfsmittel enthalten.

Die Verbindung der Formel I kann im Arzneipräparat als einziger Wirkstoff oder in Kombination mit anderen therapeutischen Mitteln, wie einem Penicillin, vorliegen. Beispiele für diesen Zweck geeignete Penicilline sind Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Hetacillin, Ampicillin und Amoxycillin sowie in vivo verseifbare Ester dieser Verbindungen, wie der Acetoxymethylester von Benzylpenicillin, der Pivaloyloxymethyl- und Phthalidylester von Ampicillin und Amoxycillin.

Liegt die Verbindung der Formel I in Kombination mit einem Penicillin vor, so beträgt das Verhältnis von Verbindung der Formel I zu Penicillin z.B. 10:1 bis 1:3, vorteilhafterweise 5:1 bis 1:2, z.B. 3:1 bis 1:1.

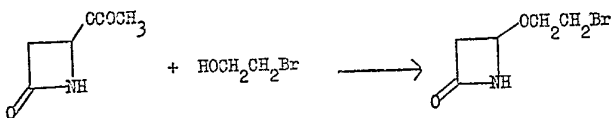
Die Gesamtmenge an antibakteriellen Mitteln in einer Einzeldosis beträgt normalerweise 50 bis 1500 mg, insbesondere 100 bis 1000 mg. Injektionen oder Infusionen können jedoch grössere Mengen an Wirkstoff enthalten, z.B. 4 g oder darüber.

Im allgemeinen werden täglich 50 bis 6000 mg, insbesondere 500 bis 3000 mg, verabreicht. Für die Behandlung von schweren systemischen Infektionen oder Infektionen mit besonders resistenten Organismen können jedoch auch höhere Dosen verabreicht werden.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

a) 4-(2-Bromäthoxy)-azetidin-2-on

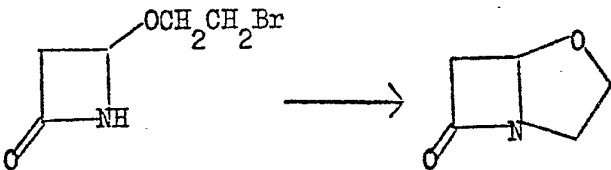


10 g 4-Acetoxiazetidin-2-on und 10 g 2-Bromäthanol werden zusammen in 150 ml trockenem Benzol gelöst und mit 9 g fein gepulvertem Zinkacetat-dihydrat versetzt. Das Gemisch wird gerührt und am Rückfluss erhitzt, wobei das Wasser während 24 Stunden azeotrop abdestilliert wird. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 200 ml Äthylacetat verdünnt, zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft. Man erhält 4,54 g eines schwach gelben Öls, das über 50 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C) als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält 2,6 g (17%) der gewünschten Verbindung als schwach gelbes gummiartiges Produkt.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3390 und 3230 (NH), 1780 (β -Lactam C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 3,10 (m, 2H, β -Lactam-CH₂); 3,60 und 3,95 (beide m, beide 2H, OCH₂CH₂Br); 5,27 (dd, J =3Hz, J' =2Hz, 1H, β -Lactam-CH); 7,60 (s, breit, 1H, NH).

b) 4-Oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



1,5 g 4-(2-Bromäthoxy)-azetidin-2-on werden in 15 ml Äther gelöst und zu einer gerührten Lösung von 1,8 g 1,5-Diazabicyclo-[5,4,0]-undec-5-en tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt,

dann durch Abdampfen des Äthers unter vermindertem Druck auf etwa 5 ml eingengt. Die konzentrierte Lösung wird in einer Säule von 10 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin im Verhältnis 1:2 als Eluiermittel chromatographiert.

Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man 270 mg (31%) der gewünschten Verbindung als farbloses Öl, die gemäss der Dünnschichtchromatographie und dem MNR-Spektrum homogen ist.

C₈H₇NO₂ M⁺:

gefunden: 113,04764

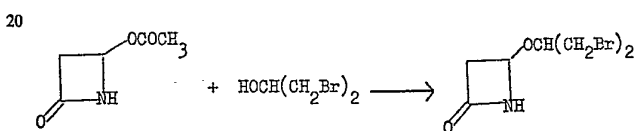
berechnet: 113,04767

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

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,7 bis 3,6 [Komplex, 3H, β -Lactam-CH₂ und ein C(2)H]; 3,7 bis 4,4 [Komplex, 3H, C(3)H₂ und ein C(2)H]; 5,25 (d, J =2Hz, 1H, C(5)H).

Beispiel 2

a) 4-(1,3-Dibromprop-2-oxy)-azetidin-2-on



6,8 g 1,3-Dibrompropan-2-ol und 6,0 g 4-Azetoxiazetidin-2-on werden in 100 ml trockenem Benzol gelöst und mit 3,0 g Zinkacetatdihydrat versetzt. Das Gemisch wird gerührt und am Rückfluss erhitzt, wobei das Wasser und die Essigsäure während 48 Stunden azeotrop abdestilliert werden. Das Gemisch wird mit weiteren 2,0 g 4-Acetoxiazetidin-2-on und 1,0 g Zinkacetatdihydrat versetzt und weitere 48 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird dann abgekühlt und filtriert, der Feststoff wird mit Äthylacetat gewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschwasser werden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 6,9 g eines gelben gummiartigen Produkts, das über 70 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält 3,9 g (44%) der gewünschten Verbindung als farblose Kristalle, Fp. 80 bis 80,5°C.

C₈H₉Br₂NO₂:

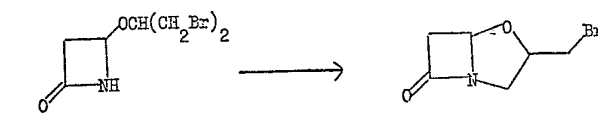
gef.: C 25,30% H 3,01% N 4,51%

ber.: C 25,11% H 3,16% N 4,88%

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3390 und 3220 (NH), 1780 (β -Lactam C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 3,15 (m, 2H, β -Lactam-CH₂); 3,62 (d, J =5Hz, 4H, 2 x CH₂Br); 3,98 (m, 1H, O-CH); 5,38 (dd, J =3Hz, J' =2Hz, 1H, β -Lactam-CH); 7,43 (breit, s, 1H, NH).

b) (3RS, 5RS)- und (3SR, 5SR)-3-Brommethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



750 mg 4-(1,3-Dibromprop-2-oxy)-azetidin-2-on werden in 5 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 900 mg wasserfreiem, fein gepulvertem Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 50 ml Äthylacetat verdünnt. Die Lösung wird dreimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, man erhält 380 mg eines farblosen gummiartigen Produkts, das über 25 g Kieselgel mit

Äthylacetat/Ligroin als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält die beiden Isomeren der gewünschten Verbindung. Das (3*RS*, 5*SR*)-Isomere wurde als farbloses gummiartiges Produkt isoliert. Ausbeute: 250 mg (46%).

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

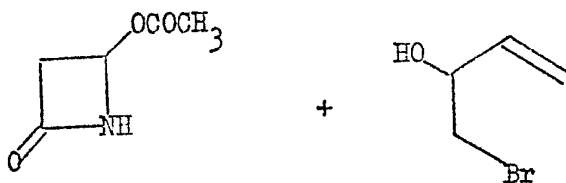
δ_{ppm} (CDCl₃): 2,7 bis 3,4 [Komplex, 3H, C(6)H₂ und C(2)H]; 3,57 (d, J =6Hz, 2H, CH₂Br); 4,17 [dd, J =11,5 Hz, J' =6Hz, 1H, C(2)H]; 4,68 [Quintett, J =6Hz, 1H, C(3)H]; 5,52 (d, J =2,5Hz, 1H, C(5)H].

Das (3*RS*, 5*RS*)-Isomere wurde als farbloses gummiartiges Produkt isoliert. Ausbeute 60 mg (11%).

$\nu_{\max}$ (CHCl): 1790 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,90 [d, J =18Hz, 1H, C(6)H]; 3,2 bis 3,5 [Komplex, 2H, C(6)H und C(2)H]; 3,51 (d, J =6Hz, 2H, CH₂Br); 3,78 [dd, J =11,5Hz, J' =6Hz, 1H, C(2)H]; 4,65 [Quintett, J =6Hz, 1H, C(3)H]; 5,35 [d, J =2,0Hz, 1H, C(5)H].

Beispiel 3

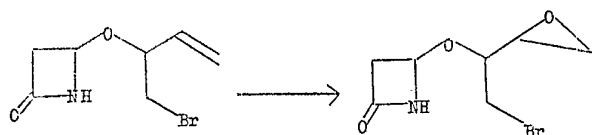


2,2 g fein gepulvertes Zinkacetat-dihydrat werden in trockenem Benzol suspendiert. Das Gemisch wird gerührt und unter azeotropem Abdestillieren des Wassers, bis kein Wasser mehr entfernt werden kann, am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird mit 3,0 g 4-Acetoxyazetidin-2-on und 3,3 g 1-Brombut-3-en-2-ol-ersetzt, gerührt und unter Ausschluss von Feuchtigkeit 24 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wird mit weiteren 1,0 g 4-Acetoxyazetidin-2-on versetzt und weitere 24 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wird gut mit Äthylacetat gewaschen. Das vereinigte Filtrat und Waschwasser wird mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 4,7 g eines gelben gummiartigen Produkts, das über 30 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin chromatographiert wird. Man erhält 3,0 g (62%) der gewünschten Verbindung als farbloses gummiartiges Produkt.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3380, 3210 (NH), 1780 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 3,05 (m, 2H, β -Lactam-CH₂); 3,45 (d, J =6Hz, 2H, CH₂Br); 4,19 (q, J =6Hz, 1H, O-CH); 5,2 bis 6,2 (Komplex, 4H, β -Lactam-CH und CH=CH₂); 7,3 (breit, s, 1H, NH).

b) 4-(1-Brom-3,4-epoxybut-2-oxy)-azetidin-2-on



440 mg 4-(1-Brombut-3-en-2-oxy)-azetidin-2-on werden in 5 ml trockenem Benzol gelöst und mit 400 mg m-Chlorperbenzoesäure versetzt. Das Gemisch wird unter Ausschluss von Feuchtigkeit 24 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird abgekühlt, mit 30 ml Äthylacetat verdünnt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 420 mg eines schwach gefärbten gummiartigen Produkts, das über Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin chroma-

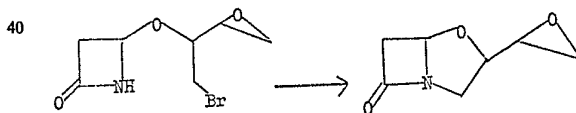
tographiert wird. Man erhält 225 mg (48%) der gewünschten Verbindung als farbloses gummiartiges Produkt.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3370 und 3210 (NH), 1780 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,7 bis 3,7 (Komplex, 7H, β -Lactam-CH₂,

CH₂Br, CH=CH₂); 3,85 (m, 1H, O-CH); 5,3 (m, 1H, β -Lactam-CH), 7,2 (breit, s, 1H, NH).

c) 3-Epoxyäthyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



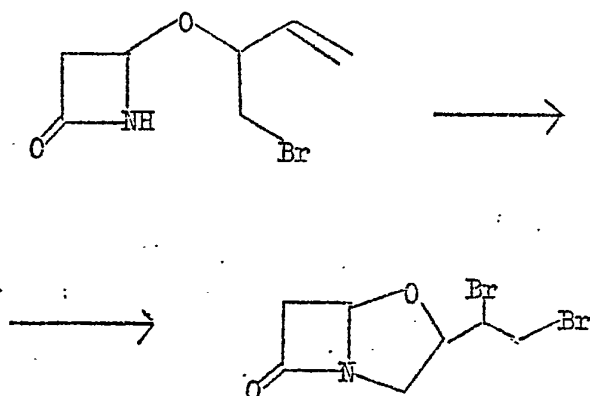
200 mg 4-(1-Brom-3,4-epoxybut-2-oxy)-azetidin-2-on werden in 2 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 250 mg wasserfreiem, fein gepulvertem Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Feuchtigkeit 24 Stunden gerührt, dann mit 30 ml Äthylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 150 mg eines farblosen gummiartigen Produkts, das über 20 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin chromatographiert wird. Man erhält 36 mg (28%) der gewünschten Verbindung als Isomerengemisch als farbloses gummiartiges Produkt.

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

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,6 bis 4,6 (Komplex, 8H); 5,40 [m, 1H, C(5)H].

Beispiel 4

(3RS, 5RS)- und (3RS, 5SR)-3-(1,2-Dibromäthyl)-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



240 mg (1,1 mMol) 4-(1-Brombut-3-en-2-oxy)-azetidin-2-on werden in 5 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird gerührt, mit Eis gekühlt und unter Ausschluss von Feuchtigkeit tropfenweise im Verlauf von 10 Minuten mit 175 mg (1,1 mMol) Brom in 1,1 ml Tetrachlorkohlenstoff versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch gerührt und weitere 10 Minuten mit Eis gekühlt. Das Lösungsmittel wird dann unter vermindertem Druck entfernt, man erhält 420 mg des Tribromids als gelbes gummiartiges Produkt.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3400 und 3250 (β -Lactam-NH), 1780 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

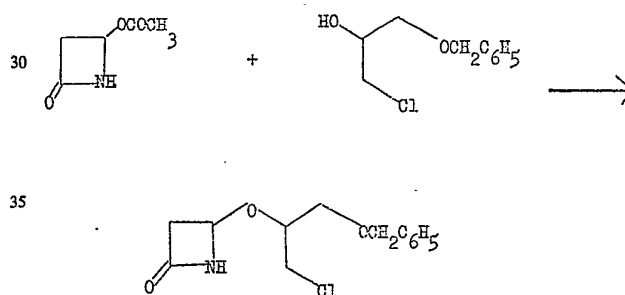
Dieses Tribromid wird in 5 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 250 mg wasserfreiem, fein gepulvertem Kaliumcarbonat versetzt. Die Lösung wird unter Ausschluss von Feuchtigkeit 2 Tage gerührt, dann mit 50 ml Äthylacetat verdünnt und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält 220 mg eines gelben gummiartigen Produkts, das über 10 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C) im Verhältnis 1:5 chromatographiert wird. Zuerst wird (3RS, 5SR)-3-(1,2-Dibromäthyl)-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on als farbloses gummiartiges Produkt (7 mg), dann das (3RS, 5RS)-Isomere als farbloses gummiartiges Produkt (6 mg) eluiert.

Das (3RS, 5SR)-Isomere hat $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1787 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹; m/e: 273 (M⁺-CO, 56%), 271 (M⁺-CO, 100%), 269 (M⁺-CO, 55%), 260 (15), 258 (33), 256 (21), 254 (3), 220 (15), 218 (15), 192 (79), 190 (79), 178 (18), 176 (18), 164 (9), 162 (9), 150 (9), 149 (15), 148 (9), 135 (42), 133 (42), 112 (24), 70 (67).

Das (3RS, 5RS)-Isomere hat $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1785 (β -Lac-

20 tam-C=O) cm⁻¹; m/e: 273 (M⁺-CO, 50%), 271 (M⁺-CO, 100%), 269 (M⁺-CO, 50%), 260 (12), 258 (32), 256 (31), 254 (10), 192 (100), 190 (100), 178 (12), 176 (25), 174 (12), 164 (10), 162 (10), 149 (38), 135 (37), 133 (37).

25 Beispiel 5
a) 4-(1-Benzoyloxy-3-chlorprop-2-oxy)-azetidin-2-on

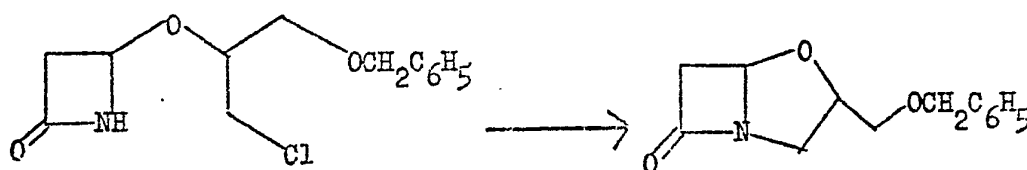


10,0 g 1-Benzoyloxy-3-chlorpropan-2-ol werden gemäß Beispiel 2a in 4-(1-Benzoyloxy-3-chlorprop-2-oxy)-azetidin-2-on umgewandelt. Man erhält 7,9 g (58%) eines schwach gelben gummiartigen Produkts.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3380 und 3200 (NH), 1775 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,7 bis 3,3 (m, 2H, β -Lactam-CH₂), 3,5 bis 4,0 (Komplex, 5H, CH₂Cl, OCH₂, CH₂O), 4,49 (s, 2H, OCH₂Ph), 5,17 (m, 1H, β -Lactam-CH), 7,00 (breit, s, 1H, NH), 7,30 (s, 5H, C₆H₅).

b) (3RS, 5RS)- und (3RS, 5SR)-3-Benzoyloxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



2,2 g (8,1 mMol) 4-(1-Benzoyloxy-3-chlorprop-2-oxy)-azetidin-2-on werden in 25 ml trockenem Dimethylformamid gelöst und mit 1,2 g wasserfreiem, freigepulvertem Kaliumcarbonat und 120 mg Kaliumjodid versetzt. Das Gemisch wird bei 60 bis 70°C (Badtemperatur) unter Ausschluss von Feuchtigkeit 20 Stunden gerührt, dann abge-

kühlt, mit 200 ml Äthylacetat verdünnt und dreimal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 1,1 g eines gelben gummiartigen Produkts, das über 30 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C) als Eluiermittel chromatographiert wird. Man erhält zuerst 270 mg (14%) des (3RS, 5SR)-Isomeren als farbloses Öl, dann 150 mg (8%) des (3RS, 5RS)-Isomeren als farbloses Öl.

Das (3RS, 5SR)-Isomere hat folgende physikalische Eigenschaften:

$C_{13}H_{15}NO_3$ M⁺:

gefunden: 233,10515

berechnet: 233,10586

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

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,70 [d, J=16Hz, 1H, C(6)H], 2,86 [dd, J=11Hz, J'=6Hz, C(2)H], 3,20 [dd, J=16Hz, J'=2Hz, 1H, C(6)H], 3,49 (d, J=4Hz, 2H, CH₂O), 3,85 [dd, J=11Hz, J'=6,5Hz, 1H, C(2)H], 4,1 bis 4,55 [überlapptes m, 1H, C(3)H], 4,45 (s, 2H, OCH₂Ph), 5,35 [d, J=2Hz, 1H, C(5)H], 7,72 (s, 5H, Aryl-H).

m/e: 233 (M⁺, 5%), 205 (25), 132 (8), 112 (16), 91 (100).

Das (3RS, 5RS)-Isomere hat folgende physikalische

Eigenschaften:

$C_{13}H_{15}NO_3$ M⁺:

gefunden: 233,10493

berechnet: 233,10586

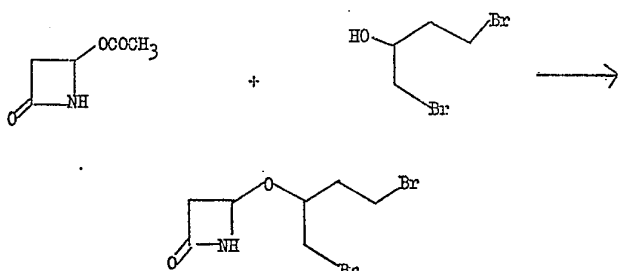
$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1785 (β-Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,6 bis 3,3 [Komplex, 3H, C(6)H₂, C(2)H], 3,43 (d, J=4,5Hz, 2H, CH₂O), 3,35 bis 3,70 [überlapptes m, 1H, C(2)H], 4,2 bis 4,46 [überlapptes m, 1H, C(3)H], 4,46 (s, 2H, OCH₂Ph), 5,20 [d, J=2,5Hz, 1H, C(5)H], 7,32 (s, 5H, Aryl-H).

m/e: 233 (M⁺, 5%), 205 (20), 172 (5), 112 (15), 91 (100).

Beispiel 6

a) 4-(1,4-Dibrombut-2-oxo)-azetidin-2-on

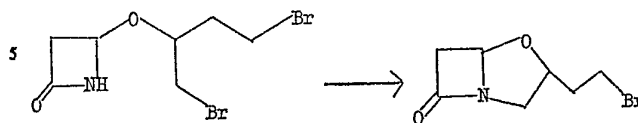


Gemäss der Arbeitsweise von Beispiel 2a werden 12,0 g 1,4-Dibrombutan-2-ol in 4-(1,4-Dibrombut-2-oxo)-azetidin-2-on umgewandelt. Man erhält 8,75 g eines schwach gelben Öls.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1780 (β-Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,15 (m, 2H, CH₂), 2,7 bis 3,1 (m, 2H, β-Lactam-CH₂), 3,42 (d, J=5Hz, 2H, CH₂Br), 3,4 bis 3,6 (m, 2H, CH₂Br), 3,82 (Quintett, J=5Hz, 1H, OCH), 5,25 (m, 1H, β-Lactam-CH), 7,15 (breit, s, 1H, NH).

b) (3RS, 5SR)- und (3RS, 5SR)-3-(2-Bromäthyl)-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



4,0 g 4-(1,4-Dibrombut-2-oxo)-azetidin-2-on werden gemäss der Arbeitsweise von Beispiel 2b in die gewünschte Verbindung umgewandelt. Nach der Chromatographie über Kieselgel erhält man 1,06 g (36%) eines Isomerengemisches als farbloses gummiartiges Produkt.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1787 (β-Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,90 bis 2,25 (m, 2H, CH₂), 2,4 bis 3,5 [Komplex, ~5H, C(6)H, C(2)H, CH₂Br], 3,91 [dd, J=1 Hz, J'=6Hz, 0,65 H, C(2)H für das Hauptisomere], 4,35 [m, 1H, C(3)H], 5,09 [d, J=2Hz, 0,35H, C(5)H für das Nebenisomere], 5,28 [d, J=2Hz, 0,65H, C(5)H für das Hauptisomere].

Beispiel 7

(3RS, 5SR)-3-Phenylthiomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



210 mg (1,0 mMol) (3RS, 5SR)-3-Bromomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on in 2 ml trockenem Dimethylformamid werden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1,2 mMol Natriumthiophenolat in 5 ml trockenem Dimethylformamid zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur unter Ausschluss von Feuchtigkeit 16 Stunden gerührt, dann mit 30 ml Äthylacetat verdünnt, dreimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, das über 15 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin chromatographiert wird. Man erhält 205 mg (87%) der gewünschten Verbindung als farbloses gummiartiges Produkt.

$C_{12}H_{13}NO_2S$ M⁺:

gefunden: 235,06551

berechnet: 235,06669

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

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,6 bis 3,5 [Komplex, 5H, C(6)H₂, C(2)H, CH₂SPh], 4,10 [dd, J=11,5Hz, J'=6Hz, 1H, C(2)H], 4,52 [Quintett, J=6Hz, 1H, C(3)H], 5,43 [d, J=2,5Hz, 1H, C(5)H], 7,48 (5H, aromatisches H).

m/e: 235 (M⁺, 100%), 192 (30), 123 (71).

Beispiele 8 bis 17

Gemäss der Arbeitsweise von Beispiel 7 werden die in Tabelle I zusammengestellten Verbindungen hergestellt.

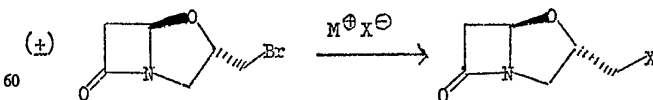
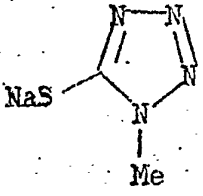
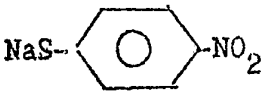
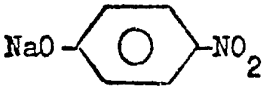
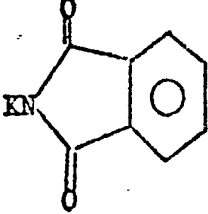


TABELLA I

Beispiel	M ⁺ X ⁻	Lösungsmittel, Temperatur (°C), Zeit	Ausbeute (%)
8		DMF, 25, 18 Std.	43
9		DMF, 25, 18 Std. (Stickstoffatmosphäre)	72
10	KI	DMF, 25, 5 Tage	65
11	K ⁺ CH ₃ CO ₂ ⁻	DMF, 25, 7 Tage	67
12	K ⁺ HCO ₂ ⁻	DMF, 75, 3 Tage	38
13	Na ⁺ C ₆ H ₅ CO ₂ ⁻	DMF, 70, 4 Tage	25
14		HMPA, 25, 66 Std.	64
15		DMF, 70, 17 Std.	18
16		DMF, 25, 42 Std.	43
17	NaN ₃	DMF, 25, 40 Std.	95

DMF = Dimethylformamid HMPA = Hexamethylphosphoramid

Beispiel 8

(3RS, 5SR)-3-Methyl-1,2,3,4-tetrazolin-5-thiomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Farbloses gummiartiges Produkt

 $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1785 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹. δ_{ppm} (CDCl₃): 2,90 [d, $\underline{J}$ =17Hz, 1H, C(6)H], ~2,9 [überlapptes m, 1H, C(2)H], 3,47 [dd, $\underline{J}$ =17Hz, $\underline{J}'$ =2,5Hz, 1H, C(6)H], (d, $\underline{J}$ =6Hz, 2H, SCH₂), 4,03 (s, 3H, NCH₃), 4,18 [dd, $\underline{J}$ =11,5Hz, $\underline{J}'$ =6Hz, 1H, C(2)H], 4,78 [Quintett, $\underline{J}$ =6Hz, 1H, C(3)H], 5,55 [d, $\underline{J}$ =2,5Hz, 1H, C(5)H].m/e: 213 (M⁺ -CO, 42%), 200 (8), 198 (4), 166 (46), 159 (25), 116 (58), 98 (54), 97 (33), 84 (100).

Beispiel 9

(3RS, 5SR)-3-p-Nitrophenylthiomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Schwach gelbes gummiartiges Produkt

C₁₂H₁₂N₂O₄S M⁺:

gefunden 280,05177

berechnet: 280,05177

 $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1780 (β -Lactam-C=O), 1510 und 1330 (aromatisches NO₂) cm⁻¹. δ_{ppm} (CDCl₃): 2,71 [d, $\underline{J}$ =16Hz, 1H, C(6)H], 2,84 [dd, $\underline{J}$ =11Hz, $\underline{J}'$ =5Hz, 1H, C(2)H], 3,20 (d, $\underline{J}$ =5Hz, 2H, CH₂S), 3,25 [dd, $\underline{J}$ =16Hz, $\underline{J}'$ =2Hz, 1H, C(6)H], 2,92 [dd, $\underline{J}$ =11Hz, $\underline{J}'$ =5,5Hz, 1H, C(2)H], 4,38 [Quintett, $\underline{J}$ =5Hz, 1H, C(3)H], 5,30 [d, $\underline{J}$ =2Hz, 1H, C(5)H], 7,35 (d, $\underline{J}$ =8Hz, 2H, Aryl-H), 8,04 (d, $\underline{J}$ =8Hz, 2H, Aryl-H).m/e: 280 (M⁺, 54%), 238 (44), 169 (22), 168 (22), 152 (17), 112 (67), 84 (45), 70 (100).

Beispiel 10

(3RS, 5SR)-3-Iodmethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Schwach gelbes gummiartiges Produkt

C₆H₈NO₂I M⁺:

gefunden: 252,95982

berechnet: 252,96016

 $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹. δ_{ppm} (CDCl₃): 2,7 bis 3,5 [Komplex, 5H, C(6)H₂, C(2)H, CH₂I], 4,18 [dd, $\underline{J}$ =11,5Hz, $\underline{J}'$ =6Hz, 1H, C(2)H], 4,58

[Quintett, $\underline{J}$ =6Hz, 1H, C(3)H], 5,56 [d, $\underline{J}$ =2,5Hz, 1H, C(5)H].

m/e: 253 (M^+ , 3%), 225 (100), 212 (30), 211 (40), 210 (15), 126 ($M^+ - J$, 75), 98 (70).

Beispiel 11

(3RS, 5SR)-3-Acetoxyethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Farbloses gummiartiges Produkt

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790 (β -Lactam-C=O), 1745 (Acetat-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,17 (s, 3H, COCH₃), 2,7 bis 3,6 (überlapptes m, 3H, C(6)H₂ und C(2)H), ~4,0 [überlapptes m, 1H, C(2)H], 4,25 (d, $\underline{J}$ =5Hz, 2H, CH₂OAc), 4,65 [Quintett, $\underline{J}$ =5Hz, 1H, C(3)H], 5,48 [breit, s, 1H, C(5)H].

Beispiel 12

(3RS, 5SR)-3-Formyloxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Farbloses gummiartiges Produkt

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790 (β -Lactam-C=O), 1735 (Formiat-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,7 bis 3,1 [Komplex, 2H, C(6)H, C(2)H], 3,45 [dd, $\underline{J}$ =16Hz, $\underline{J}'$ =2,5Hz, 1H, C(6)H], 4,10 [dd, $\underline{J}$ =11Hz, $\underline{J}'$ =6,5Hz, 1H, C(2)H], 4,35 (m, 2H, CH₂O), 4,68 [Quintett, $\underline{J}$ =6,5Hz, 1H, C(3)H], 5,48 [d, $\underline{J}$ =2,5Hz, 1H, C(5)H], 8,30 (s, 1H, CHO).

Beispiel 13

(3RS, 5SR)-3-Benzoyloxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Farbloses gummiartiges Produkt

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1783 (β -Lactam-C=O), 1720 (Benzoat-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,81 [d, $\underline{J}$ =16Hz, 1H, C(6)H], 2,89 [dd, $\underline{J}$ =11Hz, $\underline{J}'$ =6Hz, 1H, C(2)H], 3,27 [dd, $\underline{J}$ =16Hz, $\underline{J}'$ =2Hz, 1H, C(6)H], 4,02 [dd, $\underline{J}$ =11Hz, $\underline{J}'$ =6,5Hz, 1H, C(2)H], 4,47 (d, $\underline{J}$ =4Hz, 2H, CH₂O), 4,66 [m, 1H, C(3)H], 5,34 [d, $\underline{J}$ =2Hz, 1H, C(5)H], 7,25 bis 7,60 (m, 3H, Aryl-H), 7,95 (dd, $\underline{J}$ =8Hz, $\underline{J}'$ =2Hz, 2H, Aryl-H).

m/e: 219 ($M^+ - \text{CO}$, 35%), 204 (31), 190 (14), 179 (15), 152 (12), 142 (13), 105 (100).

Beispiel 14

(3RS, 5SR)-3-p-Nitrobenzoyloxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Farblose Prismen (aus Diäthyläther), Fp. 113 bis 114°C.

C₁₃H₁₂N₂O₆:

gef.: C 53,64% H 4,38% N 9,29%
ber.: C 53,43% H 4,14% N 9,59%

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1780 (β -Lactam-C=O), 1720 (Ester-C=O), 1525 und 1340 (aromatisches NO₂) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,80 [d, $\underline{J}$ =16Hz, 1H, C(6)H], 2,88 [dd, $\underline{J}$ =11Hz, $\underline{J}'$ =5,5Hz, 1H, C(2)H], 3,32 [dd, $\underline{J}$ =16Hz, $\underline{J}'$ =2Hz, 1H, C(6)H], 4,00 [dd, $\underline{J}$ =11Hz, $\underline{J}'$ =6Hz, 1H, C(2)H], 4,35 (d, $\underline{J}$ =4Hz, 2H, CH₂O), 4,60 [m, 1H, C(3)H], 5,43 [d, $\underline{J}$ =2Hz, 1H, C(5)H], 8,20 (s, 4H, Aryl-H).

m/e: 264 ($M^+ - \text{CO}$, 12%), 251 (5), 249 (5), 204 (4), 150 (100).

10

Beispiel 15

(3RS, 5SR)-3-p-Nitrophenoxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

15 Farbloses gummiartiges Produkt

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1780 (β -Lactam-C=O), 1610, 1595, 1500 (aromatische C=C), 1515 und 1345 (aromatisches NO₂) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,8 bis 3,7 [Komplex, 3H, C(6)H, C(2)H], 20 4,0 bis 4,4 [Komplex, 3H, C(2)H, CH₂O], 4,86 [m, 1H, C(3)H], 5,60 [d, $\underline{J}$ =2Hz, 1H, C(5)H], 7,22 (d, $\underline{J}$ =8Hz, 2H, Aryl-H), 8,48 (d, $\underline{J}$ =8Hz, 2H, Aryl-H).

Beispiel 16

25 (3RS, 5SR)-3-Phthalimidomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

Farblose Nadeln (aus Äthylacetat/Ligroin) Siedebereich 60 bis 80°C), Fp. 137 bis 138°C.

30 C₁₄H₁₂N₂O₄:

gef.: C 61,85% H 4,69% N 10,07%
ber.: C 61,76% H 4,44% N 10,29%

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1785 (β -Lactam-C=O), 1720 (Phthalimido-C=O) cm⁻¹.

35 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,7 bis 3,1 [Komplex, 2H, C(6)H, C(2)H], 3,38 [dd, $\underline{J}$ =16Hz, $\underline{J}'$ =2,5Hz, 1H, C(6)H], 3,7 bis 4,3 [Komplex, 3H, C(2)H, CH₂N], 4,75 [Quintett, $\underline{J}$ =6Hz, 1H, C(3)H], 5,51 [d, $\underline{J}$ =2,5Hz, 1H, C(5)H], 7,75 bis 8,15 (m, 4H, Aryl-H).

40

Beispiel 17

(3RS, 5SR)-3-Azidomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

45 Farbloses gummiartiges Produkt

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 2100 (Azid-N₃), 1785 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,6 bis 3,6 [Komplex, 5H, C(6)H₂, C(2)H, CH₂N₃], 4,02 [dd, $\underline{J}$ =10,5Hz, $\underline{J}'$ =7Hz, 1H, C(2)H], 4,50 [m, 1H, C(3)H], 5,53 [d, $\underline{J}$ =2,5Hz, 1H, C(5)H].

m/e: 169 ($M^+ + \text{H}$, 2%), 141 (10), 140 ($M^+ - \text{CO}$, 100), 127 (30), 126 (23), 112 (45), 70 (94).

Beispiel 18

55 (3RS, 5SR)-3-Formyloxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



65 (3RS, 5SR)-3-Bromomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on wird gemäss der Arbeitsweise von Beispiel 12 in die gewünschte Verbindung umgewandelt. Man erhält ein farbloses gummiartiges Produkt in 12prozentiger Ausbeute.

$\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1790 (β -Lactam-C=O), 1735 (Formiat-C=O) cm^{-1} .

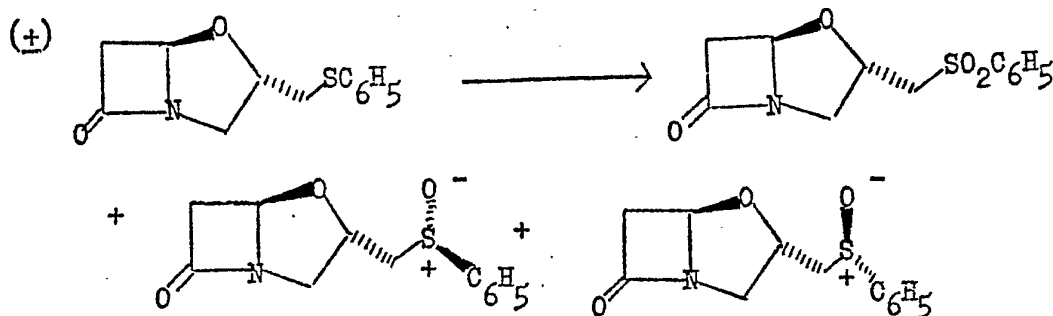
δ_{ppm} (CDCl_3): 2,8 bis 4,0 [Komplex, 4H, C(6) H_2 , C(2) H_2], 4,38 (d, $J=4,5\text{Hz}$, 2H, CH_2O), 4,70 [m, 1H, C(3)H], 5,32 [breit, s, 1H, C(5)H], 8,27 (s, 1H, CHO).

5

Beispiel 19

(3RS, 5SR)-3-Phenylsulfonylmethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on und (3RS, 5SR)-3-Phenylsulfinylmethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on

10



200 mg (3RS, 5SR)-3-Phenylthiomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on werden in 5 ml trockenem Methylenchlorid gelöst, gerührt, mit Eis gekühlt und mit einer Lösung von 200 mg 90prozentig reiner m-Chlorperbenzoesäure in 2 ml trockenem Methylenchlorid tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Lösung weitere 30 Minuten gerührt und mit Eis gekühlt, dann mit 50 ml Äthylacetat verdünnt. Die Lösung wird mit Natriumbicarbonatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man 200 mg eines farblosen kristallinen Feststoffs, der über 15 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin chromatographiert wird. Man erhält 80 mg des Sulfons und je 50 mg von zwei getrennten Sulfoxid-Isomeren.

Das Sulfon erhält man nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat als farblose Nadeln, Fp. 153 bis 154°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$:

gef.: C 53,75% H 4,99% N 5,22%

ber.: C 53,92% H 4,90% N 5,24%

$\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1785 (β -Lactam-C=O), 1150 (Sulfon-S=O) cm^{-1} .

δ_{ppm} (CDCl_3): 2,7 bis 3,9 [Komplex, 5H, C(6) H_2 , C(2)H, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$], 4,21 [dd, $J=11,5\text{Hz}$, $J'=6,5\text{Hz}$, C(2)H], 4,72 [Quintett, $J=6,5\text{Hz}$, 1H, C(3)H], 5,40 [d, $J=2\text{Hz}$, 1H, C(5)H], 7,70 bis 8,25 (m, 5H, C_6H_5).

25 Das Sulfoxid (Isomeres I) erhält man nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat als feine farblose Nadeln, Fp. 148 bis 148,5°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$:

gef.: C 57,42% H 5,49% N 5,41%

30 ber.: C 57,36% H 5,22% N 5,58%

$\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1790 (β -Lactam-C=O), 1040 (Sulfoxid-S $\rightarrow$ O) cm^{-1} .

35 δ_{ppm} (CDCl_3): 2,5 bis 3,2 [Komplex, 4H, C(6)H, C(2)H, CH_2SOPh], 3,46 [dd, $J=16\text{Hz}$, $J'=2\text{Hz}$, 1H, C(6)H], 4,12 [dd, $J=12\text{Hz}$, $J'=6,5\text{Hz}$, 1H, C(2)H], 4,89 [Quintett, $J=6,5\text{Hz}$, 1H, C(3)H], 5,52 [d, $J=2\text{Hz}$, 1H, C(5)H], 7,76 (breit, s, 5H, C_6H_5).

Das Sulfoxid (Isomeres II) erhält man nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat/Ligroin als farblose Prismen, 40 Pp. 115 bis 115,5°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$:

gef.: C 57,17% H 5,36% N 5,29%

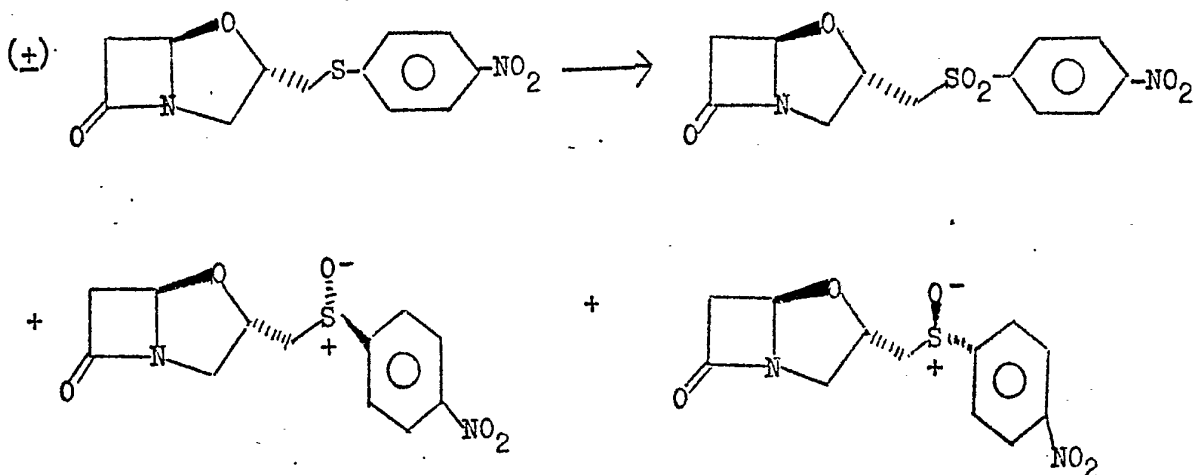
ber.: C 57,37% H 5,22% N 5,58%

45 $\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1785 (β -Lactam-C=O), 1040 (Sulfoxid-S $\rightarrow$ O) cm^{-1} .

δ_{ppm} (CDCl_3): 2,7 bis 3,6 [Komplex, 5H, C(6) H_2 , C(2)H, CH_2SOPh], 4,12 [dd, $J=11\text{Hz}$, $J'=6\text{Hz}$, 1H, C(2)H], 4,45 [Quintett, $J=6\text{Hz}$, 1H, C(3)H], 5,50 [d, $J=2\text{Hz}$, 1H, C(5)H], 7,70 (breit, s, 5H, C_6H_5).

Beispiel 20

(3*RS*, 5*SR*)-3-*p*-Nitrophenylsulfonmethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on und (3*RS*, 5*SR*)-3-*p*-Nitrophenylsulfonmethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



80 mg (3*RS*, 5*SR*)-3-*p*-Nitrophenylthiomethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on werden in die gewünschten Verbindungen gemäss der Arbeitsweise von Beispiel 19 umgewandelt. Das Sulfon erhält man als farblose Kristalle, Fp. 134 bis 137°C. Ausbeute: 18 mg (20%).

Das eine der Sulfoxid-Isomeren erhält man als farblose Kristalle, Fp. 163 bis 166°C. Ausbeute: 20 mg (24%).

Das andere Sulfoxid-Isomere erhält man als farbloses gummiartiges Produkt. Ausbeute: 20 mg (24%).

Das Sulfon hat $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1790 (β -Lactam-C=O), 1535 und 1345 (aromatisches NO₂), 1150 (Sulfon) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,6 bis 2,9 [m, 2H, C(6)H, C(2)H], 3,15 bis 3,50 [m, 3H, C(6)H, CH₂SO₂], 4,11 [dd, $J=12$ Hz, $J'=6$ Hz, 1H, C(2)H], 4,62 [m, 1H, C(3)H], 5,15 [d, $J=2$ Hz, 1H, C(5)H], 8,05 (d, $J=9$ Hz, 2H, Aryl-H), 8,34 (d, $J=9$ Hz, 2H, Aryl-H).

m/e: 284 (M⁺ -CO, 42%), 271 (26), 196 (13), 126 (26), 123 (20), 122 (22), 98 (100).

Das Sulfoxid (Isomeres I, Fp. 163 bis 166°C) hat $\nu_{\max}$

(CHCl₃): 1783 (β -Lactam-C=O), 1525 und 1340 (aromatisches NO₂), 1040 (Sulfoxid) cm⁻¹.

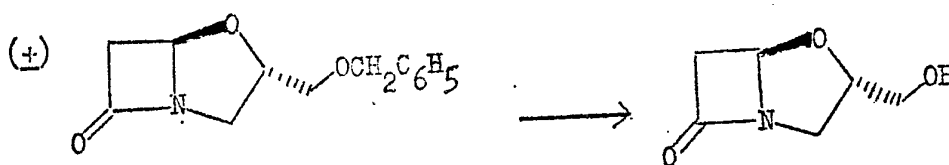
δ_{ppm} (CDCl₃): 2,65 [dd, $J=11$ Hz, $J'=6$ Hz, 1H, C(2)H], 2,76 [d, $J=16$ Hz, 1H, C(6)H], 2,97 (d, $J=6$ Hz, 2H, CH₂SO), 3,33 [dd, $J=16$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 1H, C(6)H], 4,05 [dd, $J=11$ Hz, $J'=6$ Hz, 1H, C(2)H], 4,75 [Quintett, $J=6$ Hz, 1H, C(3)H], 5,35 [d, $J=2,5$ Hz, 1H, C(5)H], 7,78 (d, $J=9$ Hz, 2H, Aryl-H), 8,33 (d, $J=9$ Hz, 2H, Aryl-H).

Das Sulfoxid (Isomeres II, gummiartiges Produkt) hat $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1785 (β -Lactam-C=O), 1525 und 1340 (aromatisches NO₂), 1035 (Sulfoxid) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,65 bis 3,40 [Komplex, 3H, C(6)H₂, C(2)H], 3,13 (d, $J=5,5$ Hz, 2H, CH₂SO), 4,05 [dd, $J=11$ Hz, $J'=6$ Hz, 1H, C(2)H], 4,45 [m, 1H, C(3)H], 5,31 [d, $J=2$ Hz, 1H, C(5)H], 7,77 (d, $J=9$ Hz, 2H, Aryl-H), 8,31 (d, $J=9$ Hz, 2H, Aryl-H).

Beispiel 21

(3*RS*, 5*SR*)-3-Hydroxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



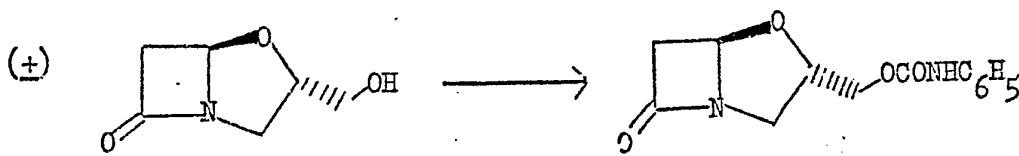
120 mg (3*RS*, 5*SR*)-3-Benzoyloxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on werden in 10 ml 95prozentigem Äthanol gelöst und mit 80 mg 10prozentigem Palladium auf Kohle mit einer Atmosphäre Wasserstoff bei Raumtemperatur 6 Stunden hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird aus dem vereinigten Filtrat und Waschwasser entfernt, man erhält 75 mg eines farblosen gummiartigen Produkts, das über 10 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C) chromatographiert wird. Man erhält 12 mg der gewünschten Verbindung als farbloses Öl.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3380 (OH), 1785 (β -Lactam-C=O) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,05 (breit, s, 1H, OH), 2,81 [d, $J=16$ Hz, 1H, C(6)H], 2,88 [dd, $J=11$ Hz, $J'=6,5$ Hz, 1H, C(2)H], 3,29 [dd, $J=16$ Hz, $J'=2$ Hz, 1H, C(6)H], 3,45 bis 3,85 (m, 2H, CH₂O), 3,92 [dd, $J=11$ Hz, $J'=7$ Hz, 1H, C(2)H], 4,40 [m, 1H, C(3)H], 5,33 [d, $J=2$ Hz, 1H, C(5)H].

Beispiel 22

(3RS, 5SR)-3-(N-Phenylcarbamoyloxymethyl)-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



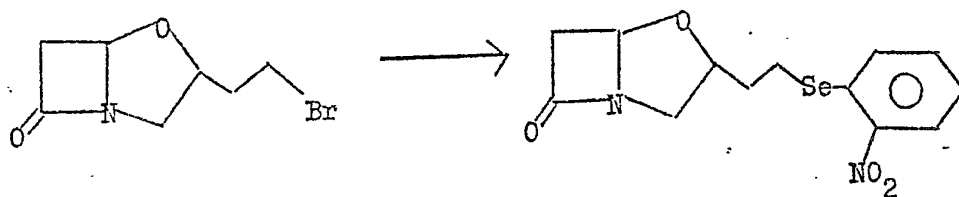
12 mg (3RS, 5SR)-3-Hydroxymethyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on werden in 0,5 ml 1,2-Dimethoxyäthan, das eine Spur trockenen Pyridins enthält, gelöst und mit 15 mg Phenylisocyanat versetzt. Die Lösung wird 3 Tage unter Ausschluss von Feuchtigkeit bei Raumtemperatur stehengelassen, dann mit 20 ml Äthylacetat verdünnt und einmal mit 10 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält einen farblosen Feststoff, der über 10 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C) chromatographiert wird. Man erhält 15 mg (68%) der gewünschten Verbindung als farblose Prismen.

$\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3350, 3170 (NH), 1780 β -Lactam-C=O), 1735 (Urethan-C=O), 1600 (aromatische C=C), 1520 (Amid II) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,75 [d, J =16Hz, 1H, C(6)H], 2,78 [dd, J =11Hz, J' =6Hz, 1H, C(2)H], 3,27 [dd, J =16Hz, J' =2Hz, 1H, C(6)H], 3,95 [dd, J =11Hz, J' =6Hz, 1H, C(2)H], 4,19 [d, J =4,5Hz, 2H, CH₂O], 4,45 [m, 1H, C(3)H], 5,43 [d, J =2Hz, 1H, C(5)H], 6,90 (breit, s, 1H, NH), 7,2 bis 7,5 (Komplex, 5H, Aryl-H).

Beispiel 23

(3RS 5RS)- und (3RS, 5SR)-3-(2-o-Nitrophenylselenoäthyl)-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



Die folgende Reaktion wird unter dem Schutz von trockenem Stickstoff und Ausschluss von Feuchtigkeit durchgeführt.

130 mg (0,6 mMol) o-Nitrophenylselenocyanid werden in 1,2-Dimethoxyäthan gelöst, gerührt, mit Eis gekühlt und mit 23 mg (0,6 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Das Eisbad wird entfernt, die Lösung wird 10 Minuten gerührt, dann mit etwa 20 mg Methanol versetzt. Das Gemisch wird 3 Minuten gerührt, dann mit Eis gekühlt, gerührt und mit einer Lösung von 110 mg (0,5 mMol) 3-(2-Bromäthyl)-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on (Gemisch von zwei Isomeren) in 3 ml trockenem Dimethylformamid tropfenweise versetzt. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt, das Gemisch wird weitere 16 Stunden gerührt, dann mit 50 ml Äthylacetat verdünnt und dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält ein gelbes gummiartiges Produkt, das über 15 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C) chromatographiert wird.

Man erhält 140 mg (82%) des Isomerengemisches als gelbes gummiartiges Produkt.

Das Gemisch wird noch einmal über 10 g Kieselgel chromatographiert, man erhält die beiden reinen gewünschten Verbindungen als gelbes gummiartiges Produkt.

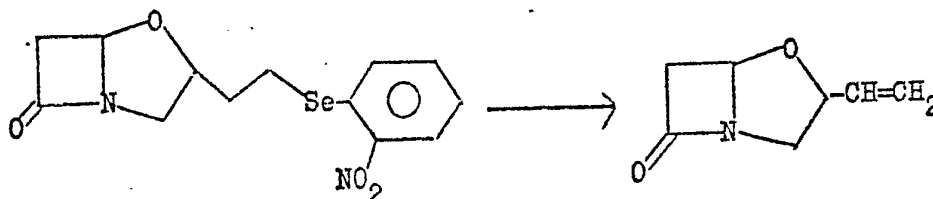
Das weniger polare Isomere hat $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1780 (β -Lactam-C=O), 1510 und 1330 (aromatisches NO₂) cm⁻¹. δ_{ppm} (CDCl₃): 1,75 bis 2,05 (m, 2H, CH₂), 2,4 bis 3,3 [Komplex, 5H, C(6)H₂, C(2)H, CH₂Se], 3,81 [dd, J =10,5Hz, J' =6Hz, 1H, C(2)H], 4,18 [Quintett, J =6Hz, 1H, C(3)H], 5,28 [d, J =2Hz, 1H, C(5)H], 7,1 bis 7,5 (m, 3H, Aryl-H), 8,16 (d, J =7Hz, 1H, Aryl-H).

Das polarere Isomere hat $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1780 (β -Lactam-C=O), 1510 und 1330 (aromatisches NO₂) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,75 bis 2,05 (m, 2H, CH₂), 2,4 bis 3,3 [Komplex, 6H, C(6)H₂, C(2)H₂, CH₂Se], 4,23 [Quintett, J =6Hz, 1H, C(3)H], 4,97 [d, J =2Hz, 1H, C(5)H], 7,10 bis 7,50 (m, 3H, Aryl-H), 8,17 (d, J =7Hz, 1H, Aryl-H).

Beispiel 24

(3RS, 5RS)- und (3RS, 5SR)-3-Vinyl-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on



500 mg (1,46 mMol) 3-(2-o-Nitrophenylselenoäthyl)-4-oxa-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-7-on (Gemisch der beiden Isomeren) werden in 15 ml 1,2-Dimethoxyäthan gelöst, geführt, eiskühlt und mit 1,5 ml 30prozentigem Wasserstoffperoxid tropfenweise versetzt. Nach der Zugabe wird das Kühlbad entfernt, das Gemisch wird 17 Stunden gerührt, dann mit 100 ml Äthylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird getrocknet, das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält ein gelbes gummiartiges Produkt, das über 25 g Kieselgel mit Äthylacetat/Ligroin (Siedebereich 60 bis 80°C) chromatographiert wird. Man erhält zuerst 65 mg (32%) des weniger polaren Isomeren als farbloses Öl, dann 80 mg (39%) des polaren Isomeren als farbloses Öl.

Das weniger polare Isomere hat $\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1780 (β -Lactam-C=O) cm^{-1} .

δ_{ppm} (CDCl_3): 2,64 [dd, $\underline{J}=11\text{Hz}$, $\underline{J}'=7\text{Hz}$, 1H, C(2)H], 2,82 [d, $\underline{J}=16\text{Hz}$, 1H, C(6)H], 3,27 [dd, $\underline{J}=16\text{Hz}$, $\underline{J}'=2\text{Hz}$, 1H, C(6)H], 3,96 [dd, $\underline{J}=11\text{Hz}$, $\underline{J}'=6\text{Hz}$, 1H, C(2)H], 4,60 [m, 1H, C(3)H], 5,1 bis 5,4 [Komplex, 3H, C(5)H, $=\text{CH}_2$], 5,76 [ddd, $\underline{J}=16\text{Hz}$, $\underline{J}'=9,5\text{Hz}$, $\underline{J}''=6\text{Hz}$, 1H, $=\text{CH}$].

Das polarere Isomere hat $\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1780 (β -Lactam-C=O) cm^{-1} .

δ_{ppm} (CDCl_3): 2,83 [d, $\underline{J}=16\text{Hz}$, 1H, C(6)H], 3,05 bis 3,55 [Komplex, 3H, C(6)H, C(2)H₂], 4,66 [m, 1H, C(3)H], 5,1 bis 5,4 [Komplex, 3H, C(5)H, $=\text{CH}_2$], 5,80 [ddd, $\underline{J}=16\text{Hz}$, $\underline{J}'=9,5\text{Hz}$, $\underline{J}''=6\text{Hz}$, 1H, $=\text{CH}$].

Pharmakologische Versuche

15 Hemmung der β -Lactamase aus *Staphylococcus aureus* Russell

Wie aus Tabelle II ersichtlich, hemmen die erfindungsgemässen Verbindungen die β -Lactamase aus *Staphylococcus aureus* Russel. Der I_{50} -Wert wird gemäss der BE-PS 20 827 926 bestimmt.

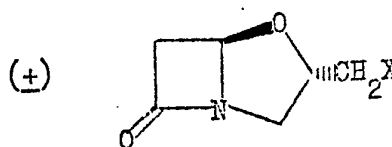


TABELLE II

Verbindung des Beispiels	X	I_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
2 b	Br	3,0
35 7	SC_6H_5	2,4
20	$\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	1,7
40 20	$\text{SO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ (Isomeres I, Fp. 163 bis 166°C)	0,8
45 15	$\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	4,4
22	$\text{OCONHC}_6\text{H}_5$	2,4
14	$\text{OCO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	4,4
50		

Antibakterielle Aktivität und antibakterieller Synergismus mit Ampicillin gegen *Staphylococcus aureus* Russell

55 Tabelle III zeigt die Mindesthemmkonzentrationen der erfindungsgemässen Verbindungen, um das Wachstum von *Staphylococcus aureus* Russel zu hemmen. In Tabelle IV sind die Mindestkonzentrationen an Ampicillin aufgezeigt, die notwendig sind, um das Wachstum von *Staphylococcus* 60 aureus Russel in Gegenwart der angegebenen Konzentrationen an erfindungsgemässen Verbindungen zu hemmen.

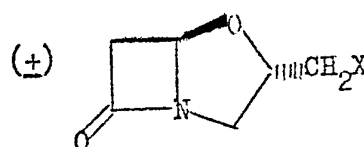


TABELLE III

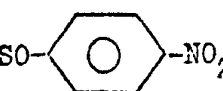
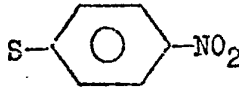
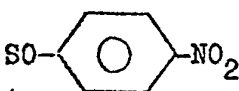
Verbindung des Beispiels	X	Mindest- hemmkon- zentration (µg/ml)
19	SO ₂ C ₆ H ₅	250
9		62
6 b	CH ₂ Br (Gemisch von 2 Isomeren)	500
20	 (Isomeres I, Fp. 163 bis 166°C)	31-62
13	OCOC ₆ H ₅	250

TABELLE IV

X	Inhibitor- Konzentra- tion (µg/ml)	Mindest- hemmkonz. an Ampicil- lin (µg/ml)
kein Inhibitor	—	250
SO ₂ C ₆ H ₅	20	1,25
	5	10
	20	0,6-1,2
CH ₂ Br (Gemisch von 2 Isomeren)	20	0,4
 (Isomeres I, Fp. 163 bis 166°C)	5	1,25
OCOC ₆ H ₅	20	5

Akute Toxizität in Mäusen

Die Verbindung des Beispiels 6b wird auf ihre akute Toxizität in 18 bis 22 g schweren weiblichen CDI-Mäusen bestimmt. In jeder Gruppe befinden sich 5 Mäuse, denen subcutan 2000, 1000, 500 und 250 mg/kg Körpergewicht erfindungsgemässe Verbindung verabreicht werden.

Die erfindungsgemässe Verbindung wird in wässrigem Dimethylformamid (mit einem Dimethylformamid über 15%) in einer Menge von 0,4 ml/20 g Körpergewicht für die 2000 mg/kg Körpergewichts-Dosierung und von 0,2 ml/20 g Körpergewicht für die anderen Dosierungen verabreicht.

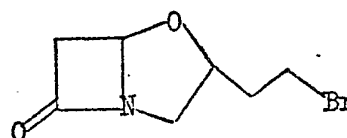


TABELLE V

Dosis (mg/kg)	Anzahl von lebenden Mäusen nach			
	Tag 0 und 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4 bis 7
25 2000	5/5	3/5	2/5	2/5
1000	5/5	5/5	5/5	5/5
500	5/5	5/5	5/5	5/5
30 250	5/5	5/5	5/5	5/5

Bei einer Dosis bis zu 1000 mg/kg Körpergewicht blieben alle Mäuse am Leben und nahmen während der Beobachtungszeit (7 Tage) sogar an Gewicht zu. Bei einer Dosis von 2000 mg/kg Körpergewicht starben 3 von 5 Mäusen innerhalb 3 Tagen, die anderen 2 Mäuse blieben am Leben und nahmen am Ende der Beobachtungszeit sogar an Gewicht zu.