

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 150 899

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

			Int. Cl. ³
(11)	150 899	(44)	23.09.81 3(51) C 07 D 501/24
(21)	AP C 07 D / 221 272	(22)	21.05.80
(31)	7913096	(32)	23.05.79
		(33)	FR

(71) siehe (73)

(72) Farge, Daniel; Le Roy, Pierre; Moutonnier, Claude; Peyronel, Jean-Francois, FR

(73) RHONE-POULENC INDUSTRIES, Paris, FR

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung eines neuen 3-Vinyl-cephalosporinderivates

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-Vinyl-cephalosporinderivaten, die als Zwischenprodukt für die Herstellung biologisch aktiver Cephalosporinderivate verwendet werden. Ziel ist ein Herstellungsverfahren unter Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel hergestellt, in Form des 2- oder 3-Bicyclooctens, in dem der Substituent in der 3-Stellung die E- oder Z-Stereoisomerie aufweist und worin beispielsweise bedeuten: R₁ einen Rest der allgemeinen Formel der syn- oder anti-Form, worin beispielsweise bedeuten: R₅ Wasserstoff Alkyl-, Vinyl-, Cyanomethylrest oder eine Schutzgruppe wie Trityl, Tetrahydropyranyl u.a.; R₆ eine Schutzgruppe wie t.-Butoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, Chloracetyl u.a. - Formeln -

261 Seiten



221272 -1-

Berlin, den 8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Verfahren zur Herstellung eines neuen 3-Vinyl-cephalosporinderivates

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines neuen 3-Vinyl-cephalosporinderivates.

Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung ist ein wertvolles Zwischenprodukt für die Herstellung von biologisch aktiven Cephalosporinen mit antibakteriellen Eigenschaften, beispielsweise gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben über Verfahren zur Herstellung von 3-Vinyl-cephalosporinderivaten bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer 3-Vinyl-cephalosporinderivate, die als Zwischenprodukte für die Herstellung biologisch aktiver Cephalosporine geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde ein Verfahren für die Herstellung von 3-Vinyl-cephalosporinderivaten unter Verwendung leicht zugänglicher Ausgangsverbindungen aufzufinden.

13 NOV 1980 8861 JZ

221272

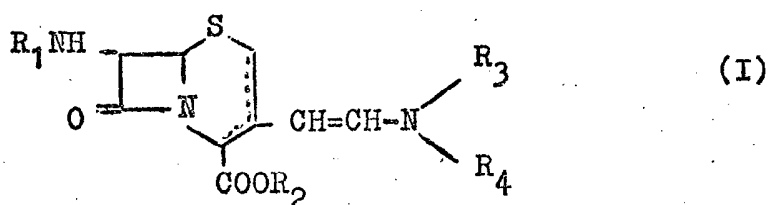
-2-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

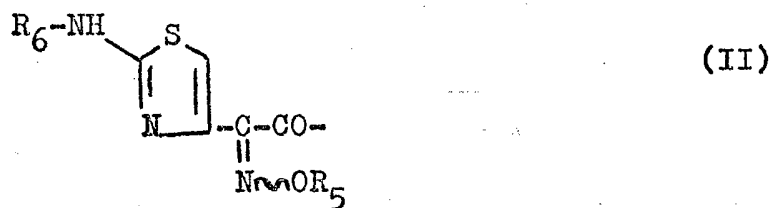
Erfindungsgemäß werden neue 3-Vinyl-cephalosporin-derivate der allgemeinen Formel



hergestellt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel (I) liegt in 2- oder 3-Bicyclooctenform (nach der Nomenklatur der Chemical Abstracts) vor, wobei der Substituent am Kohlenstoffatom in 3-Stellung des Bicyclooctens die cis- oder trans-Stereoisomerie aufweist und

a) das Symbol R_1 einen Rest der allgemeinen Formel (II)



[worin R_5 ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Vinyl-, Cyanomethylrest oder eine Schutzgruppe, wie Trityl, Tetrahydropyranyl oder 2-Methoxy-2-propyl ist und R_6 eine Schutzgruppe ist, ausgewählt aus t-Butoxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthyloxycarbonyl, Chloracetyl, Trichloracetyl, Trityl, Benzyl, Dibenzyl, Benzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl und p-Methoxybenzyloxycarbonyl, Formyl- oder Trifluoracetyl, be-

221272

-3-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

deutet ,
 ein Benzhydryl-, Tritylrest,
 ein Acylrest der allgemeinen Formel



[[worin R_7 ein Wasserstoffatom oder ein Alkyrest (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder durch einen Phenyl- oder Phenoxyrest) oder Phenylrest ist]], ein Rest der allgemeinen Formel



[[worin R_8 ein verzweigter unsubstituierter Alkyrest oder ein verzweigter oder gerader Alkyrest mit einem oder mehreren Substituenten ausgewählt unter den Halogenatomen und den Cyano-, Trialkylsilyl-, Phenyl- und Phenyl substituiert (durch einen oder mehrere Alkyloxy-, Nitro- oder Phenylreste), Vinyl, Allyl oder Chinolyl darstellt]],
 oder ein Nitrophenylthioest ist,
 oder worin R_1NH ersetzt ist durch einen Methyleniminorest, worin der Methylenrest substituiert ist durch eine Dialkylaminogruppe oder Aryl (selbst gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Methoxy- oder Nitroreste) und das Symbol R_2 einen leicht auf enzymatischem Wege eliminierbaren Rest der allgemeinen Formel (V)



[[worin R_9 ein Wasserstoffatom oder einen Alkyrest darstellt und R_{10} einen Alkyrest oder Cyclohexylrest bedeutet]] oder

221272

-4-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

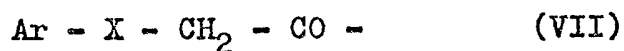
(57 425/18)

einen Methoxymethyl-, t-Butyl-, Benzhydryl-, p-Nitrobenzyl- oder p-Methoxybenzylrest darstellt, oder

b) das Symbol R₁ einen Alkanoylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkanoylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Chlor- oder Bromatome, einen Acylrest der allgemeinen Formel



[[worin jedes Q die Bedeutung von H oder Methyl hat und Ar einen 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl- oder Phenylrest (gegebenenfalls substituiert durch Halogenatome oder Hydroxy-, Alkyl- (mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen) oder Alkyloxyreste (mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen), von denen mindestens einer sich in meta- oder para-Stellung des Phenyls befindet) darstellt]], einen Acylrest der allgemeinen Formel



[[worin X Sauerstoff oder Schwefel darstellt und Ar wie vorstehend definiert ist oder X Schwefel darstellt und Ar 4-Pyridyl bedeutet]],

einen Acylrest mit der allgemeinen Formel



221272

-5-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

[[worin Ar wie vorstehend definiert ist und B einem Aminorest geschützt [durch eine Benzyloxycarbonyl-, Alkyloxycarbonyl-, Cyclopentylloxycarbonyl-, Cyclohexylloxycarbonyl-, Benzhydryloxycarbonyl-, Trityl- oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylgruppe] einen Sulforest, einen Hydroxyrest oder Carboxyrest [die gegebenenfalls geschützt sind durch Veresterung mit einer Alkansäure bzw. einem Alkohol (mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen)] darstellt]], oder eine 5-Aminoadipoylgruppe [[worin die Aminogruppe gegebenenfalls geschützt ist durch einen Alkanoylrest (mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls durch eine Chloratom substituiert) und worin die Carboxylgruppe geschützt ist durch eine Benzhydryl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, t-Alkyl- (mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen) oder Nitrobenzylgruppe, darstellt, oder worin R_1 NH- ersetzt ist durch eine cyclische Imidgruppe einer Dicarbonsäure und worin das Symbol R_2 einen t-Alkylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, t-Alkenylrest mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, t-Alkynylrest mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, Benzyl-, Methoxybenzyl-, Nitrobenzyl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, Benzhydryl-, Succinimidomethyl- oder Phthalimidomethylrest darstellt und die Symbole R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylreste (gegebenenfalls substituiert durch einen Hydroxy-, Alkyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminorest) oder Phenyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt unter Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, gegebenenfalls substituiert ist durch einen Alkylrest, bilden, wobei die Alkyl- oder Acylteile oder -reste, die vorstehend genannt wurden (oder im nachstehenden noch genannt werden) (falls nicht anders aufgeführt) gerade oder verzweigt sind

221272 -6-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

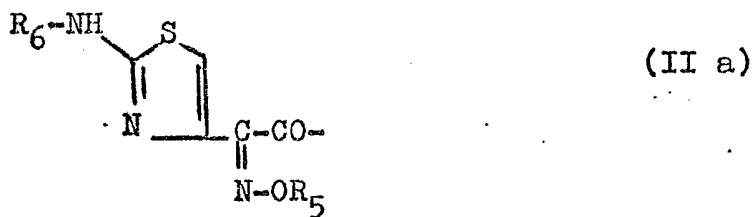
und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Es versteht sich auch, daß die 2- und 3-Bicycloocten- und/oder cis- und trans-Isomeren-gemische in den Rahmen der Erfindung fallen.

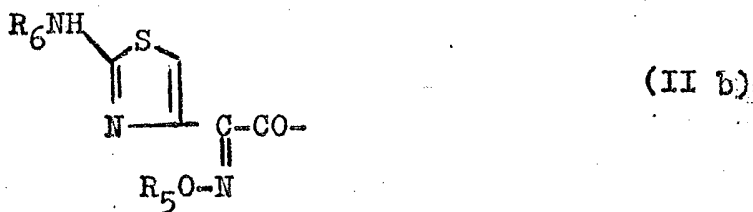
Im folgenden wird die trans-Stereoisomerie mit E bezeichnet und die cis-Stereoisomerie mit Z.

Es versteht sich übrigens auch, daß sich die $-OR_5$ -Gruppe des Restes der allgemeinen Formel (II) in einer der syn- oder anti-Stellungen finden kann und daß diese Isomeren und ihre Gemische ebenfalls in den Rahmen der Erfindung fallen.

Die syn-Form kann durch folgende Formel dargestellt werden:



Die anti-Form kann durch folgende Formel dargestellt werden:



Unter den Bedeutungen, die vorstehend für R_1 angegeben wurden, können insbesondere genannt werden:

221272

-7-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetyl

2-Methoxyimino-2-(2-t-butoxycarbonylamino-4-thiazolyl)-acetyl

2-Trityloxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetyl

2-Tetrahydropyranyloxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
acetyl

Trityl

Formyl

Acetyl

Chloracetyl

Trichloracetyl

Phenylacetyl

Phenoxyacetyl

Benzoyl

t-Butoxycarbonyl

2-Chlor-1,1-dimethyläthoxycarbonyl

2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl

2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyläthoxycarbonyl

2-Cyano-1,1-dimethyläthoxycarbonyl

2-Trimethylsilyläthoxycarbonyl

Benzyloxycarbonyl

p-Methoxybenzyloxycarbonyl

3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl

p-Nitrobenzyloxycarbonyl

Diphenylmethoxycarbonyl

2-(4-Biphenyl)-isopropylloxycarbonyl

221272

-8-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Vinylloxycarbonyl

Allyloxycarbonyl

8-Chinolyloxycarbonyl

o-Nitrophenylthio

p-Nitrophenylthio

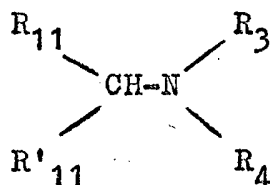
Als Beispiele für die Methyleniminoreste können genannt werden:

Dimethylaminomethylenimino

3,4-Dimethoxybenzylidenimino

4-Nitrobenzylidenimino

1. Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R_3 und R_4 die vorstehenden Bedeutungen mit Ausnahme von Alkyl, substituiert durch Hydroxy, Amino oder Alkylamino, aufweisen, hergestellt werden durch Einwirken einer Verbindung, die gegebenenfalls in situ hergestellt wurde, mit der allgemeinen Formel



(IX)

[worin R_3 und R_4 wie vorstehend definiert sind und R_{11} und R'_{11} , die gleich oder verschieden sein können, entweder Gruppen der allgemeinen Formel

221272

-10-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

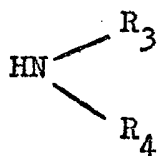
(57 425/18)

formamid-Dimethylacetamid, Dimethylformamid-Äther oder Dimethylformamid-Dioxan, die als Beispiele angegeben sind) bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

Wählt man eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX), worin der Rest (XI) von $-NR_3R_4$ unterschiedlich ist, so ist es vorteilhaft, ein derartiges Produkt so zu wählen, daß das Amin $HN R_3R_4$ flüchtiger ist als $HN R_3R_4$.

2. Erfindungsgemäß können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind, und R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylreste, substituiert durch Hydroxy, Amino oder Alkylamino darstellen, erhalten werden durch Transaminierung ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin R_3 und R_4 Alkylreste, vorzugsweise Methyl bedeuten.

Die Reaktion erfolgt durch Einwirken einesamins der allgemeinen Formel



(XIII)

(worin R_3 und R_4 die entsprechenden Bedeutungen aufweisen) auf eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) und man arbeitet unter analogen Bedingungen, wie sie vorstehend für die Einwirkung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IX) auf ein Derivat der allgemeinen Formel (XII) beschrieben wurden.

221272

-11-

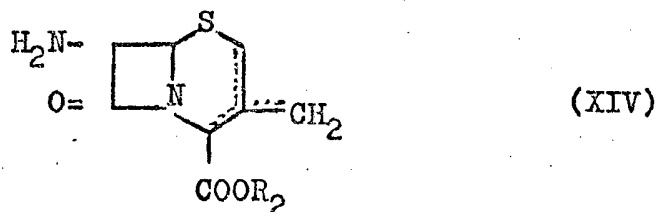
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

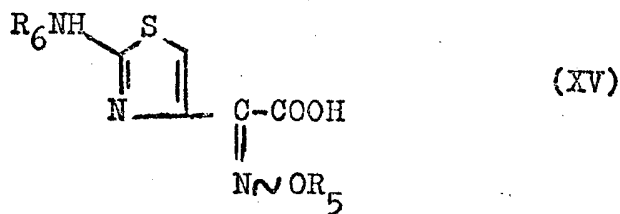
(57 425/18)

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) können hergestellt werden nach Methoden, beschrieben von H. Bredereck und Mitarb., Chem. Ber. 101, 41 (1968), Chem. Ber. 101, 3058 (1968) und Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

Die Cephalosporin-derivate der allgemeinen Formel (XII), worin R_1 einen Rest der allgemeinen Formel (II) darstellt, können dargestellt werden ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel



[worin R_2 wie vorstehend definiert ist, wobei die Stellung der Doppelbindung wie für die Verbindung der allgemeinen Formel (XII) definiert ist] durch Einwirken einer Säure der allgemeinen Formel .



[worin R_5 und R_6 wie vorstehend definiert sind, mit der Ausnahme des Sauerstoffatoms für R_5] oder eines reaktiven Derivats dieser Säure, worauf gegebenenfalls die Schutzgruppe des Oxims abgespalten wird. Es versteht sich, daß die Säure der allgemeinen Formel (XV) in der syn-, anti-Form oder in

221272

-12-

8.11.1980

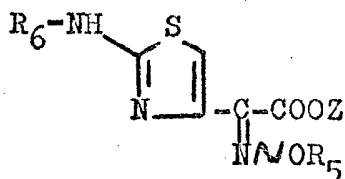
AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

der Form von deren Gemischen jeweils zu Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) in der syn-, anti-Form oder in der Form von deren Gemischen führt.

Im allgemeinen bewirkt man die Kondensation der Verbindung der allgemeinen Formel (XV), deren saure Funktion frei ist, mit dem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel (XIV) in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Methylenechlorid oder Chloroform in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, wie eines Carbodiimids (beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid), NN'-Carbonyldiimidazol oder 2-Äthoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, bei einer Temperatur von -20 bis 40 °C.

Verwendet man ein reaktives Derivat der Säure der allgemeinen Formel (XV), so ist es möglich, das Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid oder einen reaktiven Ester der allgemeinen Formel



(XVI)

einzusetzen [[worin R₅ und R₆ wie vorstehend definiert sind, Z einen Succinimido-, 1-Benzotriazolyl-, 4-Nitrophenyl-, 2-4-Dinitrophenyl-, Pentachlorphenyl- oder Phthalimidorest darstellt]] oder ein Säurehalogenid, beispielsweise das Säurechlorid einzusetzen.

Setzt man ein Anhydrid, ein gemischtes Anhydrid oder ein Säurehalogenid ein (die in situ hergestellt werden können), so be-

221272

-13-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

wirkt man die Kondensation in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Äther (beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan), einem chlorierten Lösungsmittel (wie z. B. Chloroform oder Methylenchlorid), einem Amid (beispielsweise Dimethylformamid oder Dimethylacetamid oder einem Keton (beispielsweise Aceton), sowie Gemischen der vorstehenden Lösungsmittel [in Anwesenheit eines Säureakzeptors, wie eines Epoxids (beispielsweise Propylenoxid) oder mit einer organischen stickstoffhaltigen Base, wie Pyridin, Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin oder eines Trialkylamins (beispielsweise Triäthylamin)] oder in einem wäßrig-organischen Milieu in Anwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels, wie Natriumbicarbonat, und man arbeitet bei einer Temperatur von -40 bis +40 °C.

Setzt man einem reaktiven Ester der allgemeinen Formel (XVI) ein, so arbeitet man im allgemeinen in Anwesenheit eines Trialkylamins (beispielsweise Triäthylamin) in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 0 bis 40 °C.

Die Cephalosporin-derivate der allgemeinen Formel (XII) und (XIV), worin R_2 einen Rest der allgemeinen Formel (V) darstellt, können durch Verestern der entsprechenden Säure nach jeder an sich bekannten Verfahrensweise zur Herstellung eines Esters ausgehend von einer Säure, ohne den Rest des Moleküls zu beeinflussen, erhalten werden.

Im allgemeinen läßt man ein Alkalisalz oder ein tertiäres Aminsalz einer Verbindung der allgemeinen Formel

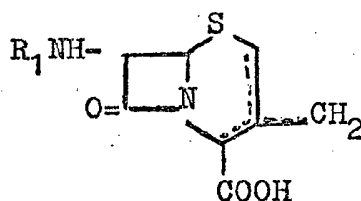
221272

-14-

8.11.1980

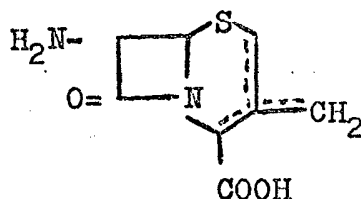
AP C 07 D/221 272

(57 425/18)



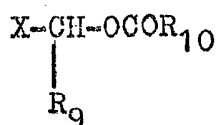
(XVII)

worin R_1 wie vorstehend definiert ist, oder



(XVIII)

[worin die Stellung der Doppelbindung wie für die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII) und (XIV) definiert ist, und gegebenenfalls die Aminfunktion des Restes R_1 geschützt ist] auf ein Halogenid der allgemeinen Formel (XIX)



(XIX)

worin R_9 und R_{10} wie vorstehend definiert sind und X ein Halogenatom ist, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, bei einer Temperatur von 0 bis 30 °C, einwirken.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX) können hergestellt werden nach der in der DE-PS 23 50 230 beschriebenen Verfahrensweise.

Die Einführung der Schutzgruppen R_1 und/oder R_2 der Verbindungen der allgemeinen Formel (XII), worin R_1 und R_2 wie

vorstehend unter (a) definiert sind [ausgenommen die Bedeutung eines Restes der allgemeinen Formel (II) für R_1 und eines Restes der allgemeinen Formel (V) für R_2] und Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV), worin R_2 wie vorstehend unter (a) definiert sind mit der Ausnahme des Restes der allgemeinen Formel (V) kann mit einem Cephalosporin der allgemeinen Formel (XIV), (XVII) bzw. (XVIII) erfolgen unter Anwendung der in den folgenden Referenzen beschriebenen Methoden:

- Wenn R_1 ein Tritylrest ist: In Analogie zur Verfahrensweise, beschrieben von J.C. Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc. 84, 2983 (1962),
- wenn R_1 ein Formylrest ist: Nach J.C. Sheehan et al., J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),
- wenn R_1 Acetyl, Chloracetyl, Trichloracetyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl oder Benzoyl ist: Nach E. H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),
- wenn R_1 ein t-Butoxycarbonylrest ist: Nach L. Moroder et al., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1651 (1976),
- wenn R_1 2,2,2-Trichlor-1,1-äthoxycarbonyl ist: Nach J. Ugi et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17(5), 361 (1978),
- wenn R_1 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, 2-Chlor-1,1-dimethyläthoxycarbonyl, 2-Cyano-1,1-dimethyläthoxycarbonyl, 2-Trimethylsilyläthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, p-Methoxybenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, p-Nitrobenzyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl ist: Durch Ein-

221272

-16-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

wirken eines Chlorformiats in wäßrig-organischem Milieu in Anwesenheit eines Alkalibicarbonats oder nach der BE-PS 788 885,

- wenn R₁ Diphenylmethoxycarbonyl ist: Durch Einwirken des entsprechenden Azidoformiats in wäßrig-organischem Milieu in Anwesenheit eines Alkalibicarbonats,
- wenn R₁ 2-(4-Biphenyl)-isopropoxyloxycarbonyl ist: In Analogie zu der Methode, beschrieben in Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),
- wenn R₁ 8-Chinolyloxycarbonyl oder Allyloxycarbonyl ist: Durch Einwirken des entsprechenden Carbonats in wäßrig-organischem basischen Milieu,
- wenn R₁ o-Nitrophenylthio oder p-Nitrophenylthio ist: In Analogie zur Methode von L. Zervas et al., J. Amer. Chem. Soc. 85, 3660 (1963),
- wenn R₁NH ersetzt ist durch Dimethylaminomethylenimino: In Analogie zur Methode, beschrieben von J.F. Fitt, J. Org. Chem. 42(15), 2639 (1977),
- wenn R₁NH ersetzt ist durch 4-Nitrobenzylidenimino oder 3,4-Dimethoxybenzylidenimino: Nach der Methode, beschrieben von R.A. Sirestone, Tetrahedron Letters, 375 (1972),
- wenn R₂ Methoxymethyl ist: Nach S. Seki et al., Tetrahedron Letters, 33, 2915 (1977),
- wenn R₂ t-Butyl ist: Nach R. J. Stedman, J. Med. Chem. 9, 444 (1966),

221272

-17-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

- wenn R_2 Benzhydryl ist: Nach der NL-Patentanmeldung
73 03 263 -

- wenn R_2 p-Nitrobenzyl oder p-Methoxybenzyl ist: Nach R. R.
Chauvette et al., J. Org. Chem. 38(17), 2994 (1973).

Die Cephalosporin-derivate der allgemeinen Formel (XII), worin R_1 und R_2 wie vorstehend unter (b) definiert sind, können hergestellt werden durch Acylierung eines 7-Amino-cephalosporins der allgemeinen Formel (XIV) nach den in der US-PS 4 065 620 beschriebenen Verfahren.

Die Säuren der allgemeinen Formel (XV), worin R_5 Wasserstoff oder Alkyl ist, können nach der in der BE-PS 850 662 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV), worin R_5 ein Vinylrest ist, können hergestellt werden nach der in der BE-PS 869 079 beschriebenen Methode.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV), worin R_5 ein Cyanomethylrest ist, können hergestellt werden nach der Methode, beschrieben in der DE-OS 2 812 625.

Die Säuren der allgemeinen Formel (XV), worin R_5 eine Schutzgruppe ist, können hergestellt werden durch Schutz des Oxims einer derartigen Säure, worin R_5 Wasserstoff ist, nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode, die den Rest des Moleküls nicht verändert. Der Schutz erfolgt insbesondere durch Trityl- oder Tetrahydropyranylgruppen, die durch Acidolyse entfernt werden können, beispielsweise mit Trifluoressigsäure, Ameisensäure (wässrig oder nicht) oder p-Toluolsulfon-

221272

-18-

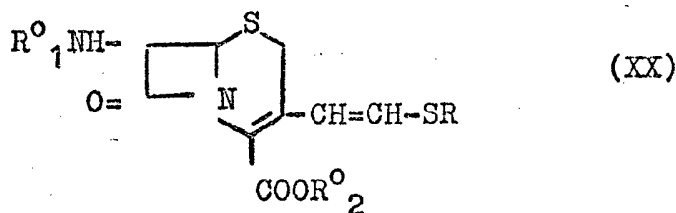
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

säure. Der Schutz kann auch durch die 2-Methoxy-2-propyl-
gruppe bewirkt werden, die entfernt werden kann durch Anwendung
der in der BE-PS 875 379 beschriebenen Verfahrensweise.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden als
Zwischenprodukte für die Herstellung der 3-Thiovinyl-cepha-
losporine der allgemeinen Formel



verwendet, worin

a) das Symbol R ausgewählt ist aus folgenden Bedeutungen:

- 1) Alkyl, L-2-Amino-2-carboxyäthyl oder Phenyl,
- 2) 2-Pyridyl, 3-Pyridyl oder 4-Pyridyl, die gegebenenfalls N-oxydiert sind,
- 3) 2-Pyrimidinyl, 3-Pyridazinyl substituiert in 6-Stellung (mittels eines Alkyl-, Methoxy-, Amino- oder Acylamino-restes) und gegebenenfalls N-oxydiert oder Tetrazolo [4,5-b] pyridazin-6-yl,
- 4) 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, substituiert in 4-Stellung, 1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkyloxy-carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl, die in 1-Stellung substituiert sind,

221272

-19-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

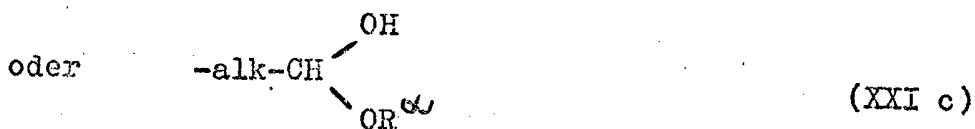
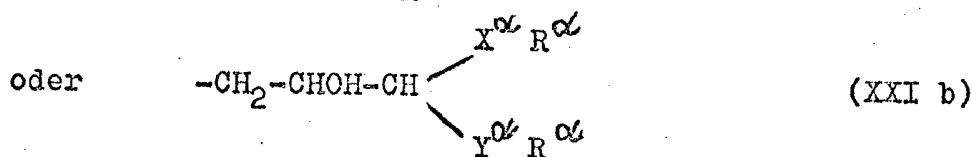
(57 425/18)

a) durch einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der unsubstituiert ist oder substituiert ist durch einen Alkyl-oxy-, Alkylthio-, Phenyl-, Formyl-, Carbamoyl-, Alkyl-carbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Acyl-, Alkyloxycarbonyl- oder Thiazolidinyl-rest,

b) durch einen Allyl-, 2,3-Dihydroxy-propyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl- oder 2-Formyl-2-hydroxyäthyl-, 3-Formyloxy-2-hydroxy-propyl-, 2,3-Bisformyloxy-propyl oder 1,3-Bisformyloxy-2-propylrest.

c) durch einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Carbamoyloxy, Acyloxy, (dessen Acylteil substituiert sein kann durch einen Amino-, Alkyl-amino- oder Dialkylaminorest), Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Sulfamino, Alkylsulfonyl-amino, Sulfamoylamino, Acylamino, (dessen Acylteil gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino), Alkyloxycarbonylamino, Ureido, Alkylureido, Dialkylureido,

d) durch einen Rest entsprechend einer der allgemeinen Formeln



221272

-20-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

worin alk ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, X^α und Y^α gleich sind und Sauerstoff oder Schwefelatome darstellen und R^α einen Alkylrest bedeutet, oder worin X^α und Y^α gleich oder verschieden sind und Sauerstoffatome und Schwefelatome darstellen und die Reste R^α miteinander einen Alkylrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bilden, und R^β ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt,

e) durch einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, substituiert durch einen Alkyloxyimino- oder Hydroxyiminorest,

5) 1,4-Dialkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 1-Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-2-alkyl, 5,6-Dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl,

6) 1,3,4-Triazol-5-yl, 1,2,3-Triazol-5-yl, oder 1-Alkyl-1,2,4-triazol-5-yl unsubstituiert oder substituiert in 3-Stellung durch Alkyloxycarbonyl,

7) a) 1,3,4-Thiadiazol-5-yl unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Trifluormethyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Hydroxyalkylthiorest, dessen Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, Alkylsulfonyl, Hydroxy, Hydroxyalkyl, Carboxy, Carboxyalkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl, Dialkylaminoalkyl, Acylamino oder Acylaminoalkyl,

b) 1,2,4-Thiadiazol-5-yl, substituiert durch einen Alkyl- oder Alkyloxyrest,

- 8) a) 1,3,4-Oxadiazol-5-yl, unsubstituiert oder substituiert durch einen Alkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Aminolalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkyl-aminoalkyl- oder Acylaminoalkylrest,
- b) 2-Oxazolyl oder 4-Alkyl-2-oxazolylrest,
- 9) 5-Tetrazolyl, unsubstituiert oder substituiert in 1-Stellung durch
- a) einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, unsubstituiert oder substituiert durch Alkyloxy, Sulfo, Carboxy, Formyl oder Sulfamoyl,
- b) einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Carboxyalkylamino, Sulfamoylamino, Sulfamino, Ureido, Alkylureido, oder Dialkylureido,
- c) einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, substituiert durch Hydroxyimino oder Alkyloxyimino,
- d) einen Phenyl-, 2,3-Dihydroxypropyl-, 1,3-Dihydroxy-2-propyl-2-Formyl-2-hydroxyäthyl-, 3-Formyloxy-2-hydroxypropyl-, 2,3-Bis-formyloxy-propyl- oder 1,3-Bis-formyloxy-2-propyl-rest oder
- e) einen Rest der allgemeinen Formel (XXI) a), worin R^B ein Wasserstoffatom ist, oder einen Rest der allgemeinen Formel (XXI) b), wobei das Symbol R^O_1 einen Rest der allgemeinen Formel (II) darstellt, worin R_5 Wasserstoff, Alkyl, Vinyl oder Cyanomethyl ist und R_6 ein Wasserstoff-

221272

-22-

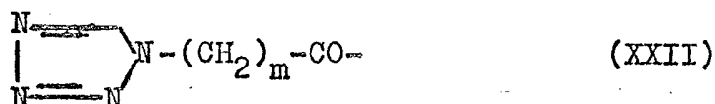
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

atom darstellt und das Symbol R°_2 ein Wasserstoffatom oder einen Rest der allgemeinen Formel (V) darstellt, oder worin

B) das Symbol R einen Alkyl- oder Phenylrest bedeutet, das Symbol R°_1 wie R_1 vorstehend unter b) definiert ist oder ein Azidoacetyl-, Cyanoacetyl-rest oder einen Rest der allgemeinen Formel (VI) darstellt, worin Ar Phenyl, substituiert [durch die Fluormethyl-, Cyano- oder Nitroreste, von denen mindestens einer in meta- oder para-Stellung substituiert ist], oder ein Rest der allgemeinen Formel (VIII), [worin Ar wie vorstehend definiert ist und B Amino, Azido, Cyano oder Carbamoyl ist] oder ein 2-(3-Sydnon)-alkanoylrest (dessen Alkanoylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder ein Rest der allgemeinen Formel (XXII)



worin n die Bedeutung von 0 oder 2 ist und das Symbol R°_2 wie R_2 vorstehend unter b) definiert ist, oder ein Wasserstoffatom darstellt.

Es versteht sich, daß in den Verbindungen der allgemeinen Formel (XX) der Substituent in der 3-Stellung des Bicyclooctens die E- oder Z-Stereoisomerie aufweist und, falls R°_1 ein Rest der allgemeinen Formel (II) ist, dieser in den syn- oder anti-Formen vorliegen kann. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XX) liegen auch als Gemische dieser Isomeren vor.

221272

-23-

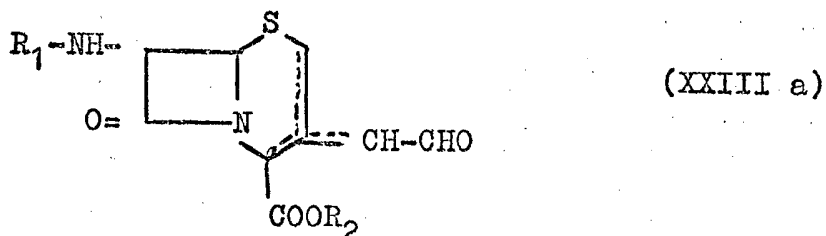
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XX) können erhalten werden aus Verbindungen der Formel (I), wobei man wie folgt arbeitet:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel



[worin R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind und die in der 3-(2-Oxoäthyl)-2-bicycloocten- oder 3-Oxoäthyliden-bicyclooctanform vorliegen] werden hergestellt durch Hydrolyse in saurem Milieu von einem Enamin der allgemeinen Formel (I) oder dem Gemisch seiner Isomeren.

Vorzugsweise hydrolysiert man ein Enamin der allgemeinen Formel (I); worin R_3 und R_4 einen Methylrest darstellen.

Man arbeitet im allgemeinen in einer organischen Säure (beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure) oder anorganischen Säure (beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure), in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, in wäßrigem oder organischem Milieu, bei einer Temperatur von -20°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, worauf man gegebenenfalls mit einer anorganischen Base (Alkali-bicarbonat) oder organischen Base (tertiäres Amin oder Pyridin) behandelt.

221272

-24-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

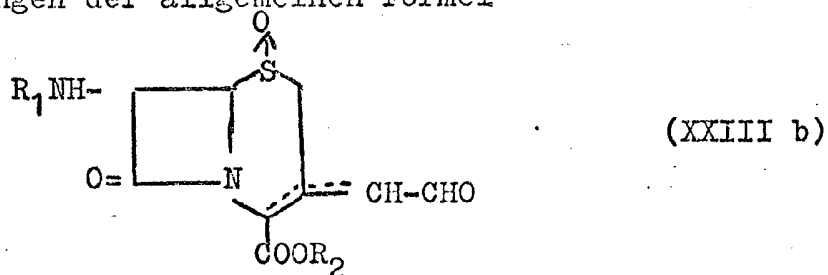
Wenn man in organischem Milieu arbeitet, so führt man die Hydrolyse durch durch Zusatz von Wasser zu dem Reaktionsgemisch.

Wenn man in Anwesenheit eines Lösungsmittels arbeitet, ist es nicht notwendig, daß das Lösungsmittel mit der wäßrig-sauren Phase mischbar ist. Der Kontakt wird dann durch kräftiges Rühren erzielt.

Unter den verwendbaren Lösungsmitteln können chlorierte Lösungsmittel, Äthylacetat, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid oder die Alkohole genannt werden.

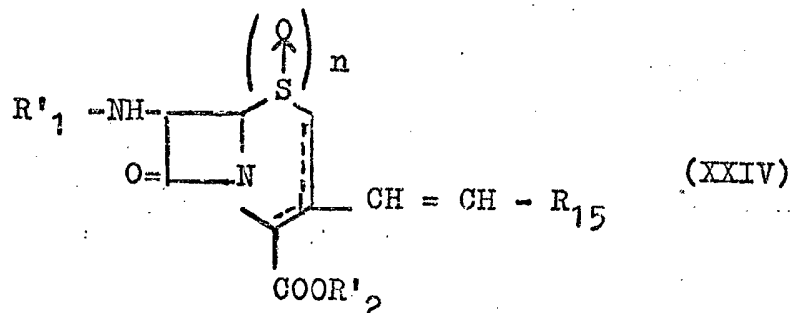
Es ist nicht absolut notwendig, das Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (I) zu reinigen, um diese Reaktion durchzuführen:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind und die in der 3-(2-Oxoäthyl)-2-bicyclooctenform oder 3-Oxoäthylidenbicyclooctanform vorliegen, können erhalten werden durch Oxydation von Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII a) unter Anwendung der in der DE-OS 26 37 176 beschriebenen Methode.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel



[worin R'_1 wie vorstehend für R_1 definiert ist und R'_2 die R_2 entsprechende Definition aufweist oder Wasserstoff darstellt oder worin R'_1 ein Rest der allgemeinen Formel (II) ist, worin R_6 Wasserstoff ist und R'_2 wie R_2 unter a) definiert ist, oder Wasserstoff darstellt, wobei, falls $n = 0$ die Verbindung in der 2- oder 3-Bicyclooctenform vorliegt und, falls $n = 1$ die Verbindung in der 2-Bicyclooctenform vorliegt, der Substituent am Kohlenstoffatom in der 3-Stellung des Bicyclooctens die E- oder Z-Stereoisomerie aufweist und das Symbol R_{15} einen Rest der allgemeinen Formel



worin R'_{15} einen Alkyl-, Trifluormethyl-, Trichlormethyl-rest oder einen Phenylrest, unsubstituiert oder substituiert durch ein Halogenatom oder durch einen Alkyl- oder Nitrorest darstellt und R''_{15} wie für R_{15} definiert ist, oder einen Acyl-

221272

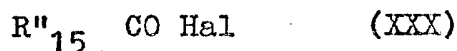
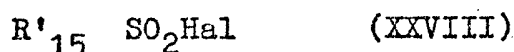
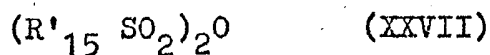
-26-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

methyl-, 2-Acyläthyl-, 2-Acylpropyl-, Alkyloxycarbonylmethyl-, 2-Alkyloxycarbonyläthyl- oder 2-Alkyloxycarbonylpropylrest bedeutet können hergestellt werden durch ein Einwirken einer aktivierten Form einer Säure $R'_{15}SO_3H$ oder $R''_{15}COOH$ des Typs



[wobei in diesen Formeln R'_{15} und R''_{15} wie vorstehend definiert sind und Hal ein Halogenatom darstellt] auf eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXIII a) oder (XXIII b) oder auf ein Gemisch ihrer Isomeren, worauf gegebenenfalls die Reduktion des erhaltenen Sulfoxids folgt und gegebenenfalls Schutzgruppen von der Aminfunktion des Restes der allgemeinen Formel (II) und/oder gegebenenfalls von der sauren Funktion abgespalten werden, wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV) erhalten will, in der die Amin- und/oder Säurefunktionen frei sind.

Es versteht sich, daß, wenn R_1 ein Rest der allgemeinen Formel (II) worin R_5 ein Wasserstoffatom darstellt, ist, es notwendig ist, daß das Oxim geschützt wird. Der Schutz und die Entfernung erfolgen nach den vorstehend beschriebenen Methoden.

221272

-27-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57.425/18)

Man arbeitet im allgemeinen in Anwesenheit einer tertiären Base des Typs



worin X_1 , Y_1 und Z_1 Alkyl- oder Phenylreste darstellen und gegebenenfalls zwei davon einen Cyclus mit dem Stickstoffatom bilden, an das sie gebunden sind (beispielsweise in Gegenwart von Triäthylamin oder von NN-Dimethylanilin), in einem organischen chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Methylenchlorid), in einem Ester (beispielsweise Äthylacetat), einem Äther (beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran), in einem Amid (beispielsweise Dimethylacetamid, Dimethylformamid), in Acetonitril oder N-Methylpyrrolidon, oder direkt in einem basischen Lösungsmittel, wie Pyridin, oder arbeitet man in einem wässrig-organischen Medium in Anwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels (z. B. Kalibicarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid) bei einer Temperatur von -78°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Gegebenenfalls führt man die Reaktion unter Stickstoff durch.

Es ist nicht unbedingt notwendig, das Zwischenprodukt der allgemeinen Formel (XXIII) a) und (XXIII) b) zu reinigen, um diese Reaktion durchzuführen.

Die Reduktion des S-Oxids kann unter den in der DE-OS 26 37 176 beschriebenen Bedingungen durchgeführt werden.

Gegebenenfalls können die Entfernung der Schutzgruppen der Aminfunktion des Restes der allgemeinen Formel (II) und der

Säurefunktion gleichzeitig oder nacheinander durchgeführt werden.

Als Beispiele seien aufgeführt:

1. Die Entfernung der Aminschutzgruppen erfolgt

- wenn es sich um einen t-Butoxycarbonyl-, Trityl-, p-Methoxybenzyloxycarbonyl- oder Formylrest handelt: Durch Behandeln in saurem Milieu. Vorzugsweise verwendet man Trifluoressigsäure, wobei man bei einer Temperatur von 0 bis 20 °C arbeitet, oder verwendet man wasserfreie und wäßrige Ameisensäure oder auch p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure in Aceton oder Acetonitril bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches. Unter diesen Bedingungen kann die Verbindung der allgemeinen Formel (I) in Form des Trifluoracetats, des Solvats mit Ameisensäure, des Dimethylsulfonats oder des p-Toluolsulfonats erhalten werden, aus der man dann die Aminfunktion nach jeder an sich bekannten Methode zur Erzielung eines Amins aus einem seiner Salze, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, freisetzen kann. Man arbeitet insbesondere durch Kontakt mit einem Ionenaustauscherharz oder durch Einwirken einer organischen Base.

- wenn es sich um einen 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl- oder p-Nitrobenzyloxycarbonylrest handelt: Durch Reduktion (insbesondere Behandeln mit Zink in Essigsäure),

- wenn es sich um einen Chloracetyl- oder Trichloracetylrest handelt: Durch Anwendung der in der FR-PS 2 243 199 beschriebenen Verfahrensweise,

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

- wenn es sich um einen Benzyl-, Dibenzyl- oder Benzyloxy-carbonylrest handelt: Durch katalytische Hydrierung,

- wenn es sich um einen Trifluoracetylrest handelt: Durch Behandeln in basischem Milieu.

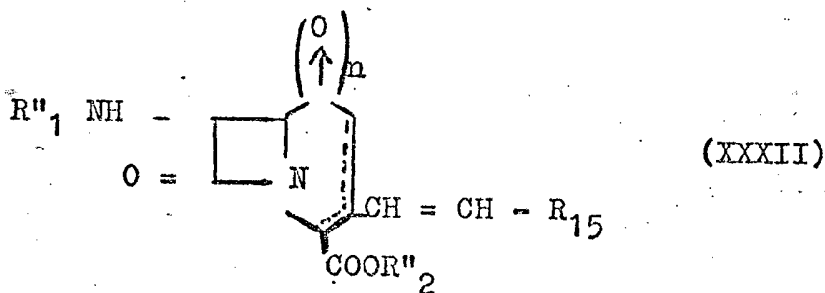
2. Die Entfernung der Schutzgruppen des Carboxyrestes erfolgt:

- wenn es sich um eine t-Butyl-, p-Methoxybenzyl- oder Benzhydrylgruppe handelt: Durch Behandeln in saurem Milieu unter den vorstehend zur Entfernung der Tritylschutzgruppe von der Aminogruppe beschriebenen Bedingungen. Im Falle des Benzhydrylrestes kann man in Anwesenheit von Anisol arbeiten.

- wenn es sich um eine Methoxymethylgruppe handelt: Durch Behandeln in verdünntem saurem Medium.

- wenn es sich um eine p-Nitrobenzylgruppe handelt: Durch Reduktion (insbesondere mit Zink in Essigsäure oder Hydrogenolyse).

Es ist auch möglich, die Verbindung der allgemeinen Formel



herzustellen

[[worin R_{15} und n wie vorstehend definiert sind]]

221272

-30-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

wobei, falls $n = 0$ die Verbindung in der 2- oder 3-Bicyclooctenform vorliegt und,
falls $n = 1$ die Verbindung in der 2-Bicyclooctenform vorliegt,

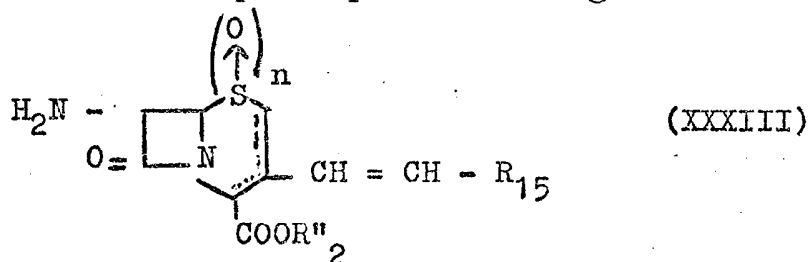
der Substituent an dem Kohlenstoffatom in der 3-Stellung des Bicyclooctans die E- oder Z-Stereoisomerie einnimmt, und R''_1 darstellt:

a₁) einen Rest der allgemeinen Formel II, [worin R_6 wie vorstehend unter a) definiert ist oder ein Wasserstoffatom darstellt], oder

b₁) einen Azidoacetyl-, Cyanoacetylrest oder einen Rest der allgemeinen Formel (VI), worin Ar Phenyl substituiert [durch Trifluormethyl-, Cyano- oder Nitroreste, von denen mindestens einer sich in meta- oder para-Stellung befindet] ist oder einen Rest der allgemeinen Formel (VIII) [wo-rin Ar wie vorstehend definiert ist und B Amino, Azido, Cyano oder Carbamoyl bedeutet] oder einen 2-(3-Sydnon)-alkanoylrest (dessen Alkanoylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält) oder einen Rest der allgemeinen Formel (XXII) darstellt

und R''_2 die R_2 oder R^0_2 entsprechenden Definitionen einnimmt, wobei man in folgender Weise arbeitet:

Man stellt ein 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel



her [worin R''_2 , R_{15} und n wie vorstehend definiert sind und die Stellung der Doppelbindung sowie die Konfiguration des Substituenten in 3-Stellung wie für die Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV) definiert sind] durch Eliminieren des Restes R'_1 oder gegebenenfalls gleichzeitiges Eliminieren der Reste R'_1 und R'_2 einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV) [worin R'_1 wie R_1 vorstehend unter a) mit der Ausnahme eines Restes der allgemeinen Formel (II) definiert ist oder einen 5-Amino-adipoylrest bedeutet, dessen Amin- und Säurefunktionen geschützt sind, oder Reste der allgemeinen Formel (VI) oder (VII) wie für R_1 unter b) definiert und R'_2 die entsprechenden Definitionen aufweist].

Die Eliminierung der Schutzgruppe R'_1 erfolgt nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode zur Freisetzung einer Aminfunktion, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen.

Als Beispiele können folgende Methoden genannt werden:

- wenn R'_1 Trityl, Benzhydryl, Trichloacetyl, Chloracetyl, *t*-Butoxycarbonyl, Trichloräthoxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, *p*-Methoxybenzyloxycarbonyl und *p*-Nitrobenzyloxycarbonyl darstellt: Nach den vorstehend für die Freisetzung des Aminrestes aus der Verbindung der Formel (XXIV) beschriebenen Methoden,

- wenn R'_1 Formyl, 2-Chlor-1,1-dimethyläthoxycarbonyl, 2-Cyano-1,1-dimethyläthoxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, Diphenylmethoxycarbonyl, 2-(4-Biphenyl)-isopropylloxycarbonyl, Vinylloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, 8-Chinolyloxycarbonyl, *o*-Nitrophenylthio, *p*-Nitrophenylthio

221272

-32-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

darstellt und, wenn R'_1 NH- ersetzt ist durch Dimethylamino-methylenimino, 3,4-Dimethoxybenzylidenimino oder 4-Nitrobenzylidenimino: Durch Hydrolyse in saurem Milieu,

- wenn R'_1 2,2,2-Trichloräthyl oder 2,2,2-Trichlor-1,1-dimethyläthoxycarbonyl darstellt: Durch Behandeln mit Zink in Essigsäure,

- wenn R'_1 Acetyl, Benzoyl, Phenylacetyl, Phenoxyacetyl oder geschütztes 5-Amino adipoyl bedeutet: Nach der in der BE-PS 758 800 beschriebenen Methode,

- wenn R'_1 Trimethylsilyläthoxycarbonyl darstellt: Nach der Methode beschrieben von H. Gerlach, Helv. Chim. Acta 60, (8), 3039 (1977),

- wenn R'_1 p-Nitrobenzyloxycarbonyl darstellt: Durch Hydrogenolyse in Anwesenheit von Palladium.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXII) werden schließlich hergestellt durch Einwirken einer Säure, dargestellt durch die allgemeine Formel

R''_1 OH

(XXXIV)

worin R''_1 wie vorstehend definiert ist oder durch Einwirken eines reaktiven Verivats dieser Säure auf 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel (XXXIII) oder gegebenenfalls auf ein Gemisch der Isomeren dieser Verbindung, worauf gegebenenfalls die Reduktion des erhaltenen Oxids folgt und anschließend gegebenenfalls die Eliminierung von Schutzgruppen.

221272

-33-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man arbeitet in einer Analogie zur Methode, die vorstehend beschrieben wurde zur Erzielung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII) ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) und (XV) oder nach den in der US-PS 4 065 620 beschriebenen Methoden.

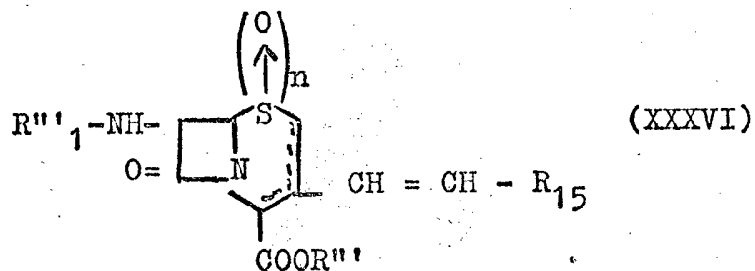
Gegebenenfalls können die Reduktion des Oxids sowie die Eliminierung von Schutzgruppen von der Aminfunktion und der sauren Funktion unter den Bedingungen durchgeführt werden, die beschrieben wurden zur Erzielung der Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV).

I. Die 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel (XX), worin R keinen Substituenten der allgemeinen Formel (XXI) c) enthält, können hergestellt werden durch Einwirken eines Thiols der allgemeinen Formel

R-SH

(XXXV)

(oder eines seiner Alkali- oder Erdalkalimetallsalze,) worin R, das wie vorstehend unter α oder in β mit der Ausnahme des Gehalts eines Substituenten der allgemeinen Formel (XXI) c) definiert ist, gegebenenfalls geschützt ist, auf ein Cephalosporin-derivat (oder ein Gemisch der Isomeren) der allgemeinen Formel



221272

-34-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

[worin n und R_{15} wie vorstehend definiert sind, R''_1 wie R''_1 definiert ist oder die vorstehend wie für R_1 unter b) angegebenen Definitionen aufweist und R''_2 die Definition entsprechend R''_2 oder R_2 hat], worauf man das erhaltene Sulfoxid (wenn $n = 1$) reduziert und anschließend gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) erhalten, worin R einen Formyl- oder Acylalkylrest enthält, so setzt man ein Thiol der allgemeinen Formel (XXXV), worin R geschützt ist im Acetalzustand (wie für die allgemeine Formel XXI) a) und (XXI) b) definiert), ein.

Es versteht sich, daß, wenn der Rest R der Verbindung der allgemeinen Formel (XXXV) dazu geeignet ist, in die Reaktion einzugreifen, es bevorzugt ist, diese Gruppe zu schützen, nach jeder an sich bekannten bzw. üblichen Methode, die den Rest des Moleküls nicht verändert.

Wenn es sich um eine Amino- oder Alkylaminogruppe handelt, so erfolgt der Schutz mit einem Rest wie dem vorstehend definierten R_6 .

Wenn es sich um eine Carboxylgruppe handelt, so erfolgt der Schutz mit Methoxymethyl-, t-Butyl-, Benzhydryl-, p-Nitrobenzyl- oder p-Methoxybenzylrest.

Wenn es sich um Hydroxygruppen handelt, so erfolgt der Schutz mit Trityl-, Tetrahydropyranyl-, 2-Methoxy-2-propylresten oder, falls es sich um 2,3-Dihydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxy-2-propylreste handelt, im Zustand des cyclischen Acetals in der Form von 2,2-Dimethyl-4-dioxolanyl-methyl-

oder 2,2-Dimethyl-5-dioxanylresten.

Es versteht sich übrigens, daß, wenn der Rest R der Verbindung der allgemeinen Formel (XXXV) einen Hydroxy-, Sulfo-, Sulfinyl- oder Sulfonylrest trägt, es bevorzugt ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXXVI) einzusetzen, worin $n = 0$.

Es versteht sich auch, daß, wenn in der allgemeinen Formel (XXXVI) der Rest R''_1 einen Rest der allgemeinen Formel (II) darstellt, worin R_5 ein Wasserstoffatom ist, es bevorzugt ist, das Oxim unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen zu schützen.

Die Reaktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (XXXV) und (XXXVI) erfolgt im allgemeinen in Anwesenheit einer Base, wie eines Pyridins oder einer organischen tertiären Base der allgemeinen Formel (XXXI). Man verwendet beispielsweise Diisopropyläthylamin oder Diäthylphenylamin.

Wenn man ein Thiolsalz der allgemeinen Formel (XXXV) verwendet, so ist es nicht notwendig, in Anwesenheit einer organischen Base, wie vorstehend definiert, zu arbeiten.

Man arbeitet vorteilhaft in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Acetonitril oder einem Gemisch der vorstehenden Lösungsmittel.

Es ist auch möglich, in Anwesenheit von Alkalibicarbonaten in einem Lösungsmittel, wie vorstehend definiert, zu arbeiten, gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser. Man arbeitet bei einer Temperatur von -20°C bis zur Rückflusstemperatur des

221272

-36-

8.11.1980

AP G 07 D/221 272

(57 425/18)

Reaktionsgemisches, wobei die gewählte Temperatur mit dem verwendeten Thiol variieren kann. In gleicher Weise kann, je nach dem verwendeten Thiol, die Reaktionszeit von 5 Minuten bis 48 Stunden variieren.

Gegebenenfalls arbeitet man ohne Stickstoff.

Vorzugsweise setzt man, wenn man ein 3-Bicycloocten der allgemeinen Formel (XXXVI), worin R''_1 einen Rest der allgemeinen Formel (II) darstellt, ein derartiges Produkt ein, in dem R''_2 von Wasserstoff unterschiedlich ist.

Die Reduktion des Oxids und die Eliminierung der Schutzgruppen des Amins, der Säure oder des Oxims erfolgen nach den vorstehend beschriebenen Methoden.

Die Abspaltung der Schutzgruppen von den Hydroxygruppen erfolgt unter den vorstehend für die Schutzgruppen des Oxims beschriebenen Bedingungen, d. h.:

- durch Acidolyse, beispielsweise mit Trifluoressigsäure, wäßriger oder nicht-wäßriger Ameisensäure oder p-Toluolsulfonsäure, wenn es sich um den Trityl-, Tetrahydropyranyl-, 2,2-Dimethyl-4-dioxolanyl-methyl- oder 2,2-Dimethyl-5-dioxanylrest handelt. Wenn man wäßrige oder nicht-wäßrige Ameisensäure verwendet, so kann die Freisetzung der als cyclisches Acetal geschützten Hydroxylgruppen zumindest teilweise zu entsprechenden Ameisensäuremono- oder -diestern führen, die gegebenenfalls chromatographisch getrennt werden.

- nach der in der BE-PS 875 379 beschriebenen Methode, wenn es sich um den 2-Methoxy-2-propylrest handelt.

221272

-37-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Die Entfernung der Gruppen der allgemeinen Formel (XXI) a) oder (XXI) b) (wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX), worin R einen Formyl- oder Acylalkylrest darstellt, erhalten will) erfolgt

- in Anwesenheit einer Sulfonsäure (beispielsweise Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure) in einem organischen Lösungsmittel (beispielsweise Acetonitril oder Aceton), gegebenenfalls in Anwesenheit von Wasser oder gegebenenfalls in Anwesenheit eines acetalisierbaren Reagens, wie Aceton, Glyoxylsäure, Benzaldehyd- oder Brenztraubensäure bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches,

oder, falls R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest ist, durch Einwirken von wäßriger Ameisensäure (die vorzugsweise weniger als 10 % Wasser enthält) entweder in Anwesenheit oder in Abwesenheit von Siliciumdioxid oder durch Umacetalisierung in Anwesenheit eines acetalisierbaren Reagens, wie vorstehend definiert.

Die Thiole der allgemeinen Formel (XXXV), die in Form ihres Tautomeren eingesetzt werden, können hergestellt werden durch Anwendung einer der folgenden Methoden, je nach der Bedeutung des Restes R:

- wenn R ein 3-Pyridyl-rest ist: nach der Methode, beschrieben von H.M. Wuest und E.H. Sakal, J. Am. Chem. Soc. 73, 1210 (1951)

- wenn R ein 2-Oxid-3-pyridyl-rest ist: Nach der Methode, beschrieben von B. Blank et al., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),

221272

-38-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

- wenn R ein 1-Oxid-4-pyridyl-rest ist: Nach der Methode, beschrieben von R.A.Y. Jones et al., J. Chem. Soc. 2937 (1960),
- wenn R ein 3-Pyridazinylrest, substituiert durch Alkyl oder Methoxy und gegebenenfalls N-oxydiert ist: Nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 787 635,
- wenn R ein 3-Pyridazinylrest, substituiert durch Amino und gegebenenfalls N-oxydiert: Nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 579 291,
- wenn R ein 3-Pyridazinyl-rest, substituiert durch Acylamino und gegebenenfalls N-oxydiert ist: Durch Anwendung der Methode, beschrieben von M. Kumagai und M. Bando, Nippon Kagaku, Zasshi, 84, 995 (1963) und von T. Horie und T. Ueda, Chem. Pharm. Bull. 11, 114 (1963)
- wenn R ein Tetrazolo [4,5-b] pyridazin-6-yl-rest ist: Nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 804 251,
- wenn R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, ist, substituiert in 4-Stellung oder ein 2-Alkyloxy-carbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen Rest R $\left\{ \begin{array}{l} \text{ausgewählt aus:} \\ \end{array} \right.$
 - a) einem Allylrest, Alkylrest (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls selbst substituiert durch einen Alkyloxy-, Alkylthio-, Phenyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Acyl-, Alkyloxy-carbonyl- oder 2-Thiazolidinylrest),

221272

-39-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

- b) einem 2,3-Dihydroxypropyl- oder 1,3-Dihydroxy-2-propylrest (gegebenenfalls geschützt in Form des cyclischen Acetals)
- c) einem Alkylrest [mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, selbst substituiert durch Hydroxy, Carbamoyloxy, Dialkylamino, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonylamino, Sulfamoylamino, Acylamino (gegebenenfalls substituiert), Alkyloxy-carbonylamino, Ureido, Alkylureido, Dialkylureido],
- d) einem Rest der allgemeinen Formel (XXI) a) oder (XXI) b)
- e) einem Hydroxyiminoalkyl- oder Alkyloxyiminoalkylrest: wobei man ein Alkyloxalat auf ein Thiosemicarbazid der allgemeinen Formel



(worin R R^k wie vorstehend definiert ist) in Anwesenheit eines Alkalialkoholats beispielsweise Natriumäthylat oder -methylat, oder Kalium-t-butylat, durch Anwendung der Methode, beschrieben von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France (1970) 1590.

Es ist nicht absolut notwendig, das erhaltene Produkt zu reinigen, (noch die geschützten Reste freizusetzen) um es für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XX) einzusetzen.

Das Thiosemicarbazid der allgemeinen Formel (XXXV) a) kann hergestellt werden nach einer der Methoden, beschrieben von K.A. Jensen et al., Acta Chem. Scand. 22, 1 (1968) oder durch Anwendung der Methode, beschrieben von Y. Kazarov und J.Y.

221272

-40-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Potovskii, Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966) wobei sich es versteht, daß, wenn R einen Aminorest enthält, letzterer geschützt ist.

Der Schutz des Aminorestes und die Entfernung der Schutzgruppen erfolgt nach üblichen Methoden, die den Rest des Moleküls nicht beeinträchtigen. Man verwendet insbesondere die t-Butoxycarbonylgruppe, die durch saure Hydrolyse eliminiert wird.

- Wenn R ein 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen Alkyl-, Allyl- oder Alkyloxyalkylrest, durch einen Alkylrest (1 bis 4 Kohlenstoffatome), der selbst substituiert ist wie vorstehend unter a) definiert (mit Ausnahme eines 2-Thiazolidinyl-rests), ist, durch einen Rest, wie vorstehend unter c) definiert, oder durch einen Alkyloxyiminoalkylrest: durch Anwendung einer der Methoden, beschrieben von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970):

- wenn R ein 1,3,4-Triazol-5-yl-rest substituiert in 1-Stellung durch 2-Thiazolidinyl-alkyl oder Hydroxyiminoalkyl ist:

durch Einwirken von Cysteamin oder Hydroxylamin auf ein 1-Dialkyloxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazol, das erhalten werden kann nach der Methode, beschrieben von M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955), ausgehend von einem 4-Dialkyloxyalkylthiosemicarbazid.

- wenn R ein 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, substituiert in 1-Stellung durch 2,3-Dihydroxypropyl oder 1,3-Dihydroxy-2-propyl (die gegebenenfalls in Form des cyclischen Acetals

geschützt sind) ist oder einen Rest der allgemeinen Formel (XXI) a) oder (XXI) b) darstellt:

durch Anwendung der Methode, beschrieben von M. Kanaoka J.Pharm. Soc. Japan 75, 1149 (1955).

- wenn R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in 4-Stellung oder ein 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest oder 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung substituiert sind, durch Acyloxyalkyl (gegebenenfalls substituiert): Durch Acylierung von 5,6-Dioxo-4-hydroxyalkyl-3-mercapto-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin, 2-Alkyloxy-carbonyl-1-hydroxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazol bzw. 1-Hydroxyalkyl-5-mercapto-1,3,4-triazol, von denen der Mercapto-rest vorher geschützt wurde (beispielsweise gemäß C.G. Kruse et al., Tet. Lett. 1725 (1976), nach jeglicher bekannten bzw. üblichen Methode zur Acylierung eines Alkohols, ohne den Rest des Moleküls zu beeinträchtigen und anschließende Freisetzung der Mercaptogruppe in saurem Milieu.

- wenn R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in 4-Stellung oder ein 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung substituiert sind, durch Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl ist:

Durch Freisetzen der Aminfunktion der entsprechenden Verbindung, gegebenenfalls geschützt durch eine t.-Butoxycarbonylgruppe.

- wenn R ein 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, ein 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 1,3,4-Triazol-5-yl-rest, in der 1-Stellung durch Sulfaminoalkyl substituiert sind:

221272

-42-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Ausgehend von einer entsprechenden Verbindung, substituiert durch einen t-Butoxycarbonylaminoalkylrest, in Analogie zu der Methode, beschrieben in der BE-PS 847 237.

- wenn R ein 1,4-Dialkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl- oder ein Alkyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest ist:

Nach der in der BE-PS 830 455 beschriebenen Methode.

- wenn R ein 2-Alkyl-5,6-dioxo-1,2,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl oder ein 1-Alkyl-3-alkyloxycarbonyl-1,2,4-triazol-5-yl-rest ist:

Nach der Methode, beschrieben von M. Pesson und M. Antoine, C.R. Acad. Sci., Ser C., 267 25, 1726 (1968).

- wenn R ein 1,2,3-Triazol-5-yl-rest ist:

Nach der Methode, beschrieben in der FR-Patentanmeldung 2 215 942.

- wenn R ein 1,3,4-Triazol-5-yl-rest ist:

Nach der Methode, beschrieben von M. Kanaoka, J. Pharm. Soc. Jap. 75, 1149 (1955).

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, gegebenenfalls substituiert durch Alkyl, Alkyloxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Acylamino ist:

Nach den Methoden, beschrieben in der BE-PS 830 821.

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch Hydroxy, Alkyl, Aminoalkyl, Alkylaminoalkyl oder Dialkylaminoalkyl:

Nach der Methode, beschrieben in der DE-OS 24 46 254.

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Carboxyalakylrest ist:

Durch Anwendung der Methode, beschrieben in der DE-OS 19 53 861.

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Trifluormethylrest:

Nach der Methode, beschrieben in der DE-OS 21 62 575.

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Carboxyrest ist:

Nach der Methode, beschrieben in der JA-Patentanmeldung 77 48 666.

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Acylaminoalkylrest ist:

Nach der Methode, beschrieben in JA-Patentanmeldung 76 80 857.

- wenn R ein 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Hydroxalkylthioest ist:

Durch Anwendung der Methode, beschrieben von J. Nannini, *Arz. Forsch.* 27 (2), 343 (1977).

- wenn R ein 1,2,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch Alkyl oder Alkyloxy ist:

Nach der Methode, beschrieben in der DE-OS 28 06 226 oder gemäß *Chem. Ber.* 90, 184 (1957).

- wenn R ein 1,3,4-oxadiazol-5-yl-rest ist, wie in der Definition der allgemeinen Formel (XX) unter 8 a) beschrieben:

Durch Anwendung der Methode, beschrieben durch E. Hoggarth, *J. Chem. Soc.* 4811 (1952).

221272

-44-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

- wenn R ein 2-Oxazolyl- oder 4-Alkyl-2-oxazolyl-rest ist:
Anwendung der vorstehend beschriebenen Methode von C.

Bradsher, J. Org. Chem. 32, 2079 (1967),

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, gegebenenfalls substituiert
in 1-Stellung durch Alkyl, Hydroxyalkyl oder Phenyl ist:
Nach den Methoden, wie in der BE-PS 830 821 beschrieben.

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung
durch Alkyloxyalkyl ist:

Durch Addition von Natriumazid an ein Isothiocyanatoalkyloxy-
alkyl, wobei man in einem organischen Lösungsmittel arbeitet,
wie Äthanol, bei Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Das Isothiocyanatoalkyl-oxyalkyl kann erhalten werden durch
Anwendung der Methode, beschrieben von E. Schmidt et al.,
Chem. Ber. 73 286 (1940).

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung
durch einen Carboxyalkylrest ist:

Nach der Methode der BE-PS 858 112.

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung
durch einen Sulfoalkylrest ist:

Nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 856 498 oder von
D.A. Berges et al., J. Het. Chem. 15, 981 (1978).

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in der 1-Stellung
durch einen Amino-, Alkylamino-, Dialkylaminoalkylrest ist:

Durch Anwendung der Methode beschrieben in der DE-OS
27 38 711.

221272

-45-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen Sulfamoylalkyl-, Sulfamoylaminoalkyl- oder Sulfaminoalkylrest ist:

Nach der Methode, beschrieben in der BE-PS 856 636.

Wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert durch einen Aclamino-alkyl-rest oder einen 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch Hydroxy ist:

Nach der Methode, beschrieben in der US-PS 4 117 123.

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen Ureidoalkyl-, Alkylureidoalkyl- oder Dialkylureidoalkylrest ist:

Ausgehend von einer entsprechenden Verbindung, substituiert durch Aminoalkyl (deren Mercaptoest vorher geschützt wurde) durch eine Behandlung mit einem Alkaliisothiocyanat, mit einem Alkylisocyanat oder mit einem Dialkylcarbamylochlorid und anschließender Freisetzung der Mercaptoest unter den Bedingungen der BE-PS 847 237.

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen Carboxyalkylaminoalkylrest ist:

Nach der Methode, beschrieben in der DE-OS 27 15 597.

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen 2,3-Dihydroxy-propyl-rest ist:

Nach der Methode, beschrieben in der US-PS 4 064 242.

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen 1,3-Dihydroxy-2-propyl-rest ist:

Durch Addition von Natriumazid an ein 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-5-yl-isothiocyanat (gefolgt gegebenenfalls von der

221272

-46-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Freisetzung der Hydroxygruppen).

- wenn R ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in 1-Stellung durch einen Rest der allgemeinen Formel (XXI) a) wie in der Definition der allgemeinen Formel (XX) unter 9 e beschrieben oder der allgemeinen Formel (XXI) b) oder ein Rest wie vorstehend unter 9 c für die allgemeine Formel (XX) beschrieben, ist, durch Einwirken von Natriumazid auf das entsprechende Isothiocyanat in Analogie zu der Methode, beschrieben von R.E. Orth, J. Pharm. Sci., 52 (9), 909 (1963), wobei es sich versteht, daß, falls R einen Hydroxy- oder Hydroxyiminoalkylrest enthält, der Alkohol oder das Oxim gegebenenfalls geschützt wird, beispielsweise durch eine Tetrahydropyranylgruppe.

II.

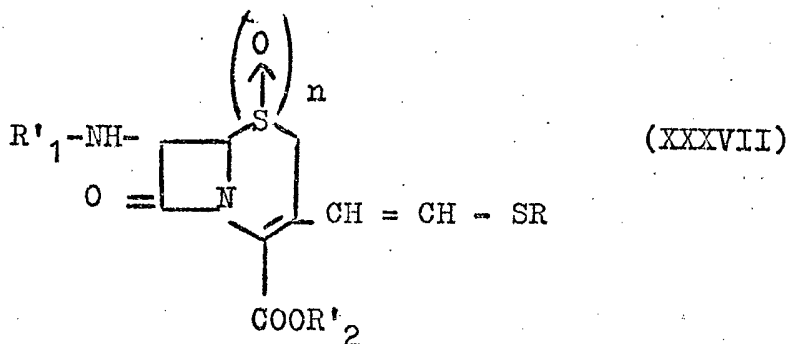
Die 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel (XX), worin R keinen Substituenten der allgemeinen Formel (XXI) c) enthält, können auch in folgender Weise hergestellt werden:

Man läßt ein Thiol der allgemeinen Formel (XXXV) (oder eines seiner Alkali- oder Erdalkalimetallsalze) auf eine Verbindung oder ein Gemisch aus Isomeren der Verbindung der allgemeinen Formel (XXIV) [wie für die Herstellung des 7-Amino-cephalosporins der allgemeinen Formel (XXXIII) beschrieben], einwirken und reduziert anschließend gegebenenfalls das erhaltene Sulfoxid (wenn $n = 1$) und entfernt gegebenenfalls die Schutzgruppen von R zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel.

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)



worin n wie vorstehend definiert ist, R'_1 und R'_2 wie vorstehend für die Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (XXXIII) beschrieben sind und R die entsprechenden Definitionen einnimmt.

Die Reaktion erfolgt unter den vorstehend für die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XX) ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXXVI) und einem Thiol der allgemeinen Formel (XXXV) beschriebenen Bedingungen.

Es versteht sich, daß der Rest R des Thiols gegebenenfalls, wie vorstehend beschrieben, geschützt ist und daß die Entfernung der Schutzgruppen unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen durchgeführt werden kann. Vorzugsweise jedoch behält man die Schutzgruppen bis zur Erzielung der Verbindung der allgemeinen Formel (XX).

Man stellt eine Verbindung der allgemeinen Formel

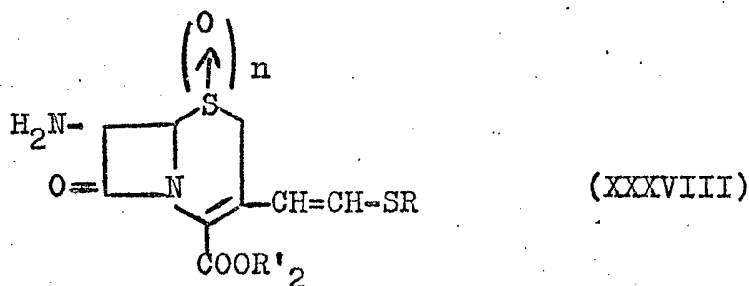
221272

-48-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)



her, worin R, R'₂ und n wie vorstehend definiert sind, durch Entfernung des Restes R'₁ von einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXXVII) wie vorstehend definiert oder gegebenenfalls gleichzeitiges Entfernen der Schutzgruppen R'₁ und R'₂ von dieser Verbindung.

Man arbeitet vorteilhaft unter den vorstehend für die Herstellung dieser allgemeinen Formel (XXXIII) beschriebenen Bedingungen.

Man stellt dann das 3-Thiovinyl-cephalosporin der allgemeinen Formel (XX) her, worin R, R'^o₁ und R'^o₂ wie vorstehend definiert sind, durch Acylierung eines 7-Amino-cephalosporins der allgemeinen Formel (XXXVIII) mittels einer Säure, dargestellt durch die allgemeine Formel



[worin R'^o₁ wie vorstehend definiert ist, gegebenenfalls geschützt ist, wenn es Reste trägt, die in die Reaktion eingreifen können] oder eines reaktiven Derivats unter den vorstehend für die Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (XII) beschriebenen Bedingungen und reduziert anschließend das erhaltene Oxid (wenn n = 1) und entfernt die Schutzgruppen.

221272

-49-

8.11.1980

AP. C 07 D/221 272

(57 425/18)

Es versteht sich, daß

- die Amino- oder Alkylaminoreste, die in bestimmten Resten vorliegen, geschützt sein müssen und

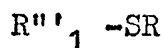
- daß Carboxyhydroxy-, Formyl- oder Acylalkylreste, die in den Resten R enthalten sind, geschützt sein können.

Der Schutz und die Entfernung der Schutzgruppen sowie die Reduktion des Oxids erfolgen unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

Es versteht sich auch, daß, wenn R einen Hydroxy-, Sulfo-, Sulfinyl- oder Sulfonylsubstituenten enthält, es bevorzugt ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXXVIII) einzusetzen, worin $n=0$ ist.

III.

Die 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel (XX), worin R keinen Substituenten der allgemeinen Formel (XXI) c) enthält, können auch erhalten werden durch Einwirken eines Thioesters der allgemeinen Formel



(XL)

worin R''_1 wie vorstehend definiert ist und R wie vorstehend definiert ist [wobei es sich versteht, daß, wenn R einen Amino- oder Alkylaminosubstituenten enthält, dieser geschützt ist; wenn der einen Hydroxy- oder Carboxylsubstituenten enthält, dieser frei oder geschützt ist und, wenn er einen Formyl- oder Acylalkylrest enthält, dieser geschützt ist im Zustand des Acetals der allgemeinen Formel (XXI) a) oder (XXI) b)],

221272

-50-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

auf ein 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel (XXXIII), gefolgt von einer Reduktion des erhaltenen Sulfoxids, wenn $n = 1$ und gegebenenfalls Eliminierung der Schutzgruppen.

Es versteht sich auch, daß die Reste R''_1 , die eine Gruppe enthalten, die in die Reaktion eingreifen kann, vorher geschützt werden. Dies gilt auch für das Oxim, wenn R''_1 einen Rest der allgemeinen Formel (II) darstellt, worin R_5 ein Wasserstoffatom ist.

In gleicher Weise ist es für die Vorstehend beschriebenen Verfahren bevorzugt, wenn R einen Hydroxy-, Sulfo-, Sulfinyl- oder Sulfonylrest enthält, eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXXIII) einzusetzen, worin $n=0$.

Der Schutz und die Entfernung von Schutzgruppen erfolgt unter den vorstehend angegebenen Bedingungen.

Die Reaktion des Thiolesters mit dem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel (XXXIII) erfolgt im allgemeinen in Anwesenheit eines Säureakzeptors, wie einer Base, insbesondere in Anwesenheit eines Pyridins oder einer organischen tertiären Base der allgemeinen Formel (XXXI), insbesondere Triäthylamin, NN-Diisopropyl-N-äthylamin, Diäthylphenylamin oder N-Methylmorpholin.

Vorteilhaft erfolgt die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel, wie einem Amid (beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid), einem Äther (beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan), einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Chloroform, Methylenchlorid) einem Keton (beispielsweise Aceton) oder einem Nitril (beispielsweise Acetonitril) oder

221272

-51-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

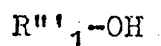
(57 425/18)

auch in einem Gemisch dieser Lösungsmittel. Es ist auch möglich, in Anwesenheit eines Alkalibicarbonats in einem der vorstehend beschriebenen Lösungsmittel, jedoch in Anwesenheit von Wasser zu arbeiten.

Man arbeitet bei einer Temperatur von -20°C bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches. Die Reaktion erfolgt gegebenenfalls unter Stickstoff.

Die Reduktion des S-/xids erfolgt unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

Die Thiolester der allgemeinen Formel (XL) können hergestellt werden durch Einwirken einer Säure oder eines reaktiven Derivats einer Säure der allgemeinen Formel



(XXXIX) a)

auf ein Thiol der allgemeinen Formel (XXXV) (oder ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz dieses Thiols) gegebenenfalls gefolgt von der Entfernung von Schutzgruppen.

In der allgemeinen Formel (XXXIX) a) stellt R''_1 einen Rest der allgemeinen Formel (II) dar, worin R_5 sich von Wasserstoff unterscheidet oder ist auch wie R_1 unter b) definiert.

Es versteht sich, daß die Amino- oder Alkylaminosubstituenten von R''_1 oder R geschützt sind, und daß die Hydroxy- oder Carboxylsubstituenten frei oder geschützt sind.

Es versteht sich auch, daß der Rest R in der Form des Acetals geschützt ist, wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) herstellen will, in der R einen Formylrest bedeutet.

221272

-52-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man arbeitet unter den vorstehend für die Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII) ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIV) und einem reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel XVI beschriebenen Bedingungen. Will man eine Verbindung erhalten, in der R einen Carboxyl- oder Sulfoest bedeutet, so ist es bevorzugt, ein reaktives Derivat der Säure R''_1OH auf das entsprechende Thiol einwirken zu lassen.

Will man einen Thiolester herstellen, in dem R''_1 ein Rest der allgemeinen Formel (II) wie vorstehend für R^O_1 definiert ist, so kann man die t-Butoxycarbonylschutzgruppe des Amino-thiazols entfernen durch Behandeln in saurem wasserfreiem Milieu. In diesem Fall erhält man die Verbindung entweder im Zustand des Salzes oder im Zustand des Solvats mit der verwendeten Säure. Vorzugsweise verwendet man Trifluoressigsäure und arbeitet bei 0 bis 20 °C. Man kann die Tritylschutzgruppe des Oxims durch Acidolyse entfernen, beispielsweise mit wasserfreier Trifluoressigsäure.

Gegebenenfalls bewirkt man die Entfernung der Tritylschutzgruppe von einem Hydroxy- oder Thiolestersubstituenten unter den vorstehend für die Freisetzung des Oxims beschriebenen Bedingungen.

Es ist vorteilhaft, die Schutzgruppen nur nach der Reaktion des Thiolesters mit dem 7-Amino-cephalosporin zu entfernen.

IV.

Die 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel (XX), worin R^O_1 ein Rest der allgemeinen Formel (II) wie vorstehend definiert ist, ausgenommen, daß R_5 einen Vinylrest darstellt

221272

-53-

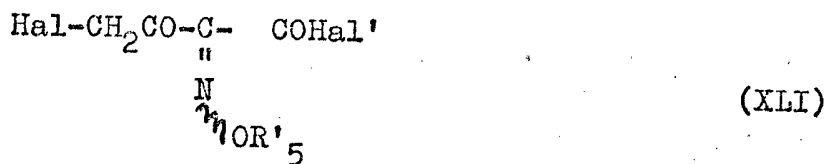
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

und R keinen Substituenten der allgemeinen Formel (XXVII) c) enthält, können erhalten werden durch folgende Arbeitsweisen:

1.) a) Man läßt ein Säurehalogenid der allgemeinen Formel



worin Hal und Hal' Chlor- oder Bromatome sind und R'₅ ein Alkyl- oder Cyanomethylrest ist, auf ein 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel (XXXVIII) einwirken und reduziert anschließend gegebenenfalls das erhaltene Sulfoxid (wenn n = 1) und entfernt die Schutzgruppen.

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem wäßrig-organischen Lösungsmittelmilieu, beispielsweise Wasser-Äther (Tetrahydrofuran, Dioxan), Wasser-Keton (Aceton) oder Wasser-chloriertes Lösungsmittel (Chloroform, Methylenchlorid) in Anwesenheit eines alkalischen Kondensationsmittels, wie eines Alkalibicarbonats (beispielsweise Natriumbicarbonat) bei einer Temperatur von -40 bis +40 °C.

Es ist auch möglich, in Analogie zu der in der FR-Patent-anmeldung 2 399 418 beschriebenen Methode zu arbeiten.

Es versteht sich, daß, wenn der Rest R des 7-Amino-cephalosporins einen Amino- oder Alkylaminorest enthält, dieser geschützt ist und wenn der Rest R einen Hydroxy-, Carboxy-, Formyl- oder Acylalkylrest enthält, letzterer frei oder geschützt ist.

221272

-54-

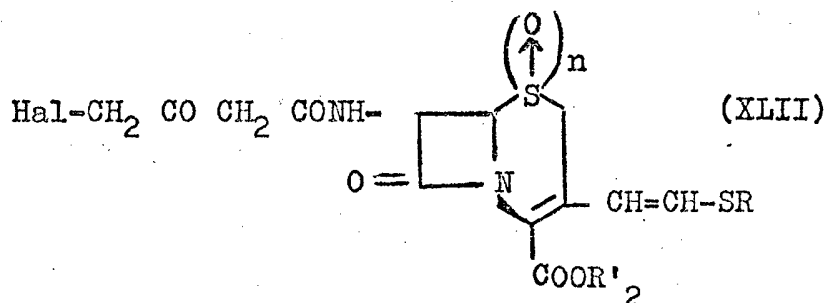
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Der Schutz und die Entfernung von Schutzgruppen erfolgen unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

b) oder nitrosiert man eine Verbindung der allgemeinen Formel



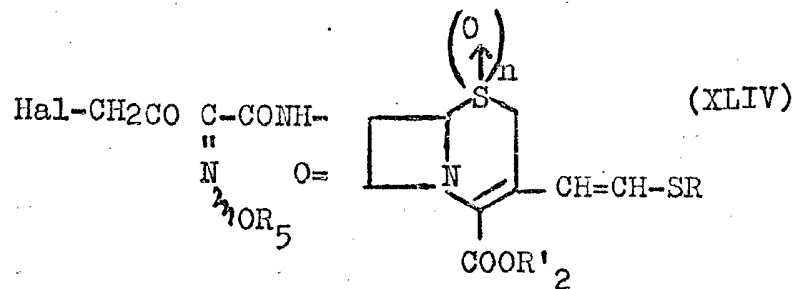
worin R, R'₂, Hal und n wie vorstehend definiert sind, in Analogie zu der Methode, beschrieben in der FR-Patentanmeldung 2 399 418, worauf man gegebenenfalls das Sulfoxid reduziert und die Schutzgruppen entfernt.

Es versteht sich, daß, wenn der Rest R der Verbindung der allgemeinen Formel (XLIII) einen Amino-, Alkylamino- oder Formylrest enthält, dieser geschützt ist und der Rest R einen Hydroxy-, Carboxyl- oder Acylalkylsubstituenten enthält, dieser frei oder geschützt ist.

2.) Man läßt dann einen Thioharnstoff der allgemeinen Formel



worin R'₆ wie R₆ definiert ist mit der Ausnahme von Chloracetyl oder Trichloracetyl oder ein Wasserstoffatom darstellt auf eine Verbindung der allgemeinen Formel



erhalten, wie vorstehend unter a) und b) beschrieben, worin R₅, R, R'₂ und n wie vorstehend definiert unter IV sind und Hal ein Chlor- oder Bromatom darstellt, einwirken, worauf gegebenenfalls die Reduktion des Sulfoxids und die Entfernung von Schutzgruppen erfolgt.

Man arbeitet im allgemeinen in einem wäßrigen, organischen, wäßrigorganischen Milieu, beispielsweise in Lösungsmitteln oder Gemischen von Lösungsmitteln, wie Alkohole (Methanol, Äthanol), Ketone (Aceton), chlorierte Lösungsmittel (Chloroform, Äthylenchlorid), Nitrile (Acetonitril), Amide (Dimethylformamid, Dimethylacetamid), Äther (Tetrahydrofuran, Dioxan), Ester (Äthylacetat) oder Säuren (Essigsäure, Ameisensäure), in Anwesenheit oder Abwesenheit einer Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Carbonate, saure Carbonate von Alkalimetallen, Salze von Carbonsäuren und Alkalimetallen (Natriumformiat, Natriumacetat) oder tertiäre Amine (Triäthylamin, Trimethylamin oder Pyridin), bei einer Temperatur von -30 bis 60 °C.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) erhalten, worin R einen Formylalkyl- oder Acylalkylrest enthält, so kann dieser Rest im Acetalzustand, in Form eines Restes der allgemeinen Formel (XXI) a) oder (XXI) b) wie vorstehend definiert, geschützt sein.

221272

-56-

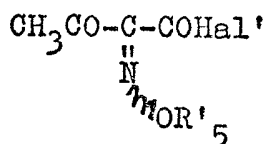
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Die Reduktion des Sulfoxids und die Entfernung von Schutzgruppen erfolgt unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XLI) können erhalten werden durch Halogenierung der Verbindung der allgemeinen Formel



(XLV)

worin R'₅ und Hal' wie vorstehend definiert sind, nach jeder an sich bekannten bzw. üblichen Methode zur Herstellung von Halogenderivaten, die den Rest des Moleküls nicht verändern.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XLI) erhalten, worin Hal ein Bromatom darstellt, läßt man Brom in Anwesenheit eines Katalysators einwirken, entweder eines sauren Katalysators, wie Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, die Sulfonsäuren, (Methansulfonsäure, wasserfreie p-Toluolsulfonsäure oder Benzolsulfonsäure oder in Anwesenheit von Ultraviolettlicht.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XLI) erhalten, worin Hal ein Chloratom ist, so läßt man Chlor in Anwesenheit eines Katalysators, wie vorstehend beschrieben, oder Sulfurylchlorid einwirken.

Die Halogenierung erfolgt in einem organischen Lösungsmittel, wie den chlorierten Lösungsmitteln (beispielsweise Methyl-

221272

-57-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

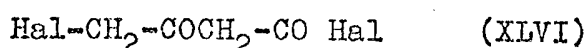
(57 425/18)

chlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dichloräthan oder Trichloräthan oder den Äthern (beispielsweise Äthyläther oder Dioxan) oder in einem Gemisch dieser Lösungsmittel bei einer Temperatur von -40°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XLV) können hergestellt werden, ausgehend von entsprechenden Estern, analog der in der FR-Patentanmeldung 2 414 508 beschriebenen Methode.

Die Ester können selbst hergestellt werden durch Anwendung der von R. Bucourt et al., Tetrahedron 34, 2233 (1978) beschriebenen Methode.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XLII) können hergestellt werden, ausgehend von einem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel (XXXVIII) durch Einwirken einer Verbindung der allgemeinen Formel

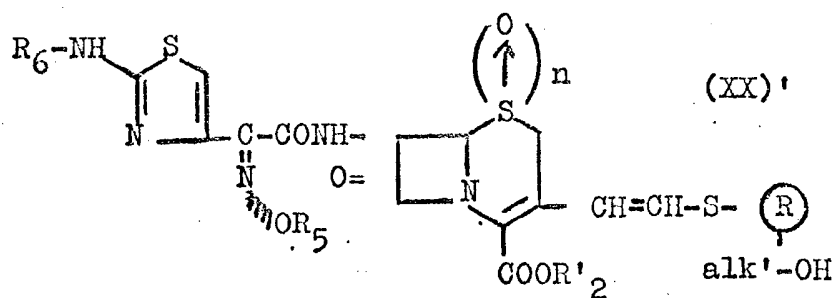


worin Hal wie vorstehend definiert ist (die in situ gebildet werden kann), wobei man unter den vorstehend für die Kondensation einer Verbindung der allgemeinen Formel (XLI) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXXVIII) beschriebenen Bedingungen oder in Analogie nach der in der FR-Patentanmeldung 2 399 418 beschriebenen Methode arbeitet.

V.

Die 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel (XX), worin R einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in 4-Stellung oder einen 1,3,4-Triazol-

5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung, durch einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, der durch eine Carbamoyl- oder Acyloxygruppe (deren Acylteile gegebenenfalls substituiert ist durch einen Amino, Alkylamino-, oder Dialkylaminorest) substituiert sind, darstellt und R°_1 und R°_2 die entsprechenden Bedeutungen aufweisen, bei denen es sich um funktionelle Derivate der Verbindung der allgemeinen Formel (XX) handelt, worin R ein \textcircled{R} -alk'-OH-rest ist, ausgewählt aus 5,6-Dioxo-4-hydroxyalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-, 1-Hydroxyalkyl-1,3,4-triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1-hydroxyalkyl-1,3,4-triazol-5-yl und R°_1 und R°_2 wie vorstehend definiert sind, können hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (XX)!



worin R_5 , R_6 , R'_2 , \textcircled{R} -alk'-OH und n wie vorstehend definiert sind, nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode zur Herstellung eines Esters oder Carbamats, ausgehend von einem Alkohol, ohne den Rest des Moleküls zu beeinträchtigen, worauf gegebenenfalls die Reduktion eines erhaltenen Sulfoxids und die Entfernung von Schutzgruppen folgt.

Die Veresterung erfolgt bei einer Temperatur von -50°C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, insbesondere

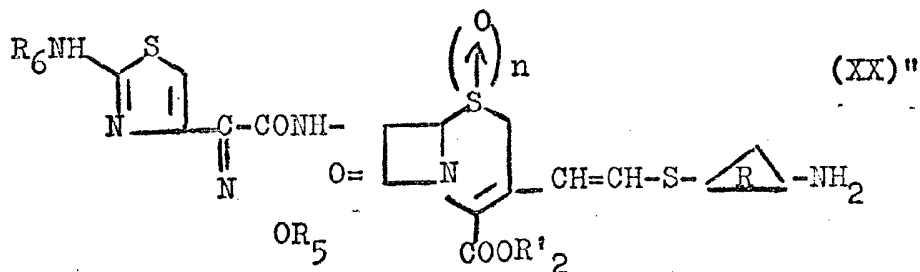
durch Kondensation des Säureanhydrids (oder eines anderen reaktiven Derivats, beispielsweise des Halogenids) in einem organischen inerten Lösungsmittels, wie einem Äther (beispielsweise Tetrahydrofuran), einem chlorierten Lösungsmittel (beispielsweise Methylenchlorid), oder einem Gemisch dieser Lösungsmittel, in Anwesenheit einer stickstoffhaltigen Base, wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin oder eines Trialkylamins (Triäthylamin) oder eines alkalischen Kondensationsmittels (beispielsweise Natriumcarbonat), worauf gegebenenfalls die Reduktion eines erhaltenen S-Oxids und die Entfernung von Schutzgruppen nach den vorstehend beschriebenen Methoden erfolgt.

Die Herstellung des Carbamats erfolgt nach jeder bekannten bzw. üblichen Methode, die den Rest des Moleküls nicht verändert. Man arbeitet insbesondere durch Einwirken von Chlorsulfonyl- oder Trichloracetylisocyanat in einem organischen inerten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran oder Acetonitril, bei einer Temperatur von -80 bis 20 °C und entfernt die Schutzgruppen.

VI.

Die 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel (XX), worin R einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung oder einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung substituiert sind, durch einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, substituiert durch eine Sulfamino-, Alkylsulfonylamino-, Sulfamoylamino-, Acylamino- (deren Acylteil gegebenenfalls substituiert ist durch Hydroxy, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino), Alkyloxycarbonylamino-, Ureido-, Alkylureido- oder Dialkylureido-

gruppe, oder einen 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Acylamino- oder Acylaminoalkylrest darstellt, oder einen 1,3,4-Oxadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Acylaminoalkylrest bedeutet, oder ein 5-Tetrazolyl-rest, substituiert in der 1-Stellung durch einen Alkylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, der substituiert ist durch eine Acylamino-, Sulfamoylamino-, Sulfamino-, Ureido-, Alkylureido- oder Dialkylureidogruppe, darstellt und R°_1 und R°_2 die entsprechenden Definitionen aufweisen, bei denen es sich jeweils um funktionelle Derivate des ihnen entsprechenden Amins handelt, können erhalten werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_5 , R_6 , R'_2 und n wie vorstehend definiert sind, und $-\triangle_R-\text{NH}_2$ einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in der 4-Stellung, einen 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die substituiert sind in der 1-Stellung, durch Aminoalkyl, dessen Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder einen 1,3,4-Thiadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Amino- oder Aminoalkylrest, oder 1,3,4-Oxadiazol-5-yl-rest, substituiert durch einen Aminoalkylrest, oder einen 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Aminoalkylrest, dessen Alkylteil 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, darstellt, nach jeder an sich bekannten Methode zur

221272

-61-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Bildung einer Amid-, Sulfamid-, Carbamat- oder Harnstofffunktion, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen, worauf man gegebenenfalls ein Sulfoxid reduziert und Schutzgruppen abspaltet.

Es versteht sich, daß die Verbindungen, die eine Sulfo-, Sulfonyl- oder Sulfamoylgruppe enthalten, vorzugsweise hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel (XX)", worin $n=0$.

Darüberhinaus ist es, falls man eine Verbindung herstellen will, deren Rest R eine Amino- oder Hydroxygruppe enthält, notwendig, diese Reste in dem verwendeten Reagens zu schützen. In gleicher Weise ist es notwendig, wenn R_5 ein Wasserstoffatom darstellt, das Oxim zu schützen.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) darstellen, worin der Rest R einen Alkylsulfonylamino-, Sulfamoylamino-, Acylamino- (substituiert oder nicht), Alkyloxy-carbonylamino- oder Dialkylureidorest darstellt, so erfolgt die Reaktion vorteilhaft durch Einwirken des Chlorsulfonylderivats, des Säurechlorids, des Chlorformiats bzw. des entsprechenden Dialkylcarbamoylechlorids unter den vorstehend für die Reaktion des Säurechlorids der allgemeinen Formel (XV) mit dem 7-Amino-cephalosporin der allgemeinen Formel (XIV) beschriebenen Bedingungen.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) herstellen, worin der Rest R einen Sulfamino-, Alkylsulfonylamino- oder Acylamino- (substituiert oder nicht) Substituenten enthält, so kann man die Reaktion mittels des entsprechenden Säureanhydrids bewirken, unter den vorstehend

221272

-62-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

für die Reaktion der Verbindung der allgemeinen Formel (XV) in Form des Anhydrids beschriebenen Bedingungen.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) herstellen, worin R einen Acylamino (substituiert oder nicht)-rest enthält, so ist es auch möglich, die entsprechende Säure unter den vorstehend für die Verwendung der Säure der allgemeinen Formel (XV) beschriebenen Arbeitsbedingungen zur Reaktion zu bringen.

Will man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) erhalten, worin R einen Ureido- oder Alkylureidorest darstellt, so läßt man ein Alkaliisocyanat bzw. ein Alkylisocyanat auf die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel (XX)" in wäßrig-organischem oder organischem Milieu (beispielsweise in Tetrahydrofuran) bei einer Temperatur von -20 bis 60 °C einwirken.

Die Reduktion und die Entfernung von Schutzgruppen erfolgen unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen.

VII.

Die 3-Thiovinyl-cephalosporinderivate der allgemeinen Formel (XX) worin R einen 5,6-Dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl-rest, substituiert in 4-Stellung, oder einen 1,3,4-Triazol-5-yl oder 2-Alkyloxycarbonyl-1,3,4-triazol-5-yl-rest, die in 1-Stellung substituiert sind, durch einen 2-Thiazolidinyl-alkylrest, durch eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXI) c) oder durch einen Hydroxyiminoalkyl- oder Alkyloxyiminoalkyl-rest, dessen Iminoalkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, oder einen 5-Tetrazolylrest, substituiert in 1-Stellung durch einen Hydroxyiminoalkyl- oder

221272

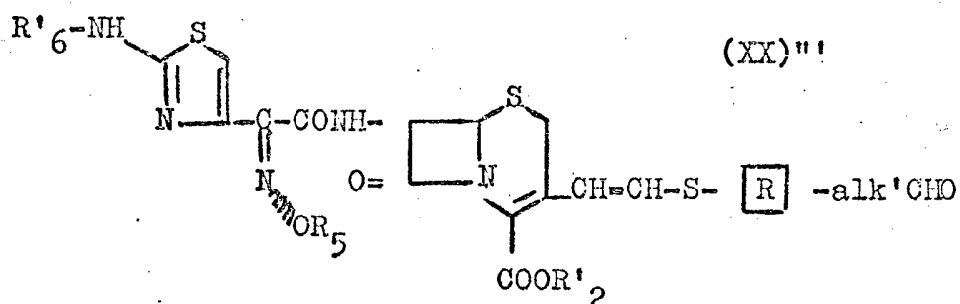
-63-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Alkyloxyiminoalkylrest, dessen Iminoalkylteil 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, bedeutet, und R_1^0 und R_2^0 die entsprechenden Definitionen aufweisen, wobei es sich um Additionsderivate der Verbindung der allgemeinen Formel (XX) handelt, worin R einer der vorstehend genannten Heterocyclen ist, substituiert durch einen Formylalkylrest (oder seine Hydratform), können hergestellt werden, ausgehend von einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_5 und R_2 wie vorstehend definiert sind und R_6 wie R_6 definiert ist oder ein Wasserstoffatom darstellt und

- \boxed{R} -alk'CHO einen 5,6-Dioxo-4-formylalkyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl, 1-Formylalkyl-1,3,4-triazol-5-yl, 2-Alkyloxycarbonyl-1-formylalkyl-, 1,3,4-Triazol-5-yl- oder 1-Formylalkyl-5-tetrazolyl-5-yl-rest darstellt, durch Addition von Cysteamin, einem Alkohol, Hydroxylamin bzw. einem Alkyloxyamin nach den bekannten bzw. üblichen Methoden zur Bildung von Additionsderivaten von carbonylierten Funktionen, worauf man gegebenenfalls Schutzgruppen abspaltet.

221272

-64-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Die Reaktion erfolgt im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 20 °C bis zur Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Die organischen Lösungsmittel werden ausgewählt in Funktion der Löslichkeit der Produkte. Wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX)'' einsetzt, worin R'₆ und R'₂ sich von Wasserstoff unterscheiden, verwendet man vorzugsweise Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Acetonitril, Alkohole, Ketone. Wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX)'' einsetzt, worin R'₆ und R'₂ Wasserstoffatome sind, so arbeitet man vorteilhaft in Lösungsmitteln, wie Pyridin, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid.

Wenn man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) herstellen will, worin der Rest R einen Substituenten der allgemeinen Formel (XXI) c) darstellt, so arbeitet man mit saurem Milieu.

VIII.

Die 3-Thiovinyl-cephalosporine der allgemeinen Formel (XX), worin R^o₂ einen Rest der allgemeinen Formel (V) darstellt, worin R₉ und R₁₀ wie vorstehend definiert sind, können erhalten werden durch Verestern einer Verbindung der allgemeinen Formel (XX), worin R^o₂ ein Wasserstoffatom darstellt und dessen Aminfunktion vorher geschützt wurde, nach jeder an sich bekannten Methode zur Herstellung eines Esters, ausgehend von einer Säure, ohne den Rest des Moleküls anzugreifen.

Man arbeitet insbesondere unter den vorstehend für die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) und

221272

-65-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

(XIV), worin R_2 ein Rest der allgemeinen Formel (V) ist, beschriebenen Bedingungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XXIV), (XXXII), (XXXIII), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XLII) oder (XLIV), worin $n = 1$ können hergestellt werden durch Oxydation der entsprechenden Verbindungen, worin $n = 0$ nach der in der DE-OS 26 37 176 beschriebenen Methode.

Die Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (XX), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXXII), (XXXIII), (XXXVI), (XXXVII), (XXXVIII), (XL), (XLI), (XLII), (XLIV) oder (XLV) können durch Chromatographie oder Kristallisation getrennt werden.

Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (XX) können gegebenenfalls durch physikalische Methoden wie Kristallisation oder Chromatographie gereinigt werden.

Die Cephalosporin-derivate der allgemeinen Formel (XX), wie unter α definiert, wie ihre pharmazeutisch brauchbaren Salze weisen besonders interessante antibakterielle Eigenschaften auf. Sie besitzen eine beträchtliche Wirksamkeit in vitro und in vivo gegenüber Gram-positiven und Gram-negativen Keimen.

In vitro erwiesen sie sich aktiv bei einer Konzentration von 0,5 bis $15 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ gegenüber Stämmen von Staphylokokken, die gegenüber Penicillin G empfindlich sind (Staphylococcus aureus Smith), bei einer Konzentration von 1 bis $30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ gegenüber Stämmen von Staphylokokken, die resistent gegenüber

221272

-66-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Penicillin G (Staphylococcus aureus MB9) sind, bei einer Konzentration von 0,001 bis $1 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ gegenüber Escherichia coli, Stamm Monod und bei einer Konzentration von 0,06 bis $30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ gegenüber Klebsiella pneumoniae. Darüber hinaus haben sich bestimmte bei einer Konzentration von 0,01 bis $30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ als aktiv gegenüber Proteus morgani und bei einer Konzentration von 0,1 bis $30 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ gegenüber Enterobacter aerogenes erwiesen.

In vivo erwiesen sie sich als aktiv gegenüber experimentellen Infektionen der Maus mit Staphylococcus aureus Smith (empfindlich gegenüber Penicillin G) bei einer Dosis von 0,2 bis 15 mg/kg pro Tag auf subcutanem Wege und gegenüber Escherichia coli (Stamm Monod) bei Dosierungen von 0,001 bis 10 mg/kg pro Tag auf subcutanem Wege.

Übrigens liegt die DL_{50} der Verbindungen der allgemeinen Formel (XX) bei 1,5 g/kg bis zu Dosierungen über 2,5 g/kg pro Tag auf subcutanem Wege bei der Maus.

Die Cephalosporin-derivate der allgemeinen Formel (XX), wie in β) definiert, werden wegen ihrer antibakteriellen Eigenschaften oder als Zwischenprodukte für die Herstellung von antibiotischen Verbindungen in der US-PS 4 065 620 beschrieben.

Besonders interessant sind die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin R_1 wie vorstehend unter a) definiert ist, oder einen Rest der allgemeinen Formel (VIII) darstellt oder $R_1\text{NH-}$ ersetzt ist durch eine cyclische Imidgruppe einer Dicarbonsäure, wie unter b) definiert und R_2 die entsprechende Bedeutung hat und die Symbole R_3 und R_4 Alkylreste sind, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden

221272

-67-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls durch einen Alkylrest substituiert ist, bilden.

Und unter diesen Verbindungen bevorzugt man insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin:

a) das Symbol R_1 ein Rest der allgemeinen Formel (II) ist (worin R_5 ein Alkyl- oder Vinylrest ist und R_6 ein Tritylrest ist), ein Tritylrest, ein Acylrest der allgemeinen Formel (III) [worin R_7 ein Alkylrest (gegebenenfalls substituiert durch einen Phenyl- oder Phenoxyrest) oder Phenylrest ist], ein Rest der allgemeinen Formel (IV) [worin R_8 ein unsubstituierter verzweigter Alkylrest oder ein verzweigter oder gerader Alkylrest, der substituiert ist durch eine Phenylgruppe oder Nitrophenylgruppe ist], wobei das Symbol R_2 einen Pivaloyloxymethyl-, Benzhydryl- oder p-Nitrobenzylrest darstellt, oder

b) das Symbol R_1 einen Rest der allgemeinen Formel (VIII) darstellt, worin Ar ein Phenylrest ist und B ein Aminorest, geschützt durch eine Alkyloxycarbonylgruppe, oder R_1NH- bedeutet einen Phthalimidorest, und das Symbol R_2 einen Benzhydryl- oder Nitrobenzylrest darstellt, und die Symbole R_3 und R_4 Alkylreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Morpholinorest bilden und insbesondere folgende Verbindungen:

2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form

221272

-68-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

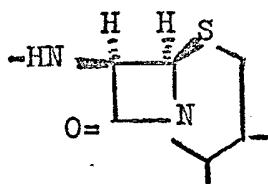
2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form
 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-phenyl-acetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form

2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido] -3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, Form E, syn-Isomeres.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie zu beschränken.

In den Beispielen werden die Verbindungen nach der Nomenklatur der Chemical Abstracts bezeichnet. Es versteht sich, daß sämtliche erfindungsgemäßen Produkte die durch die vorliegende allgemeine Teilformel angegebene Stereochemie aufweisen:



Beispiel 1

Zu einer Lösung von 0,45 g Kalium-t-butylat in 20 cm³ wasserfreiem Tetrahydrofuran fügt man unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff tropfenweise während 1 Minute 0,85 g N,N,N'-Tetramethylformamidinium-methylsulfat. Das Reaktionsgemisch wird 35 Minuten bei 25 °C gerührt und anschließend unter Rückfluß erwärmt. Man fügt während 2 Minuten eine Lösung von 0,96 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octen-2-en

221272

-69-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

in 20 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid zu und hält anschließend während 5 Minuten unter Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wird in 250 cm³ Äthylacetat gegossen. Die organische Lösung wird mit 2 x 100 cm³ destilliertem Wasser und 2 x 100 cm³ einer wäßrigen halbgesättigten Lösung von Natriumchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (26,6 mbar, bzw. 20 mm Hg) bei 30 °C erhält man 1,05 g eine orangefarbene Meringe.

Rf = 0,29 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte, Eluiermittel Cyclohexan : Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Die Untersuchung des Infrarotspektrums und des NMR-Protonenspektrums zeigt, daß es sich hauptsächlich um 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) handelt.

Im Infrarotspektrum (CHBr₃), charakteristische Banden (cm⁻¹) 3430, 3350, 2820, 1765, 1715, 1690, 1615, 1540, 1505, 1495, 1465, 1370, 1240, 940, 745, 600.

Sichtbares UV-Spektrum - Äthanol

$\lambda_{\max} = 390 \text{ nm} = 29000 \text{ (} \epsilon = 2,10^{-5} \text{ m)}$

Massenspektrum: Molekularpeak 535; charakteristische Fragmente: m/e = 378 und 379 (Bruch des β -Lactams)

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

1,48 (s, (CH₃)₃C-O-CO-, 9H); 2,89 (s, (CH₃)₂N-, 6H) 3,17 (AB, J = 14, -S CH₂-Cephem, 2H); 5,02 (d, J = 4 H in 6, 1H); 5,27 (dd, J = 4 und 9) H in 7, 1 H); 5,60 (d, J = 9, -OCONH,

221272

-70-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

1H); 6,71 (d, J = 14, -CH=CH-N-, 1H); 6,49 (d, J = 14, -CH=CH-N<, 1H); 6,95 (s, -CH(C₆H₅)₂, 1H); 7,2 bis 7,5 (Massiv, aromatisch, 10 H).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 188,6 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-3-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 2100 cm³ Acetonitril tropft man während 45 Minuten bei einer Temperatur von 25 bis 30 °C eine Lösung von 116,5 g Diphenyl-diazomethan in 800 cm³ Acetonitril. Das Reaktionsgemisch wird 16 Stunden bei einer Temperatur von 22 °C gerührt und anschließend unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird erneut in 2 l Äthylacetat gelöst und die Lösung wird zu 700 cm³ 2N-Chlorwasserstoffsäure und anschließend zu 700 cm³ einer wäßrigen gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit 700 cm³ einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet, mit Entfärbungskohle behandelt und filtriert und schließlich unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 40 °C konzentriert. Der Rückstand wird in 600 cm³ siedendem Äthylacetat gelöst. Man fügt 1 l Cyclohexan zu, erwärmt unter Rückfluß und läßt abkühlen. Die aufgetretenen Kristalle werden durch Filtrieren abgetrennt, mit 3 x 250 ccm Diäthyläther gewaschen und anschließend getrocknet. Man erhält 191 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in der Form von weißen Kristallen (Fp = 179 °C). Man konzentriert die Mutterlaugen zu 500 cm³ und erhält eine zweite Fraktion an Produkt (32,6 g, Fp =

221272

-71-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

178 °C).

Das 7-t-Butoxycarbonylamino-3-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann auf folgende Weise hergestellt werden:

371 g 7-Amino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en werden in einer Lösung von 307 g Natriumbicarbonat in einem Gemisch von 2 l destilliertem Wasser und 2 l Dioxan gelöst. Man fügt während 10 Minuten eine Lösung von 421 g Di-t-butylcarbonat in 2 l Dioxan zu. Das Reaktionsgemisch wird 48 Stunden bei 25 °C gerührt. Die erhaltene Suspension wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 50 °C bis auf ein Restvolumen von etwa 2 l konzentriert, anschließend mit 1 l Äthylacetat und 2 l destilliertem Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird abdekantiert, mit 500 cm³ Äthylacetat gewaschen und mit 6N-Chlorwasserstoffsäure in Abwesenheit von 1500 cm³ Äthylacetat auf den pH-Wert von 2 angesäuert. Die wäßrige Phase wird mit 2 x 1 l Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2 x mit 250 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Lösungsmittel unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 50 °C verdampft. Man erhält 486 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en in Form von gelben Kristallen (Fp = 190 °C, Zersetzung).

Beispiel 2

Man löst 90,5 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en in 400 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid. Die erhaltene Lösung wird auf 80 °C unter einer Stickstoffatmosphäre er-

221272

-72-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

wärmt. Man fügt dann rasch eine Lösung von 36,1 g bis-Dimethylamino-t-butoxymethan in 60 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid, vorerwärmt auf 80 °C, zu. Das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten bei 80 °C gehalten und anschließend in 3 l Äthylacetat gegossen. Nach dem Zusatz von 1 l destilliertem Wasser wird die organische Phase abdekantiert, mit 4 x 1 l destilliertem Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert. Man konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne und erhält 101 g eines Produkts identisch mit dem des Beispiels 1 in Form einer orangefarbenen Meringe.

RF = 0,29: Siliciumdioxidgelchromatographieplatte [Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 0,48 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octan in 25 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid fügt man 0,38 g bis-Dimethylamino-t-butoxymethan, wobei man das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck (400 mm Hg; 53 kPa) während 15 Minuten bei 25 °C hält. Man verdünnt mit 250 cm³ Äthylacetat und wäscht mit 3 x 300 cm³ einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird abdekantiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 0,41 g eines Produkts, das mit dem in Beispiel 1 erhaltenen identisch ist, in Form einer orangefarbenen Meringe.

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-

221272

-73-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

methylen -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 octan kann auf folgende Weise hergestellt werden:

21,3 g 2-Carboxy-7-t-butoxycarbonylamino-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octan werden mit 11,2 g Diphenyldiazomethan nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 verestert. Man erhält 18,35 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octan in der Form von weißen Kristallen (Fp = 135-7 °C nach dem Umkristallisieren aus Äthylacetat).

Das 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octan kann hergestellt werden durch elektrochemische Reduktion von 10 g 3-Acetoxyethyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en nach der in der JA-Patentanmeldung 20 901/71 beschriebenen Arbeitsweise. Man erhält 6 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octan in Form einer beigen Meringe vom Fp = 180 °C (Zers.) nach Umkristallisieren aus Acetonitril.

Das 3-Acetoxyethyl-7-t-butoxycarbonylamino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann hergestellt werden ausgehend von 13,1 g 3-Acetoxyethyl-7-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise. Man erhält 11,8 g 3-Acetoxyethyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in der Form einer cremefarbenen Meringe.

RF = 0,54 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatten; Eluiermittel: Gemisch von Äthylacetat-Aceton-Wasser-Essigsäure

221272

-74-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

(60-20-2-2 Vol.)].

Beispiel 4

Eine Lösung von 1,0 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-3-en in 100 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird unter einer Stickstoffatmosphäre auf 80 °C erwärmt. Man fügt anschließend rasch 0,86 cm³ bis Dimethylamino-t-butoxymethan zu. Das Reaktionsgemisch wird 5 Minuten bei 80 °C gehalten und anschließend in 50 cm³ Äthylacetat gegossen. Nach dem Zusatz von 25 cm³ destilliertem Wasser wird die organische Phase abdekantiert, mit 4 x 25 ccm destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und filtriert. Man konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne und erhält 1,10 g einer orangefarbenen Meringe, deren IR- und NMR-Protonenspektren zeigen, daß es sich hauptsächlich um das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form) handelt.

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-3-en kann hergestellt werden durch Verestern von 3,2 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-3-en mit 2,1 g Diphenyldiazomethan nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise. Nach dem Umkristallisieren aus einem Gemisch von Cyclohexan-Äthylacetat (90-10 Vol.) erhält man 2,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-3-en in Form von weißen Kristallen (F = 161 °C).

221272

-75-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Das 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] oct-3-en kann hergestellt werden durch Umwandeln von 8,28 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en unter Verwendung der von R.B. Morin et al., J. Amer. Chem. Soc. 91(6), 1401 (1969) beschriebenen Methode. Man erhält 5,4 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-3-en.

F = 200 °C (Zers.) [nach Umkristallisieren aus Äthylacetat].

Rf = 0,59 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel: Gemisch von Äthylacetat-Aceton-Wasser-Ameisensäure (60-20-1-1 Vol)].

Das 7-t-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann hergestellt werden durch Verestern von 16,7 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-carboxy-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, beschrieben in Beispiel 1, mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan gemäß R.B. Morin et al., J. Amer. Chem. Soc. 91(6), 1401 (1969). Man erhält 13,6 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in der Form von weißen Kristallen (F = 148 °C).

Rf = 0,45 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel: Cyclohexan-Äthylacetat (60-40 Vol.)].

Beispiel 5

Eine Lösung von 4,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-

221272

-76-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

-2-en in einem Gemisch von 25 cm³ Tetrahydrofuran und 25 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird unter einer Stickstoffatmosphäre auf 80 °C erwärmt. Man fügt dann rasch 3,1 cm³ bis-Dimethylamino-t-butoxymethan zu. Das Reaktionsgemisch wird 10 Minuten bei 80 °C gehalten und anschließend in 400 cm³ Äthylacetat gegossen. Nach Zusatz von 100 cm³ destilliertem Wasser wird die organische Phase dekantiert, mit 3 x 100 cm³ destilliertem Wasser und anschließend 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Äthylacetat wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C verdampft. Man erhält 5,35 g des Produkts identisch mit dem in Beispiel 1 erhaltenen, in Form einer orangefarbenen Meringe.

Beispiel 6

Man löst 4,8 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en in 50 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid und erwärmt die Lösung unter trockenem Stickstoff auf 80 °C. Man fügt eine Lösung von 2,92 g bis-Dimethylaminoäthoxymethan in 10 cm³ N,N-Dimethylformamid zu. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird erneut auf 80 °C gebracht und bei diesem Wert 40 Minuten gehalten. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 cm³ Äthylacetat verdünnt und mit 3 x 100 cm³ destilliertem Wasser und anschließend mit 100 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird abdekantiert, getrocknet, über Magnesiumsulfat, filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne verdampft. Man erhält 5,15 g eines Produkts, das identisch ist mit dem des Beispiels 1, in Form einer orangefarbenen Meringe.

Beispiel 7

Zu einer Lösung von 2,4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 12 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid fügt man unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff bei 25 °C eine Lösung von Dimethyloxydimethylaminomethan in 12 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid. Das Reaktionsgemisch wird während 3 Stunden und 20 Minuten auf 80 °C erwärmt und anschließend in ein Gemisch von 150 cm³ Äthylacetat und 150 cm³ destilliertem Wasser gegossen. Die wäßrige Phase wird abdekantiert, mit 100 cm³ Äthylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Lösungen werden 2 x 100 cm³ destilliertem Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Die Verdampfung des Lösungsmittels unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C ergibt 2,7 g einer kastanienfarbenen Meringe. Die Dünnschichtchromatographie [Siliciumdioxidgel; Eluiermittel: Cyclohexan-Äthylacetat (60-40 Vol.)] und das IR-Spektrum zeigen, daß es sich hauptsächlich um 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) handelt.

Beispiel 8

Man behandelt 1,7 g 7-t-Butoxycarbonylamino-2-methoxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (beschrieben in Beispiel 4) mit 1,74 g bis-Dimethylamino-t-butoxymethan in 15 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid nach der Verfahrensweise des Beispiels 2 und erhält 1,7 g einer orangefarbenen Meringe. Die IR- und NMR-Spektren zeigen, daß es sich vorwiegend um 7-t-Butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylamino-vinyl)-2-methoxycarbonyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form) handelt.

221272

-78-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (CHCl_3), charakteristische Banden (cm^{-1})
2800, 1760, 1710, 1690, 1610

NMR-Spektrum der Protonen, charakteristische Signale des
E Isomeren von 2-Bicycloocten (350 MHz , CDCl_3), δ in ppm,
J Hz) 1,49 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$); 2,96 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2 \text{N-CH=CH}$);
3,76 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$); 6,57 (d, J = 14, 1H, $-\text{CH=CH-N}$);
6,87 (d, J = 14, 1H, $-\text{CH=CH-N}$).

Beispiel 9

Man arbeitet wie in Beispiel 2, jedoch ausgehend von einer
Lösung von 1 g 7-t-Butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-2-
pivaloyloxymethoxycarbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octen
-2-en in 10 cm^3 wasserfreiem N,N-Dimethylformamid und 0,8 g
bis-Dimethylamino-t-butoxymethan. Man erhält 0,75 g Rohprodukt
in Form einer braunen Meringe, dessen IR- und NMR-Spektren
anzeigen, daß es sich vorwiegend um 7-t-Butoxycarbonylamino-
3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-2-pivaloyloxymethoxycarbonyl-5-thia-
1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (Gemisch der Z und E Formen)
handelt.

Rf = 0,36 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluier-
mittel: Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Infrarotspektrum (CHCl_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
2810, 1770, 1760, 1720, 1705, 1615

NMR-Protonenspektrum (350 MHz , CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
charakteristische Signale

3,0 (s, breit, $(\text{CH}_3)_2\text{N-CH=CH-}$), Z- und E-Isomere): 3,14 und
3,35 (AB, J = 14, $-\text{S-CH}_2-$ Cephem, E-Isomeres); 5,06 (d, J =
4, H in 6, E-Isomeres); 5,13 (d, J = 4, H in 6, Z-Isomeres);
5,25 bis 5,4 (Massiv, H in 7 und $-\text{CONH-}$, Z- und E-Isomere),

221272

-79-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

5,7 bis 6,0 (2 AB, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$, Z- und E-Isomere); 6,52 (d, J = 14, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N} \langle$, E-Isomeres); 6,92 (d, J = 14, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N} \langle$, E-Isomeres); 6,24 (d, J = 6,5, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N} \langle$, Z-Isomeres); 6,72 (d, J = 6,6, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N} \langle$, Z-Isomeres).

Das 7-t-Butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-2-pivaloyloxy-methoxy-carbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann erhalten werden nach der Arbeitsweise des Beispiels 1. Ausgehend von 6,9 g 7-Amino-3-methyl-8-oxo-2-pivaloyloxymethyl-carbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en-tosylat erhält man 4,6 g 7-t-Butoxycarbonylamino-3-methyl-8-oxo-2-pivaloyloxy-methoxycarbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, in der Form eines Öls, das langsam kristallisiert (F = 97 °C).

Das 7-Amino-3-methyl-8-oxo-2-pivaloyloxymethoxycarbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en-tosylat kann hergestellt werden durch Anwendung der von M. Ogura et al., Chem. Pharm. Bull. 26(6), 1688 (1978) beschriebenen Methode.

Beispiel 10

1,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-phthalimido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en werden unter Stickstoff mit 0,71 g Dimethoxydimethylaminomethan in 13 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid nach der Verfahrensweise des Beispiels 7 behandelt. Man erhält 1,6 g Rohprodukt, das hauptsächlich 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-phthalimido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in Form einer orangefarbenen Meringe enthält.

RF = 0,42 (Ausgangsprodukt RF = 0,70) [Siliciumdioxidgel-chromatographieplatte; Eluiermittel: Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

221272

-80-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (CHCl_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
2820, 1785, 1775, 1730, 1615, 1390, 695, 620, 605

NMR-Protonenspektrum (60 MHz, CDCl_3) δ in ppm, J in Hz
2,9 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$); 3,52 (AB, J = 14, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ Cephem);
5,26 (d, J = 5, 1H, H in 6); 6,8 (d, J = 8, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N} \langle$);
6,98 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-$ -O-); 7,2 bis 7,8 (Massiv, 11H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CH}-$ + $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N} \langle$); 7,8 bis 8 (Massiv, 4H, aromatisch: Phthalimido).

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-phthalimido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann nach der in der JA-Patentanmeldung 72 22829 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 11

1,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-phthalimido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en werden mit 1,2 g bis-Dimethylamino-t-butoxymethan in 13 cm^3 wasserfreiem N,N-Dimethylformamid behandelt, wobei man wie in Beispiel 2 arbeitet. Man erhält 1,6 g Rohprodukt, dessen Charakteristika identisch mit denen des in Beispiel 10 erhaltenen Produkts sind, in Form einer orangen Meringe.

Beispiel 12

Eine Lösung von 6,14 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-(D- α -t-butoxycarbonylaminophenylacetamido)-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 90 cm^3 wasserfreiem Dimethylformamid wird bei 80°C unter Stickstoff mit 3,49 g bis-Dimethylamino-t-butoxymethan in 30 ccm N,N-Dimethylacetamido behandelt. Man arbeitet wie in Beispiel 2 und erhält 6,27 g einer braunen Meringe, die im wesentlichen besteht aus 2-

221272

-81-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Benzhydryloxy-carbonyl-7-(D- α -t-butoxycarbonylamino-phenyl-acetamido)-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form).

RF = 0,33 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatten; Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3420, 3310, 2800, 1760, 1710, 1690, 1610

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(D- α -t-butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann hergestellt werden nach der in der DE-OS 23 33 256 beschriebenen Methode.

Beispiel 13

Eine Lösung von 6,13 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(D- α -t-butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 50 cm^3 wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff auf 80 °C erwärmt. Man fügt rasch eine Lösung von 2,92 g bis-Dimethylaminoäthoxymethan in 5 cm^3 wasserfreiem N,N-Dimethylformamid zu. Das Reaktionsgemisch wird 38 Minuten bei 80 °C gehalten und anschließend mit 200 cm^3 Äthylacetat und 100 cm^3 destilliertem Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abdekantiert, 2 x mit 100 ccm destilliertem Wasser gewaschen und anschließend mit 150 cm^3 gesättigter Natriumchloridlösung, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Äthylacetat wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C verdampft. Man erhält 6 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(D- α -t-butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]

221272

-82-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

oct-2-en (E Form), dessen Charakteristika identisch sind mit denen des in Beispiel 2 erhaltenen Produktes.

Beispiel 14

Man arbeitet nach der Verfahrensweise des Beispiels 3, ausgehend von 1,83 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-(D- α -t-butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-an und erhält 1,84 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-7-(D- α -t-butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (E Form) in Form einer orangen Meringe, dessen Charakteristika identisch sind mit denen des in Beispiel 12 erhaltenen Produktes.

Das 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-(D- α -t-butoxycarbonylamino-phenylacetamido)-3-methylen-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]octan kann hergestellt werden nach der Methode, beschrieben von R. Scartazzini et al., Helv. Chim. Acta, 57, 1919 (1974).

Beispiel 15

Eine Lösung von 17 g 3-Methyl-2-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 100 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird unter trockenem Stickstoff auf 80 °C erwärmt und anschließend mit 10,8 cm³ bis-Dimethylamino-t-butoxymethan während 1 Minute bei 80 °C behandelt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit 400 cm³ Äthylacetat und 250 cm³ destilliertem Wasser verdünnt. Die organische Phase wird abdekantiert, mit 2 x 250 cm³ destilliertem Wasser und anschließend mit 250 cm³ einer wässrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und filtriert. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa)

221272

-83-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

bei 30 °C erhaltene Rückstand wird erneut in 50 cm³ Methylchlorid gelöst und die Lösung wird tropfenweise in 1600 cm³ Isopropyläther gefügt. Die gebildete Ausfällung wird abgesaugt, mit 4 x 100 cm³ Isopropyläther gewaschen und unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,3 kPa) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 8,6 g eines ockerfarbenen Pulvers, dessen IR- und NMR-Spektren zeigen, daß es sich vorwiegend um 3-(2-Dimethylamino-vinyl)-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form) handelt.

RF = 0,3 [Siliciumdioxidgelchromatographie-platte; Cyclohexan-Äthylacetat (40-60 Vol.)].

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
 2,97 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 3,23 (AB, J = 15, 2H, -SCH₂-); 4,62 (s, 2H, C₆H₅OCH₂CO-); 5,15 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,31 (AB, J = 14, 2H, -CO₂CH₂C₆H₄NO₂); 5,46 (dd, J = 4,5 und 10, 1H in 7); 6,55 und 6,9 (2d, J = 14, -CH=CH-N <); 6,97 (d, 2H ortho von C₆H₅O-); 7,03 (t, 1H, para von C₆H₅O-); 7,3 (t, 2H meta von C₆H₅O-); 7,6 und 8,2 (2d, 2x2H, NO₂-C₆H₄-).

Das 3-Methyl-2-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann nach der von E.H. Flynn Cephalosporin and Penicillins, Academic Press New York und London (1972), Seite 670 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 16

Eine Lösung von 5,8 g 3-Methyl-2-(4-nitro-benzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 50 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird bei einer

221272

-84-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

trockenen Stickstoffatmosphäre auf 80 °C erwärmt. Man fügt eine Lösung von 2,8 g Dimethoxydimethylaminomethan in 20 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid zu und hält die Temperatur 2 Stunden bei 80 °C. Nach der Zugabe von 5 cm³ Triäthylamin rührt man weitere 30 Minuten bei 80 °C und gießt dann das Reaktionsgemisch in 300 cm³ Äthylacetat. Die organische Lösung wird mit 4 x 300 cm³ wässriger halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat in Anwesenheit von Entfärbungskohle getrocknet und anschließend filtriert. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C erhält man 6,05 g gummiartiges Produkt.

Eine Lösung von 5 g des vorstehenden Produkts in 25 cm³ Methylenchlorid wird tropfenweise zu 800 cm³ Isopropyläther gefügt. Das ausgefällte Produkt wird abgesaugt, mit 2 x 100 cm³ Isopropyläther gewaschen und im Exsikkator unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,3 kPa) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 3,7 g des Produkts in der Form eines ockerfarbenen Pulvers: Die MNR- und IR--Spektren zeigen, daß es sich um ein isomeres Gemisch handelt. Das Produkt wird an 400 g Siliciumdioxidgel (Granulometrie 0,04 bis 0,63 mm; Säulendurchmesser 6 cm und Höhe 30 cm, unter 40 kPa Stickstoffdruck) chromatographiert, derart, daß man eine gereinigte Probe von 3-(2-Dimethylamino-vinyl)-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form) erhält.

RF = 0,26 [Siliciumdioxidgelchromatographierplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Infrarotspektrum (CHBr₃), charakteristische Banden (cm⁻¹)
2820, 1770, 1690, 1610, 1520, 1345, 1240

221272

-85-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
 2,97 (s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 6H); 3,23 (AB, J = 15, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ Cephem, 2H);
 4,62 (s, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$, 2H); 5,15 (d, J = 4,5, H in 6, 1H);
 5,31 (AB, J = 14; p. $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OCO}-$, 2H); 5,46 (dd, J = 4,5 und
 10, H in 7, 1H); 6,55 und 6,9 (2 d, J = 14, 2H äthylenisch
 trans, 2H); [[6,97 (d, ortho, 2H); 7,03 (t, para, 1H); 7,30
 (d, meta, 2H)]] NO_2 ; 8,2 (d, 2H, aromatisch in ortho von
 NO_2).

Massenspektrum, Hauptpeaks:

Molekularpeak M = 538

m/e = 348 und 347 (Fragmentation des β -Lactams)

m/e = 493 [Verlust von $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$]

m/e = 403 (Verlust von $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-$) \rightarrow m/e=359 [Verlust
 von $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$]

Beispiel 17

Man arbeitet wie in Beispiel 15, jedoch ausgehend von 2,44 g
 3-Methyl-2-(4-nitrobenzyloxycarbonyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en und 2,31 g Dimethyl-
 amino-dineopentylloxymethan und erhält 1,05 g ockerfarbenen
 Feststoff, dessen Charakteristika identisch mit denen des in
 Beispiel 15 erhaltenen Produktes sind.

Beispiel 18

Eine Lösung von 9,2 g 3-Methyl-8-oxo-7-phenoxyacetamido-2-
 pivaloyloxymethoxycarbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct
 -2-en in 100 cm^3 wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird unter
 einer Stickstoffatmosphäre auf 80 °C erwärmt. Man fügt rasch
 6,2 cm^3 bis-Dimethylamino-t-butoxymethan und hält das Re-
 aktionsgemisch 5 Minuten bei 80 °C, worauf man es mit 400 cm^3
 Äthylacetat und 300 cm^3 destilliertem Wasser verdünnt. Die
 organische Phase wird abdekantiert und nacheinander mit 3 x

221272

-86-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

100 cm³ destilliertem Wasser und 150 cm³ einer wäßrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C erhält man 5,5 g einer braunen Meringe. Diese Produkt wird in 75 cm³ eines Gemisches von Cyclohexan-Äthylacetat (45-55 Vol) aufgenommen und mit 4 l dieses Eluiermittels an Siliciumdioxidgel (0,04 bis 0,63 mm, Siliciumdioxidhöhe 30 cm, Säulendurchmesser 5 cm) unter einem Stickstoffdruck von 40 kPa chromatographiert.

Man gewinnt Fraktionen von 125 cm³. Die Fraktionen 15 bis 16 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 0,45 g 3-(2-Dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-2-pivaloyloxymethoxy-carbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form).

Rf = 0,23 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50)] .

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
2820, 1760, 1740, 1695, 1610

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
1,21 (s, (CH₃)₃C-CO-, 9H); 3,00 (s, (CH₃)₂N-, 6H); 3,22 und 3,30 (AB, J = 14, -S-CH₂-Cephem, 2H); 4,55 (AB, J = 14, C₆H₅-O-CH₂-CO-, 2H); 5,09 (d, J = 4, H in 6, 1H) 5,36 (dd, J = 9 und 4, H in 7, 1H) 5,71 und 6,00 (AB, J = 6, -CO₂-CH₂OC-, 2H);

6,92 (d, J = 9, aromatisch ortho, 2H); 7,01 (t, J = 9, aromatisch para, 1H); 7,29 (d, J = 9, aromatisch meta, 2H); 7,77 (d, J = 9, -CONH-, 1H).

221272

-87-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Das 3-Methyl-8-oxo-7-phenoxyacetamido-2-pivaloyloxymethoxycarbonyl-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann nach der in der DE-OS 19 51 012 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 19

Man arbeitet wie in Beispiel 7, jedoch ausgehend von 10 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-methyl-7-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 100 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid, behandelt mit 4,8 cm³ Dimethoxydimethylaminomethan, und erhält 10 g eines Rohproduktes, das im wesentlichen aus 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-7-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form) besteht.

Fr = 0,27 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50)] .

Infrarotspektrum (CHCl₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
2800, 1770, 1730, 1615, 1525, 1350.

Das 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-methyl-7-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann auf folgende Weise hergestellt werden:

50 g 7-ADCA werden mit 50 g p-Nitrobenzylchlorameisensäureester acyliert in Analogie zu der Verfahrensweise, die von E.H. Flynn (Cephalosporins and Penicillins, Seite 664) beschrieben wird, unter Bildung von 62,2 g 2-Carboxy-3-methyl-7-(4-nitrobenzyloxycarbonylamino)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in roher Form (gelbe Kristalle).

221272

-88-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

38,5 g dieser Säure werden nach Beispiel 1 verestert unter Bildung von 36 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-7-(4-nitrobenzyloxy-carbonylamino)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en.

Rf = 0,72 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Beispiel 20

Zu einer Lösung von 24 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-benzoyl-amino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 100 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid fügt man unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff 10 g bis-Dimethyl-amino-t-butoxymethan zu. Das Reaktionsgemisch wird dann 23 Stunden bei 25 °C gerührt, in ein Gemisch von 300 cm³ Äthylacetat und 700 cm³ wäßrige gesättigte Natriumchloridlösung gegossen. Die wäßrige Phase wird dekantiert und mit 250 cm³ Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 250 cm³ 1n-wäßriger Chlorwasserstoffsäure, mit 500 cm³ destilliertem Wasser und 300 cm³ einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet in Anwesenheit von Entfärbungskohle und filtriert.

Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C verdampft. Der Rückstand wird in 200 cm³ Methylenchlorid gelöst und an 50 g Siliciumdioxid fixiert. Das erhaltene Pulver wird auf eine Säule (Höhe 60 cm, Durchmesser 5 cm) mit einem Gehalt von 415 g Siliciumdioxid in einem Gemisch von Cyclohexan-Äthylacetat (95-5 Vol.) aufgebracht. Man eluiert mit 5 l eines Cyclohexan-Äthylacetat-Gemisches (95-5 Vol.) und anschließend mit 5 l eines Gemisches

221272

-89-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

von Cyclohexan-Äthylacetat (90-10 Vol.), anschließend mit 5 l eines Gemisches Cyclohexan-Äthylacetat (80-20 Vol.), anschließend mit 7,5 l eines Gemisches von Cyclohexan-Äthylacetat (70-30 Vol) (um die Verunreinigungen zu eluieren), und anschließend mit 8 l eines Gemisches Cyclohexan-Äthylacetat (60-40 Vol.), die gewonnen und zur Trockne konzentriert werden. Man erhält 10,4 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-benzoylamino-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form) in Form eines gelben Feststoffes.

Rf = 0,24 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Infrarotspektrum (CHCl_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
2800, 1760, 1740, 1660, 1605

NMR-Protonenspektrum (60 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz) wesentlichste Signale 2,85 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$); 5,1 (d, J = 4 Hz, 1H, H in 6); 5,65 (dd, J = 9 und 4 Hz, 1H, H in 7); 6,8 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,05 bis 8,2 (Massiv, aromatisch und $-\text{CONH}-$)

UV-Spektrum ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $C = 1,9 \cdot 10^{-5}$ M, $l = 1$ cm)
 $\lambda_{\text{max}} = 392$ nm $\epsilon = 16000$

Das 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-benzoylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann nach der in den PL-PS 86 945 und 86 946 beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Beispiel 21

Man arbeitet wie in Beispiel 1, aber unter Ersatz des N,N,N',

221272

-90-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

N'-Tetramethylformamidinium-methylsulfats durch 1 g des N,N-Dimethylmorpholinomethylenimmonium-methylsulfats und erhält, ausgehend von 0,96 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxy-carbonylamino-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en 1,1 g einer orangen Meringe. Dieses Produkt enthält hauptsächlich das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonyl-amino-3-(2-morpholino-vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form).

Rf = 0,43 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Beispiel 22

Eine Lösung von 8,06 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres) in 160 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid wird auf 80 °C erwärmt. Man fügt 2,26 g bis-Dimethylamino-t-butoxymethan zu und hält 5 Minuten bei 80 °C. Das Reaktionsgemisch wird mit 645 cm³ eisgekühltem Äthylacetat verdünnt und viermal mit 250 cm³ destilliertem Wasser und anschließend mit 100 cm³ einer wäßrigen gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Lösung wird an Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Durch Verdampfen unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne, erhält man 8,1 g einer braunen Meringe, deren IR- und NMR-Spektren zeigen, daß es sich vorwiegend um das E-Isomere, syn- von 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en handelt.

221272

-91-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Rf = 0,18 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Infrarotspektrum (Lösung in CHBr_3); charakteristische Banden 1765 cm^{-1} Carbonyl des β -Lactams, 1610 cm^{-1} Doppelbindung des Enamins

NMR-Spektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)

2,87 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -); 2,98 und 3,15 (AB, J = 14, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$ Cephem); 4,08 (s, 3H, $=\text{NO CH}_3$); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,51 (dd, J = 4 und 8, 1H, H in 7); 6,42 und 6,54 (AB, J = 14, 2H, H Vinyl trans); 6,83 (s, 1H, H Thiazolcyclus); 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,01 (s breit, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}$ -); 7,10 bis 7,50 (15H aromatisch); 7,63 (d, J = 8, 1H, $-\text{CONH}$ -).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido] -5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 3,15 g 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in $31,5 \text{ cm}^3$ Methylenchlorid gibt man auf einmal eine Lösung von 7,2 g des 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-essigsäurehydrods (syn-Form) in $22,5 \text{ cm}^3$ Methylenchlorid. Die Temperatur steigt auf 8 bis 14°C an. Man rührt 1 Stunde 15 Minuten, wobei die Temperatur auf 20°C ansteigt und wäscht anschließend mit 10 cm^3 0,5 n-Chlorwasserstoffsäure, 10 cm^3 destilliertem Wasser und schließlich mit 20 cm^3 einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung. Der gebildete unlösliche Anteil wird abfiltriert, die organische Phase wird mit $2 \times 20 \text{ cm}^3$ destilliertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat ge-

221272

-92-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

trocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule (Durchmesser: 3 cm, Höhe: 33 cm) chromatographiert, die 125 g Siliciumdioxidgel enthält, wobei man mit Gemischen von Äthylacetat-Cyclohexan 20-80 Vol., anschließend 40-60 Vol; (1,2 bzw. 1 l) eluiert und Eluatfraktionen von 50 cm³ gewinnt. Man verdampft die Fraktionen 31 bis 44 und erhält 2,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, in Form eines blaßgelben Feststoffes.

Das 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en kann nach der in der NL-Patentanmeldung 73 03263 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Beispiel 23

Zu einer Lösung von 2,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, in 40 cm³ Dimethylformamid fügt man 80 °C unter Stickstoff 0,7 cm³ t-Butoxy-bis-dimethylaminomethan, rührt 10 Minuten bei 80 °C und gießt das Gemisch in 250 cm³ Äthylacetat und 250 cm³ Eiswasser ab. Man dekantiert, wäscht mit 3 x 150 cm³ Wasser und 150 cm³ Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Man gewinnt 2,5 g einer braunen Meringe, die im wesentlichen besteht aus 2-Benzhydroxycarbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, E Form.

221272

-93-

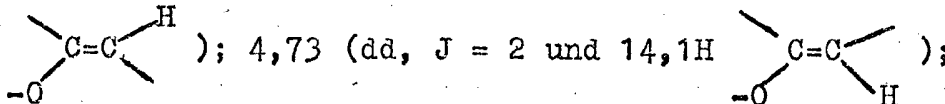
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
1770, 1670, 1635, 1610, 1530, 1495, 1450, 1000, 945, 755,
700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
2,90 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4,25 (dd, J = 2 und 6, 1H,



5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,60 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in
7); 6,53 und 6,75 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,88 (s, 1H,
 $-\text{COOCH}=\text{C}$); 7,10 (dd, J = 6 und 14, 1H, $=\text{NOCH}=\text{C}$).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-[2-(2-trityl-
amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-
bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, wird hergestellt
durch Kondensation von 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyl-
oxyimino-essigsäure syn Isomeres, (4,6 g) mit dem Benzhydryl-
ester von 7-ADCA (3,8 g) in Anwesenheit von N,N'-Dicyclo-
hexylcarbodiimid (2,3 g) und 0,005 g 4-Dimethylamino-pyridin
in 40 cm^3 Methylenchlorid während 5 Stunden bei 5 bis 20 $^\circ\text{C}$.
Nach der Chromatographie an 200 g Siliciumdioxidgel mit
Methylenchlorid erhält man 5 g des erwarteten Produkts in
Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3400, 1785, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1040, 1000,
940, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , in ppm, J in Hz)
2,12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,22 und 3,49 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-$);

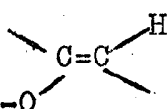
221272

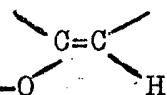
-94-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

4,25 (dd, J = 2 und 6, 1H, ); 4,76 (dd, J = 2 und

14, 1H, ); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92

(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,93 (s, 1H, H des Thiazols);

6,93 (s, 1H, -COOCH-); 7,0 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃)

Die 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-essigsäure, syn-Form, wird nach der BE-PS 869 079 hergestellt.

Beispiel 24

Zu einer Lösung von 21,8 g eines Gemisches von 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en (40 %) und seines Oct-3-en-isomeren (60 %) in 120 cm³ wasserfreiem N,N-Dimethylformamid, erwärmt auf 80 °C unter Stickstoff, gibt man 10,8 cm³ tert.-Butoxybis-dimethylaminomethan. Nach 5 Minuten bei 80 °C wird das Reaktionsgemisch in 500 cm³ Äthylacetat gegossen. Man fügt 250 cm³ destilliertes Wasser zu, dekantiert die organische Phase ab, wäscht sie 3 x mit 250 cm³ destilliertem Wasser, trocknet anschließend über Magnesiumsulfat und konzentriert unter verringertem Druck (40 mm Hg; 5,3 kPa) bei 40 °C. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des Rückstands zeigt die Anwesenheit von unverändertem Ausgangsprodukt. Man löst erneut in 100 cm³ trockenem N,N-Dimethylformamid, bringt die Lösung unter Stickstoff auf 80 °C, und behält diese Temperatur 5 Minuten nach der Zugabe von 6 cm³ tert.-Butoxybis-dimethylamino-methan bei. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit 500 cm³ Äthylacetat verdünnt und wie vorstehend beschrieben behandelt unter Bildung von 24 g einer orangen Meringe, die hauptsächlich besteht aus 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-

221272

-95-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

aza-bi-cyclo [4.2.0] oct-2-en (E Form).

Infrarotspektrum (CHBr_3 ; charakteristische Banden cm^{-1})
3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1445, 760, 705

NMR-Protonenspektrum (CDCl_3 , 350 MHz, δ in ppm, J in Hz)
2,84 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,95 und 3,12 (2d, J = 16, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
3,36 (d, J = 10, 1H, $-\text{NH}-$); 3,98 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,41
(dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,46 und 6,72 (2d, J = 14,
 $-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,82 (s, 1H, $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,2 bis 7,6 (Massiv, 25H
aromatisch)

Das 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (40 %) und sein oct-3-en-isomeres (60 %) kann auf folgende Weise erhalten werden:

Man fügt während 15 Minuten eine Lösung von 12,3 g Diphenylazomethan zu 200 cm^3 Acetonitril zu einer Suspension von 28,8 g des vorstehenden Gemisches in 500 cm^3 Acetonitril und rührt anschließend das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei 25 °C. Das Lösungsmittel wird unter verringertem Druck (40 mm Hg; 5,3 kPa) bei 30 °C verdampft und der ölige Rückstand wird erneut in 500 cm^3 Äthylacetat gelöst. Die Lösung wird nacheinander mit n-Chlorwasserstoffsäure (bis zur Entfärbung) und anschließend mit 3 x 100 cm^3 gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 100 cm^3 Wasser und 100 cm^3 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, schließlich getrocknet und zur Trockne konzentriert unter Bildung von 35,4 g eines Gemisches von 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (40 %) und seines Oct-3-en-isomeren (60 %) in Form einer cremefarbenen Meringe.

221272 -96-

8.11.1980

AP G 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum: (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3340, 1765, 1730, 1620, 1590, 1490, 1445, 745, 700

NMR-Protonenspektrum (CDCl₃, 350 MHz, δ in ppm, J in Hz)
1,73 (s, -OH₃Oct-3-en); 2,04 (s, -CH₃, Oct-2-en); 3,05 und
3,30 (2d, AB, J = 18, -SCH₂-Oct-2-en); 4,20 (2d, J = 4, H
in 6 Oct-2-en)Oct-3-en); 4,60 (2dd, J = 4 und 10, H in
7 Oct-2-en und Oct-3-en); 4,80 (s, H in 2 Oct-3-en); 5,75
(s breit; H in 4 Oct-2-en); 6,78 (s, -CO₂CH(C₆H₅)₂ Oct-3-en;
6,89 (s, -CO₂CH(C₆H₅)₂ Oct-2-en); 7,2 bis 7,50 (aromatisch).

Das Gemisch von 2-Carboxy-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-
1-aza-bicyclo [4.2.0] octen (40 %) und seines Oct-3-en-isome-
ren (60 %) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 42,8 g 7-Amino-2-carboxy-3-methyl-8-
oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 250 cm³ trocke-
nem N,N-Dimethylformamid fügt man 55,6 cm³ Triäthylamin und
anschließend nach dem Abkühlen auf -20 °C fügt man während
2 Stunden eine Lösung von 55,8 g Chlortriphenylmethan in
250 cm³ Chloroform zu. Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden
bei 25 °C gerührt und anschließend in 400 cm³ n-Chlorwasser-
stoffsäure gegossen. Nach dem Filtrieren trennt man die
organische Phase ab, konzentriert sie unter verringertem
Druck (40 mm Hg; 5,3 kPa) bei 40 °C auf die Hälfte und nimmt
erneut mit 400 cm³ Äthylacetat auf. Die wäßrige Phase wird
mit 400 cm³ Äthylacetat extrahiert und die vereinigten orga-
nischen Phasen werden mit 2 x 250 cm³ n-Chlorwasserstoffsäure
gewaschen und anschließend mit 4 x 500 cm³ einer halbge-
sättigten Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Diese wäßrigen
Phasen werden vereinigt, und mit 300 cm³ Äthylacetat ge-
waschen, anschließend mit 12n-Chlorwasserstoffsäure auf den
pH-Wert 3 angesäuert und 2 x mit 500 cm³ Äthylacetat extra-

221272

-97-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

hiert. Die vereinten organischen Lösungen werden nach der Wäsche mit 250 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung über Natriumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck (40 mm Hg; 5,3 kPa) bei 40 °C konzentriert. Der Rückstand wird mit 250 cm³ Isopropyläther verfestigt. Der Feststoff wird abgesaugt, mit 100 cm³ Isopropyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 22,2 g eines Gemisches von 2-Carboxy-3-methyl-8-oxo-7-tritylamino-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (40 %) und sein Oct-3-en-isomeren (60 %) in Form eines cremefarbenen Feststoffes.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden in cm⁻¹)
3320, 3300, 2400, 1765, 1730, 1625, 1595, 1490, 1450, 750,
710

NMR-Protonenspektrum (CDCl₃, 350 MHz, δ' in ppm, J in Hz)
1,84 (s, -CH₃, Oct-3-en); 2,16 (s -CH₃, Oct-2-en); 3,10 und
3,40 (2d, J = 10, -SCH₂- Oct-2-en); 4,2 (2d, J = 4 H in 6
Oct-2-en und Oct-3-en); 4,6 (2dd, J = 4 und 10, H in 7
Oct-2-en und Oct-3-en); 4,73 (s, H in 2, Oct-3-en); 5,77
(s breit, H in 4 Oct-3-en); 7,2 bis 7,5 (aromatisch).

Beispiel 25

Man löst 4,6 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-phenyl-acetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (hergestellt nach der NL-Patentanmeldung 7 303 263) in 44 cm³ Dimethylformamid bei 80 °C. Eine Lösung von 2,68 g Äthoxy-bis-(dimethylamino)-methan in 2,67 cm³ Dimethylformamid wird während 30 Minuten zugesetzt. Anschließend wird die Lösung in ein Gemisch von 100 cm³ Wasser, 100 cm³ Eis und 300 cm³ Äthylacetat gegossen. Die organische Phase wird dekantiert, 2 x mit 200 cm³ Wasser und anschließend mit 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen,

221272

-98-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (40 °C - 20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man erhält so 5,0 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-phenylacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en, E-Isomeres, in der Form eines braunen Öls.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden in cm⁻¹)
3320, 1680, 1755, 1620 und 1540

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

2,72 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 2,30 und 3,15 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,65 (s, 2H, -CH₂-C-); 4,93 (d, J = 4, 1H, H₆);

O

5,34 (dd, J = 4 und 8, 1H, H₇); 6,01 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N <); 6,11 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N <); 6,66 (s, 1H, -CH < (Benzhydryl)); 7,2 bis 7,5 (m, 15H, aromatisch); 7,56 (d, J = 8, 1H > NH).

Beispiel 26

Zu einer Lösung von 21 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-methyl-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in 400 cm³ Dimethylformamid, die auf 80 °C gebracht wurde fügt man 7,8 g bis-Dimethylaminobutoxymethan in 30 Sekunden. Die Lösung wird grünlich-braun. Nach 5 Minuten bei 80 °C wird die Lösung in ein Gemisch von 500 cm³ Wasser, 500 cm³ Eis und 1500 cm³ Äthylacetat gegossen. Die organische Phase wird 2 x 1000 cm³ Wasser und anschließend mit 500 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 75 cm³ Äthylacetat gelöst, die Lösung wird auf 250 cm³ Äthyläther

221272

-99-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

gegossen, filtriert, das Filtrat wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) konzentriert und der Rückstand wird in 50 cm³ Äthylacetat gelöst und die Lösung wird auf 250 cm³ Isopropyläther gegossen. Die gebildete Ausfällung wird filtriert und anschließend getrocknet. Man erhält so 11 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-phenoxyacetamido-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Isomeres, in der Form eines gelben Feststoffes.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden in cm⁻¹;
3320, 1765, 1690, 1615, 1540, 1500, 1460, 1240, 760, 705

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,90 (s, 6H) N-(CH₃)₂; 2,93 und 3,18 (2d, J = 14, 2H, -S-CH₂-); 4,62 (s breit, 2H, -OCH₂-CO-); 5,11 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,43 (dd, J = 4 und 8, 1H, H in 7); 6,42 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-N <); 6,57 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-N <); 6,85 (s, 1H, -COOCH <); 7,92 (d, J = 8, 1H, -CONH-).

II. Die nachstehenden Bezugsbeispiele zeigen, wie die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Cephalosporinen der allgemeinen Formel (XX) verwendet werden können.

Bezugsbeispiel 1

A) Zu einer Lösung von 2,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-methyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, syn-Isomeres, in 50 cm³ Dimethylformamid von 80 °C fügt man 0,91 g bis-(Dimethylamino)-äthoxymethan. Die Lösung wird braun-grün. Man beläst 20 Minuten bei 80 °C und kühlt anschließend rasch ab und gießt diese Lösung in 200 cm³ Äthylacetat und wäscht mit dreimal 80 cm³ Wasser und einmal 50 cm³

221272

-100-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die Äthylacetatphase enthält in der Lösung das Zwischenprodukt 2-Benzhydroxy-carbonyl-3-(2-dimethylamino-vinyl)-8-oxo-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (beschrieben im Beispiel 22), das direkt für die folgende Stufe verwendbar ist. Diese Lösung wird bei 20 °C eine Stunde in Anwesenheit von 37,5 cm³ 1n-Chlorwasserstoffsäure gerührt. Man entfernt die wäßrige Phase, wäscht die organische Phase mit 20 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit 20 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und anschließend unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 10 cm³ wasserfreiem Pyridin gelöst. Zu der auf 5 °C mittels eines Eisbades gekühlten Lösung fügt man 0,87 g Tosylchlorid und läßt das Reaktionsgemisch auf 20 °C zurückkehren. Nach 1 1/2 Stunden wird das Gemisch auf 200 cm³ Eiswasser gegossen. Die gebildete Ausfällung wird filtriert, mit 2 x 20 cm³ Wasser gewaschen und anschließend in 50 cm³ Äthylacetat gelöst. Diese Lösung wird mit 20 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, 20 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 13 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung wird auf -10 °C in einem Eis-Methanol-Bad gekühlt. Man fügt während 15 Minuten eine Lösung von 0,226 g m-Chlorbenzoesäure von 85 % in 10 cm³ Methylenchlorid zu. Das Reaktionsgemisch beläßt man 20 Minuten bei -10 bis +5 °C und wäscht anschließend mit 20 cm³ einer gesättigten Natrium-

221272

-101-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

bicarbonatlösung, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert in Anwesenheit von Entfärbungskohle und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne.

Der Rückstand wird an einer Säule (Durchmesser 1,7 cm, Höhe 21 cm), die 26 g Siliciumdioxidgel enthält, chromatographiert. Man eluiert mit Gemischen von Äthylacetat/Cyclohexan: 120; 240; 200; 120 cm³ [20-80; 30-70; 40-60 bzw. 60-40 (Vol.)], wobei man Fraktionen des Eluats von 20 cm³ sammelt. Man verdampft die Fraktionen 17 bis 34 und isoliert 0,88 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen).

B. Man erwärmt während 5 Stunden in einem Autoklaven ein Gemisch von 8,03 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen), 80 cm³ Dimethylformamid, 1,59 g Methylmercaptan und 1,53 cm³ N-Äthyl-N,N-diisopropylamin, auf 40 °C. Man verdünnt das Gemisch mit 500 cm³ Äthylacetat, wäscht mit 3 x 250 cm³ Wasser, 100 cm³ 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 cm³ einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 200 cm³ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne.

Man löst den Rückstand in 100 cm³ eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol) und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 300 g Siliciumdioxidgel (0,04 - 0,06 mm) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 36 cm). Man eluiert

221272

-102-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

mit 8 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 25 bis 57 werden gesammelt und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne verdampft. Man gewinnt 3,7 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methylthioviny)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃), charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1045, 835, 750,
740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,17 (s, 3H, -CH₃, E-Form); 2,35 (s, 3H, -CH₃, Z-Form);
3,23 und 3,98 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-E-Form); 3,44 und 4,3
(AB, J = 18, 2H, -SCH₂-Z-Form); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 4,58
(d, J = 9, 1H, H in 6); 6,12 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);
6,17 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S-CH₃, Z-Form); 6,65 (d, J = 15,
1H, -CH=CH-S-CH₃, E-Form); 6,88 (d, J = 10, 1H, =CH-S-CH₃,
Z-Form); 7,15 (d, J = 15, 1H, =CH-S-CH₃, E-Form); 6,72 (s,
1H, H in 5 des Thiazols); 6,98 (s, 1H, -COOCH-) 7,07 (s
breit, 1H, (C₆H₅)₃CNH-).

Man behandelt bei -10 °C während 30 Minuten eine Lösung von
2,30 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-
tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-
8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-
Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 25 cm³ Methylen-
chlorid und 1,04 cm³ Dimethylacetamid mit 0,46 cm³ Phosphor-
trichlorid. Man verdünnt das Gemisch mit 500 cm³ Äthylacetat,

221272

-103-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

wäscht mit 2 x 100 cm³ einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 100 cm³ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne.

Der Rückstand wird in 10 cm³ Methylenchlorid gelöst und die Lösung wird an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel (0,04-0,06 mm) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 20 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 2 l eines Cyclohexan-Äthylacetat-Gemischs (60-40 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 4 bis 8 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C konzentriert und man gewinnt 1,32 g 2-Benzhydroxyloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in der Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃) charakteristische Banden (cm⁻¹)
3390, 1780, 1715, 1680, 1515, 1370, 1200, 1050, 1035, 750,
740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,18 (s, 3H, -CH₃ E-Form); 2,31 (s, 3H, -CH₃ Z-Form); 3,44 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-E-Form); 3,80 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-Z-Form); 4,08 (s, 3H, -OCH₃); 5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7 E-Form); 5,90 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7 Z-Form); 6,14 (d, J = 11, 1H, -CH=CHS-Z-Form); 6,64 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-E-Form); 6,70 (d, J = 11, 1H, =CHS-Z-Form); 6,79 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,93 (s, 1H, -COOCH-); 6,98 (d, J = 16, 1H =CHS-E-Form).

221272

-104-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man löst 1,26 g 2-Benzhydroyloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-(2-methyl-thiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Form, Gemisch der E- und Z-Isomeren) in 35 cm³ Ameisensäure, fügt 13 cm³ Wasser zu und erwärmt während 15 Minuten auf 50 °C. Man läßt abkühlen, filtriert und konzentriert unter vermindertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird in 20 cm³ Diäthyläther trituiert, man filtriert und wäscht mit 20 cm³ Äther und trocknet. Man erhält 0,63 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-(2-methylthiovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) im Solvatzustand mit Ameisensäure in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Rf = 0,34 und 0,48 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Lösungsmittel: Äthylacetat-Aceton-Ameisensäure-Wasser 60-20-1-1 (Vol.)].

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3320, 1770, 1675, 1530, 1035

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
E-Form: 2,34 (s, 3H, -SCH₃); 3,61 und 3,77 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s, 3H, -OCH₃); 5,14 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,62 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,04 (d, J = 16, 1H, =CH-S-); 9,57 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Z-Form: Man beobachtet besonders die folgenden Signale:
2,25 (s, 3H, -SCH₃), 6,74 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-S-CH₃) und 6,89 (d, J = 13, 1H, =CHS-).

221272

-105-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57.425/18)

Bezugsbeispiel 2

Zu einer Lösung von 113,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form (beschrieben insbesondere im Beispiel 2), in 1 l Tetrahydrofuran fügt man eine Lösung von 50 cm³ Ameisensäure in 500 cm³ Wasser. Man rührt die homogene Lösung bei 20 °C während 20 Minuten und konzentriert sie anschließend unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C auf ein Viertel ihres Volumens. Man nimmt das Konzentrat in 2 l Äthylacetat auf, wäscht mit 2 x 500 cm³ einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, 2 x 500 cm³ Wasser und 2 x 500 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und verdampft bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man gewinnt 112,4 g Rohprodukt, die gelöst in 250 cm³ wasserfreiem Pyridin bei 5 °C mit 57,2 g Tosylchlorid behandelt werden. Nach 30 Minuten bei 5 °C und nach 1 Stunde bei 20 °C gießt man die Lösung in 1 l eines Gemischs Wasser-gebrochenes Eis. Man trennt die wäßrige Phase ab und wäscht den unlöslichen Anteil mit 300 cm³ destilliertem Wasser. Das pastenförmige Produkt wird in 200 cm³ Äthylacetat gelöst, man wäscht mit 2 x 750 cm³ 1n-Chlorwasserstoffsäure und 2 x 750 cm³ einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und 4 x 750 cm³ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man erhält 121 g eines Gemischs, das hauptsächlich besteht aus 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in Form einer rohen braunen Meringe.

In eine auf -10 °C abgekühlte Lösung von 180,56 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-3-(2-tosy-

221272 -106-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

loxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2- (oder-3-en)
(Gemisch der E- und Z-Formen) in 1,4 l Methylenchlorid, fügt
man tropfenweise während 2 Stunden eine Lösung von 55,22 g
m-Chlorperbenzoesäure von 85 % in 600 cm³ Methylen-
chlorid. Das Gemisch wird mit 1,5 l einer Lösung von 5 %
Natriumbicarbonat und mit 2 x 1,5 l Wasser gewaschen, über
Natriumsulfat getrocknet und bei 20 °C unter verringertem
Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bis auf ein Volumen von 300 cm³
konzentriert. Diese Lösung wird an einer Säule von 3 kg
Siliciumdioxidgel (0,05 - 0,2 mm) (Säulendurchmesser 9,2 cm,
Höhe 145 cm) chromatographiert. Man eluiert mit Cyclohexan-
Äthylacetat-Gemischen nacheinander: 15 l [80-20 (Vol.)] und
32 l [70-30 (Vol.)], wobei man Fraktionen von 600 cm³
gewinnt. Die Fraktion 27 und 28 wird gewonnen und zur Trockne
konzentriert, und man erhält 5,56 g der Z-Form und 2-Benz-
hydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-
tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010,
730

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
1,49 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,44 (s, 3H, -CH₃); 3,36 und 4,04
(2 d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H in 6);
5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,81 (dd, J = 4,5 und 9, 1H,
H in 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-OSO₂-); 6,46 (d, J = 7,
1H, =CH-OSO₂-); 6,89 (s, 1H, -COOCH <); 7,77 (d, J = 9,
2H, H in ortho des Tosyls).

In den Fraktionen 29 bis 34 erhält man 26 g des Gemischs
der Z- und E-Formen.

221272

-107-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Schließlich erhält man in den Fraktionen 35 bis 58 43 g der E-Form des Produkts:

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935,
745

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,16 und 3,81
(2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H in 6);
5,73 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,8 (dd, J = 9 und 4,5, 1H,
H in 7); 6,83 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,83 (s, 1H,
 $-\text{COOCH}$); 7,08 (d, J = 13, 1H, $\equiv\text{CH OSO}_2-$); 7,73 (d, J = 9,
2H, H in ortho des Tosyls).

Man erwärmt auf 60°C wobei unter Stickstoff während 1 Stunde ein Gemisch von 5,44 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form), 40 cm^3 Dimethylformamid, 1,88 g 1-Methyl-2-mercaptotetrazol und $2,8\text{ cm}^3$ N-Äthyl-N,N-diisopropylamin. Man verdünnt anschließend das Gemisch mit 250 cm^3 Äthylacetat, wäscht nacheinander mit $3 \times 100\text{ cm}^3$ Wasser, 100 cm^3 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, $2 \times 100\text{ cm}^3$ einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und $2 \times 100\text{ cm}^3$ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg ; $2,7\text{ kPa}$) bei 20°C zur Trockne. Der Rückstand wird an 20 g Siliciumdioxidgel fixiert, auf eine Säule von 80 g Siliciumdioxidgel ($0,05 - 0,2\text{ mm}$) aufgebracht (Säulendurchmesser 3 cm , Höhe 12 cm). Man eluiert nacheinander mit 250 cm^3 eines Cyclohexan-Äthylacetat-Gemischs (90-10 Vol.), 500 cm^3 eines 80-20-Gemisches (Vol.), 1000 cm^3 eines 70-30 Ge-

221272

-108-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

mischs (Vol.), 2000 cm³ eines 60-40 Gemischs (Vol.) und 2000 cm³ eines 40-60 (Vol.) Gemischs, wobei man Fraktionen von 125 cm³ gewinnt. Man gewinnt und konzentriert die Fraktionen 34 bis 45 zur Trockne und erhält 3,44 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3- [(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl] -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form) in der Form einer braunen klaren Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3410, 1800, 1720, 1500, 1370, 1230, 1045, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
1,48 (s, 9H, (CH₃)₃-C-); 3,81 (s, 3H, Δ NCH₃); 3,38 und 4,03 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,58 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,75 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,85 (dd, J = 4,5 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (d, J = 9,5, 1H-CH=CH-S-); 6,79 (d, J = 9,5, 1H, =CHS-); 6,98 (s, 1H, -COOCH \leq).

Man rührt 16 Stunden bei 25 °C ein Gemisch von 3,11 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3- [(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl] -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form), 50 cm³ Acetonitril und 1,9 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat. Man konzentriert anschließend die Mischung unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C und rührt den Rückstand in Anwesenheit von 100 cm³ Äthylacetat und 100 cm³ einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung. Man dekantiert, wäscht mit 50 cm³ einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 50 cm einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man erhält 1,55 g 7-Amino-2-benz-

221272

-109-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

hydroxycarbonyl-3- [(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form) in der Form einer rohen braunen Meringe.

Rf = 0,21 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Lösungsmittel Dichloräthan-Methanol 85-15 (Vol.)].

Zu einer auf +4 °C gekühlten Lösung von 2,89 g 2-syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure in 10 cm³ Methylenchlorid fügt man 0,71 g Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 40 Minuten bei 4 °C und anschließend 30 Minuten bei 20 °C und filtriert die Lösung.

Zu dieser filtrierten, auf -30 °C abgekühlten Lösung fügt man eine Lösung von 1,55 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Z-Form) in 13 cm³ Methylenchlorid, versetzt mit 0,46 cm³ Triäthylamin. Man entfernt das Kühlbad und rührt 1 Stunde bei 20 °C. Man konzentriert anschließend das Gemisch unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C und nimmt den Rückstand in 100 cm³ Äthylacetat auf. Man wäscht diese organische Phase mit 3 x 50 cm³ Wasser, 50 cm³ 0,05 n-Chlorwasserstoffsäure, 50 cm³ einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 50 cm³ Wasser, das mit Natriumchlorid halbgesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg 2,7 kPa) bei 20 °C. Man löst das Konzentrat in 25 cm³ eines Gemischs Cyclohexan-Äthylacetat 10-90 (Vol.) und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 300 cm³ Siliciumdioxidgel (0,04 - 0,6 mm) (Säulendurchmesser 5 cm, Höhe 33 cm). Man eluiert mit 3 l eines Gemischs Cyclohexan-Äthylacetat (10-90 Vol.) unter einem Stickstoffdruck von 0,4 bar, wobei man Fraktionen von 110 cm³ gewinnt. Nach dem Konzentrieren

221272

-110-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

der Fraktionen 9 bis 17 zur Trockne und dem Trocknen erhält man 0,98 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Z-Form) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3380, 1805, 1725, 1680, 1515, 1050, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,81 (s, 3H, >NCH_3); 3,89 und 4,01 (2 d, J = 19, 2H, $-\text{S-CH}_2-$);
4,10 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,66 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,24 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,72 und 6,76 (2 d, J = 10, 2H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 6,72 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 7,07 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C-NH}$).

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 0,93 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Z-Form) in 10 cm^3 Methylenchlorid und $0,39\text{ cm}^3$ Dimethylacetamid fügt man $0,17\text{ cm}^3$ Phosphortrichlorid und rührt 45 Minuten bei der gleichen Temperatur. Man verdünnt das Gemisch mit 200 cm^3 Äthylacetat, wäscht 2 x 50 cm^3 einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 50 cm^3 einer mit Natriumchlorid gesättigten Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20°C zur Trockne. Der Rückstand wird an 5 g Siliciumdioxidgel (0,05 - 0,2 mm) fixiert und das Pulver wird auf eine Säule von 15 g Siliciumdioxidgel (0,05 - 0,2 mm) (Durchmesser 2 cm, Höhe 8 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit 100 cm^3 eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (75 - 25 Vol.), 250 cm^3 des Gemischs (50 - 50 Vol.) und

221272

-111-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

250 cm³ des Gemischs 25-75 (Vol.), wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt. Man konzentriert unter vermindertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) bei 25 °C die Fraktionen 3 bis 7 zur Trockne und erhält 0,74 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Z-Form) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 1790, 1725, 1685, 1515, 1370, 1050, 755, 740

MNR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
3,56 und 3,69 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,81 (s, 3H, >NCH₃); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 5,13 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,99 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,76 (AB, J = 11, 2H, -CH=CH-S); 6,9 (d, J = 10, 1H-CONH-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-); 7,01 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-).

Man löst 0,67 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7- 2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido -3- (1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (syn-Isomeres, Z-Form) in 3,6 cm³ Trifluoressigsäure und 0,07 cm³ Anisol. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 5 °C und anschließend 30 Minuten bei 20 °C gerührt und unter vermindertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 2 cm³ Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung wird unter Rühren in 10 cm³ Äthyläther gegossen. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 0,33 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino)-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-thiazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en (syn Isomeres, Z-Form) in Form des Trifluoracetats.

221272

-112-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Rf = 0,50 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Lösungsmittel Äthylacetat-Aceton-Essigsäure-Wasser (50-20-10-10 (in Vol.))].

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3300, 1785, 1675, 1180, 1140, 1050

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
3,8 und 3,85 (AB, J = 17,5, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,93 (s, 3H, NCH_3);
4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,26 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 10, H in 7); 6,75 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,87 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,91 (d, J = 11, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-$); 9,34 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$).

Bezugsbeispiel 3

Man rührt bei 20 °C während 16 Stunden eine Lösung von 4,06 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 2 beschrieben) in 150 cm^3 Acetonitril mit 2,28 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat. Man konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C bis auf ein Volumen von 10 cm^3 , verdünnt mit 150 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit 100 cm^3 einer 2 %-igen Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit 2 x 150 cm^3 Wasser, das mit Natriumchlorid gesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man gewinnt 3,5 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in der Form eines braunen Feststoffes.

221272 -113-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3430, 3360, 1780, 1725, 1370, 1180, 1170, 1070, 745, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
2,43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,12 und 3,75 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
4,36 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,74 (d, J = 4, 1H, H in 7);
6,87 (d, J = 12, 1H- $\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,90 (s, 1H, $\text{COOCH} <$);
6,99 (d, J = 12, 1H, $=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,40 (2 d, J = 9, $-\text{C}_6\text{H}_4$).

Zu einer auf $+4^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von 7,97 g 2-syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure in 100 cm^3 Methylenchlorid fügt man unter Rühren 1,85 g Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 40 Minuten bei $+4^\circ\text{C}$ und anschließend 30 Minuten bei 20°C und filtriert die Lösung.

Zu der filtrierten, auf -30°C gekühlten Lösung fügt man rasch eine Lösung von 3,47 g 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4. 2. 0] oct-2-en, in roher Form (Gemisch der E- und Z-Formen), in 30 cm^3 Methylenchlorid, versetzt mit $0,84\text{ cm}^3$ Triäthylamin. Man nimmt das Kühlbad gegen Ende der Zugabe weg und rührt 1 Stunde 50 Minuten bei 20°C . Das Reaktionsgemisch wird bei 20°C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert und in 250 cm^3 Äthylacetat aufgenommen. Man wäscht die organische Phase mit $3 \times 100\text{ cm}^3$ Wasser, 100 cm^3 0,05 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 cm^3 einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und $2 \times 100\text{ cm}^3$ Wasser, das mit Natriumchlorid halbgesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat, und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 20 cm^3 Äthylacetat aufgenommen, man fügt 20 cm^3 Cyclohexan zu, filtriert und chromatographiert die Lösung an einer Säule von

221272

-114-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

300 g Siliciumdioxidgel (0,04 - 0,6 mm) (Durchmesser der Säule 6 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 4 l eines Cyclohexan-Äthylacetat-Gemischs (40-60 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 125 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 6 bis 25 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C konzentriert und man gewinnt 4,8 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemische der E- und Z-Formen) in Form einer cremefarbenen Meringe.

Man führt eine zweite Chromatographie durch gleich wie die erste und trennt in den Fraktionen 12 bis 16 1,21 g des Z-Isomeren und in den Fraktionen 22 bis 40 1,49 g des E-Isomeren ab; die Fraktionen 17 bis 21 enthalten 0,8 g des E- und Z-Gemischs.

Z-Isomeres:

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000,
735

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,03 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃); 3,36 und 4,07 (2 d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 4,09 (s, 3H, -OCH₃); 4,52 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,16 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,43 (AB, J = 8, 2H, -CH=CH); 6,86 (s, 1H, -CHOCO-); 6,71 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 7,75 (d, J = 9, 2H, H in ortho des Tosyls).

E-Isomeres:

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050,

221272

-115-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

755, 735

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
2,45 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 3,19 und 3,77 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,6 (d, J = 4, H in 6); 6,18 (dd, J = 4 und 9, H in 7); 6,72 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,93 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,11 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$); 7,73 (d, J = 9, 2H, H in ortho des Tosyls).

3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in 30 cm^3 Methylenchlorid gelöst. Man fügt 1,2 g N,N-Dimethylacetamid zu. Die Lösung wird unter einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff gehalten, auf -10°C gekühlt und mit 0,9 g Phosphortrichlorid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten bei einer Temperatur von -10 bis -5°C gerührt und anschließend mit 250 cm^3 Äthylacetat verdünnt und mit 150 cm^3 einer wäßrigen gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 2 x in 100 cm^3 einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren wird die organische Lösung unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) bei 30°C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 20 cm^3 Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung wird an einer Säule (Höhe 25 cm, Durchmesser 5 cm), die 240 g Siliciumdioxid (0,04 - 0,63 mm) enthält, chromatographiert. Man eluiert mit 2 l eines Gemisches von Cyclohexan-Äthylacetat (60-40 Vol.) und gewinnt Fraktionen von 100 cm^3 . Die Fraktionen 8 bis 13 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30°C konzentriert. Man erhält 1,7 g 2-Benz-

221272

-116-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

hydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)-acetamido]-3-(2-tosyloxyvinyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Rf = 0,52 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Lösungsmittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)].

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3400, 1790, 1725, 1685, 1520, 1375, 1190, 1180, 1075, 1050, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
2,42 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Tosyl); 3,33 und 3,42 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,03 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,87 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,87 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}$); 6,87 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$); 7,0 (s breit, 1H, NH-Thiazol); 7,78 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

1,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyloxy)-acetamido]-3-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in einem Gemisch von 30 cm^3 Ameisensäure und 10 cm^3 destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wird 30 Minuten auf 50 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen filtriert man die Ausfällung und konzentriert das Filtrat unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,33 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Der Rückstand wird in 50 cm^3 Diäthyläther aufgenommen. Das Produkt wird fest und wird filtriert, 2 x mit 25 cm^3 Diäthyläther gewaschen und anschließend unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 0,75 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyloxy)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-

221272

-117-

8.11.1980

AP C.07 D/221 272

(57 425/18)

oxo-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en
(syn-Isomeres, E-Form) in der Form des Solvats mit Ameisen-
säure.

Rf = 0,57 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluier-
mittel Gemisch von Äthylacetat-Aceton-Wasser-Essigsäure
50-20-10-10 (Vol.)].

IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3400, 3340, 3000, 2820, 2200, 1775, 1720, 1670, 1630, 1370,
1190, 1165, 1070

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
2,42 (s, 3H- CH_3 Tosyl); 3,55 und 3,78 (AB, J = 19, 2H,
- SCH_2 -); 3,83 (s, 3H, - OCH_3); 5,14 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,75 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,65 (d, J = 12, 1H,
- $\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2$ -); 6,73 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 7,18 (s,
breit, - NH^+_3); 9,58 (d, J = 9, 1H, - CONH -).

Eine Lösung von 0,1 g des Ameisensäuresolvats von 7-[2-(2-
Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-
3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en
(syn-Isomeres, E-Form) und 0,02 g Thiophenol in 1 cm^3 N,N-
Dimethylformamid wird auf 0 °C gekühlt. Man fügt tropfenweise
eine Lösung von 0,069 g N,N-Diisopropyl-N-äthylamin in 3 cm^3
N,N-Dimethylformamid zu. Das Reaktionsgemisch wird unter Rück-
fluß gehalten und 1 Stunde bei 25 °C gerührt. Durch Verdampfen
des Lösungsmittels unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,33
kPa) bei 30 °C erhält man 0,19 g eines Rückstands, dessen
chromatographische Untersuchung (Siliciumdioxidgelchromato-
graphieplatte, Eluiermittel: Äthylacetat-Aceton-Wasser-Essig-
säure-Gemisch (50-20-10-10 Vol.) , zeigt die Bildung von 7-

221272

-118-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-phenylthiovinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) : Rf = 0,62.

Bezugsbeispiel 4

Man erwärmt auf 60 °C unter Rühren und unter Stickstoff während 1 1/2 Stunden ein Gemisch von 40,73 g 2-Benzhydroxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 2), 300 cm³ Dimethylformamid, 13,94 g 1-Methyl-5-mercaptotetrazol und 20,9 cm³ N,Äthyl-N,N-diisopropylamin. Man verdünnt darauf das Gemisch mit 2 l Äthylacetat, wäscht nacheinander mit 3 x 1 l Wasser und anschließend mit 1 l 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 1 l einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung, und 2 x 1 l einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 30 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man gewinnt 35,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in Form einer braunen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃), charakteristische Banden (cm⁻¹)
3410, 1800, 1715, 1505, 1370, 1050, 945, 760, 745

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,32 und 4,15 (2d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,94 (s, 3H >NCH₃); 4,56 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,72 (d, J = 10, 1H, -CONH-); 5,83 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH₂); 7,05 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS); 7,58 (d, J = 16, 1H-, =CHS-).

221272

-119-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man rührt 16 Stunden bei 25 °C ein Gemisch von 34,87 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetra-zolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (E-Form), 560 cm³ Acetonitril und 21,31 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat. Man konzentriert darauf das Gemisch bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) und nimmt den Rückstand in 1 l Äthylacetat auf. Man neutralisiert unter Rühren mit 500 cm³ einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung, dekantiert, wäscht mit 3 x 500 cm³ einer mit Natriumchlorid halbgesättigten Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C. Man erhält 19,59 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in Form einer braunen Meringe.

RF = 0,27 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Lösungsmittel: Dichloräthan-Methanol-85-15 (Vol.)].

Zu einer auf 4 °C gekühlten Lösung von 36,59 g 2-syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazoly)-essigsäure in 135 cm³ Methylenchlorid fügt man 8,90 g Dicyclohexylcarbodiimid. Nach 40-minütigem Rühren bei 4 °C und 30 Minuten bei 20 °C wird die Lösung filtriert.

Zu dieser filtrierten auf -30 °C gekühlten Lösung gibt man unter Rühren eine Lösung von 19,59 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in 165 cm³ Methylenchlorid versetzt mit 5,8 cm³ Triäthylamin. Man entfernt das Kühlbad und rührt 1 1/2 Stunden weiter. Man konzentriert anschließend das Gemisch bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa), nimmt den Rückstand

221272

-120-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

in 1 l Äthylacetat auf, wäscht nacheinander mit 500 cm³, Wasser, 500 cm³ 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 2 x 250 cm³ einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und anschließend 2 x 500 cm³ einer halb mit Natriumchlorid gesättigten Lösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert den Rückstand an 100 Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) und bringt das erhaltene Pulver auf eine Säule von 700 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 61 cm) auf. Man eluiert nacheinander mit 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (80-20 Vol.), 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (70-30 Vol.), 3 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (60-40 Vol.), 3 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.), 6 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (40-60 Vol.), und 7,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (30-70 Vol.), wobei man Fraktionen von 600 cm³ gewinnt. Nach dem Verdampfen bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) der Fraktionen 27 bis 37 zur Trockne und dem Trocknen erhält man 15,52 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7- [2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1210, 1050, 945, 755,
740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, σ in ppm, J in Hz)
3,28 und 4,06 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-); 3,91 (s, 3H, >NCH₃);
4,06 (s, 3H, -OCH₃); 4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,14 (dd,
J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H in 5 des Thiazols);

221272

-121-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

6,94 (s, 1H, -COOCH <); 6,99 J = 16, 1H, -CH=CH-); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS).

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 15,17 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 160 cm^3 Methylenchlorid und $6,4\text{ cm}^3$ Dimethylacetamid, fügt man $2,8\text{ cm}^3$ Phosphortrichlorid und rührt eine Stunde bei der gleichen Temperatur. Man konzentriert das Gemisch (bei 20°C unter 25 mm Hg; 3,3 kPa) auf etwa 20 cm^3 , verrührt auf 1 l Äthylacetat und wäscht nacheinander mit $2 \times 500\text{ cm}^3$ einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und $2 \times 500\text{ cm}^3$ einer halb mit Natriumchlorid gesättigten Lösung. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren konzentriert man bei 20°C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa). Der Rückstand wird an 50 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) fixiert, das erhaltene Pulver wird an einer Säule von 250 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 37 cm) fixiert. Man eluiert nacheinander mit 1 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (75-25 Vol.), 2 l des Gemischs 50-50 (Vol.) und 2 l des Gemischs 25-75 (Vol.), wobei man Fraktionen von 600 cm^3 gewinnt. Nach dem Verdampfen bei 25°C unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) der Fraktionen 4 bis 6, gewinnt man 9,8 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3390, 1785, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1040, 940, 760,
735

221272

-122-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,60 und 3,70 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,95 (s, 3H, >NCH_3);
4,10 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd,
J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H in 5 des Thiazols);
6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$ \leftarrow); 7,02 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}$); 7,04
(d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$); 7,05 (s, 1H, >NH); 7,37 (d, J = 16,
 $=\text{CHS}-$).

Man löst 9,32 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 50 cm^3 Trifluoressigsäure und 1 cm^3 Anisol. Man rührt eine Stunde bei 4 °C und 30 Minuten bei 20 °C und konzentriert anschließend bei 20 °C unter verringertem Druck (0,05 mm Hg; 0,007 kPa). Man nimmt das Konzentrat mit 2 x 200 cm^3 Äthylacetat auf, wobei man jedesmal bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) verdampft. Der Rückstand wird in 100 cm^3 Diäthyläther trituiert. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 4,87 g eines cremefarbenen festen Stoffs, der 80 % des erwarteten Produkts und 20 % eines N-tritylierten Produkts (gemäß NMR) enthält.

Man löst den vorstehenden Feststoff in 35 cm^3 Trifluoressigsäure und gießt die erhaltene Lösung unter Rühren in 175 cm^3 Diäthyläther. Nach dem Filtrieren und Trocknen erhält man 4,57 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form des Trifluoracetats.

221272

-123-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Rf = 0,49 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Lösungsmittel: Äthylacetat-Aceton-Essigsäure-Wasser (50-20-10-10, Vol.)].

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3320, 1780, 1675, 1200, 1140, 1040, 950

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
3,66 und 3,86 (2 d, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,90 (s, 3H, NCH_3);
4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd,
J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,89 (s, 1H, H in 5 des Thiazols);
7,0 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,1 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$);
9,7 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Bezugsbeispiel 5

Man hält auf 60°C und unter Stickstoff ein Gemisch von 0,57g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben), 15 cm^3 Dimethylformamid und 0,17 g 1-(2-Hydroxyäthyl)-5-mercaptopotetrazol. Man fügt tropfenweise zu diesem Gemisch unter Rühren während 15 Minuten eine Lösung von $0,1\text{ cm}^3$ N-Äthyl-N,N-diisopropylamin in 5 cm^3 Dimethylformamid. Nach $3\frac{1}{2}$ Stunden bei 60°C verdünnt man die Mischung mit 100 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit $5 \times 50\text{ cm}^3$ destilliertem Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20°C zur Trockne. Man löst den Rückstand in 5 cm^3 Methylenchlorid und chromatographiert die Lösung an einer Säule von 80 g Siliciumdioxidgel (0,04-0,06 mm) (Säulendurchmesser 2 cm, Höhe 15 cm). Man eluiert mit 300 cm^3 eines Cyclohexan-Äthylacetat-Gemischs (25-75 (Vol.) unter einem

221272

-124-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt.

Man gewinnt in der Fraktion 1, 0,06 g des Ausgangsprodukts. Die Fraktionen 2 bis 4 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C konzentriert und man erhält 0,4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[1-(2\text{-hydroxyäthyl})-5\text{-tetrazolyl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7- \left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form)}.$

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 1785, 1720, 1580, 1525, 1370, 1210, 1035, 940, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
3,57 und 3,67 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,07 (s, 3H, -OCH₃);
4,1 und 4,35 (2 t, 4H, -CH₂CH₂O-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,94 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H in 5 des Thiazols);
6,95 (s, 1H, -COOCH<); 6,97 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-);
7,00 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

Man löst 0,39 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[1-(2\text{-hydroxyäthyl})-5\text{-tetrazolyl} -2\text{-thiovinyl} \right] -7- \left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form)} \right.$ in 7 cm³ Ameisensäure, verdünnt mit 4 cm³ Wasser und erwärmt während 30 Minuten auf 50 °C. Man läßt abkühlen, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (0,05 mm Hg; 0,007 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird in 10 cm³ Diisopropyläther trituiert, und man gewinnt nach dem Filtrieren und Trocknen 0,2 g des Ameisensäuresolvats von 7- $\left[2-(2\text{-Amino-4-thiazolyl}) -2\text{-methoxyiminoacetamido} -2\text{-carboxy-3-} \left\{ \left[1-(2\text{-hydroxyäthyl})-5\text{-} \right. \right. \right.$

221272 -125-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

tetrazolyl]-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines blaßgelben Feststoffs.

Man behandelt unter Rückfluß mit 50 cm³ Äthanol, 0,9 g des Ausgangsprodukts (im Zustand des Solvats), entfernt einen geringen unlöslichen Anteil durch Filtrieren, läßt 2 Stunden auf 20 °C abkühlen und 2 Stunden auf 4 °C und filtriert. Man erhält 0,41 g des vorstehenden Produkts in der Form seines internen Salzes.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,63 und 3,87 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-); 3,77 und 4,41 (2 t, 4H, -CH₂CH₂O-); 3,84 (s, 3H, -OCH₃); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,89 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,94 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Bezugsbeispiel 6

Man rührt bei 20 °C unter Stickstoff während 17 Stunden ein Gemisch von 13,58 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxy-carbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 2 beschrieben), 40 cm³ Dimethylformamid, 0,13 cm³ Trimethylchlorsilan, 2,91 g 2-Methyl-5-mercapto-1,3,4,-thiadiazol und 3,85 cm³ N-Äthyl-N,N-diisopropylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 500 cm³ Äthylacetat, wäscht nacheinander mit 4 x 250 cm³ Wasser, 250 cm³ 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 2 x 250 cm³ einer 2%igen Natrium-

221272

-126-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

bicarbonatlösung, 500 cm³ Wasser und 2 x 250 cm³ mit Natriumchlorid gesättigtem Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird an 50 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) fixiert und das Pulver wird an einer Säule von 200 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 47 cm) aufgebracht. Man eluiert mit Cyclohexan-Äthylacetat-Gemischen: 500 cm³ 80-20 (Vol.), 2000 cm³ 40-60 (Vol.) und 8000 cm³ 40-60 (Vol.), wobei man Fraktionen von 125 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 38 bis 80 werden gewonnen und bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 7,91 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in der Form einer klaren braunen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3420, 1805, 1720, 1505, 1370, 1050, 940, 760, 745

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
E-Form: 1,5 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,75 (s, 3H, -CH₃); 3,30 und 4,15, (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,7 bis 5,9 (mt, 2H, -CONH- und H in 7); 6,97 (s, 1H, -COOCH<); 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,53 (d, J = 16, 1H, =CHS-).

Z-Form: 1,5 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,74 (s, 3H, -CH₃); 3,45 und 4,11 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H in 6); 5,7 bis 5,9 (mt, 2H, -CONH- und H in 7); 6,78 (d, J = 10, 1H, -CH=CHS-); 6,88 (d, J = 10, 1H, =CHS-); 6,95 (s, 1H, -COOCH<).

221272

-127-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man rührt während 16 Stunden bei 20 °C ein Gemisch von 7,67 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3- [(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen), 120 cm³ Acetonitril und 4,57 g p-Toluolsulfonsäure-monohydrat. Man verdünnt das Gemisch mit 300 cm³ Äthylacetat, wäscht mit 200 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 3 x 200 cm³ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Man erhält so 4,32 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3- [(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en in der Form einer rot-braunen Meringe.

Rf = 0,17 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel, Methylenchlorid-Methanol (85-15 Vol.)].

Zu einer auf 5 °C gekühlten Lösung von 7,81 g der 2-syn-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-essigsäure in 30 cm³ Methylenchlorid fügt man 1,90 g Dicyclohexylcarbodiimid. Man rührt 40 Minuten bei 5 °C und anschließend bei 20 °C während 30 Minuten und filtriert die Lösung.

Zu dieser auf -30 °C gekühlten Lösung fügt man eine Lösung von 4,32 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3- [(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der E- und Z-Formen) in 25 cm³ Methylenchlorid, versetzt mit 1,25 cm³ Triäthylamin. Man entfernt das Kühlbad und rührt 1 Stunde 50 Minuten bei 20 °C. Man konzentriert anschließend unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C, nimmt den Rückstand in 300 cm³

221272

-128-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Äthylacetat auf, wäscht nacheinander mit 3 x 100 cm³ Wasser, 100 cm³ 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 100 cm³ einer 1%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 100 cm³ Wasser, das mit Natriumchlorid halbgesättigt ist, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird an 30 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) fixiert und das Pulver wird auf eine Säule von 130 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 54 cm) aufgebracht. Man eluiert nacheinander mit Gemischen von Cyclohexan-Äthylacetat: 500 cm³ (80-20 Vol.), 1000 cm³ (60-40 Vol.), 2000 cm³ (40-60 Vol.) und 3000 cm³ (20-80 Vol.), wobei man Fraktionen von 125 cm³ gewinnt. Nach dem Verdampfen der Fraktionen 32 bis 49 unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C erhält man 3,2 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in der Form einer braunen klaren Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1050, 940, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

Man beobachtet folgende wesentliche Signale:

2,74 und 2,75 (2 s, total 3H, —CH₃); 4,09 (s, 3H, = NOCH₃);
6,73 (s, 1H, H in 5 des Thiazols).

Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von 2,99 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-

221272

-129-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z--Formen) in 30 cm³ Methylenchlorid und 1,25 cm³ Dimethylacetamid, fügt man 0,54 cm³ Phosphortrichlorid und rührt 30 Minuten bei dieser Temperatur. Man verdünnt mit 500 cm³ Äthylacetat, wäscht nacheinander mit 2 x 100 cm³ einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 200 cm³ einer halb mit Natriumchlorid gesättigten Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne. Der Rückstand wird an 10 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) fixiert und das Pulver wird an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 23 cm) fixiert. Man eluiert nacheinander mit Gemischen von Cyclohexan-Äthylacetat: 500 cm³ (75-25 Vol.), 750 cm³ (50-50 Vol.), 1000 cm³ (25-75 Vol.), wobei man Fraktionen von 125 cm³ von 135 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 9 bis 14 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert, man erhält 1,55 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-1,3-thiazol-4-yl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemische der E- und Z-Formen) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 1790, 1720, 1685, 1515, 1370, 1045, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

Man beobachtet folgende wesentliche Signale:

2,77 (s, 3H, -CH₃); 4,09 (s, 3H, =NOCH₃); 6,77 (s, 1H, H in 5 des Thiazols).

221272 -130-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man löst 1,47 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 8 cm³ Trifluoressigsäure und 0,15 cm³ Anisol. Das Gemisch wird 1 Stunde bei 5 °C und 30 Minuten bei 20 °C gerührt, und anschließend unter Rühren in 35 cm³ Diäthyläther gegossen. Man filtriert, trocknet und erhält 1 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetamido]-2-carboxy-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, Gemisch der Formen E und Z) in Form des Trifluoracetats.

Rf = 0,50 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Lösungsmittel: Äthylacetat-Aceton-Essigsäure-Wasser (50-20-10-10 Vol.)].

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 3300, 1780, 1675, 1200, 1140, 1050, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
E-Form: 2,74 (s, 3H, -CH₃); 3,69 und 3,83 (2 d, J = 17, 2H, -SCH₂-); 3,91 (s, 3H, -OCH₃); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 und 10, 1H, H in 7); 6,85 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 7,16 und 7,32 (2 d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 9,75 (d, J = 10, 1H, -CONH-). Form Z: 3,88 und 3,92 (2d, J = 17, 2H, -SCH₂); 6,91 (AB Grenze, 2H, -CH=CH-)

Bezugsbeispiel 7

Zu einer Lösung von 4,4 g 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, E-Form (beschrieben im Beispiel 4) in

221272

-31-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

100 cm³ Methylenchlorid, fügt man 6,2 g 2-(2-Tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-essigsäure, syn-Isomeres, man kühlt auf 4 °C und unter Rühren fügt man nacheinander 0,1 g 4-Dimethylamino-pyridin und 1,89 g Dicyclohexylcarbodimid. Man entfernt das Kühlbad, rührt 1 1/2 Stunden bei 20 °C. Man filtriert und konzentriert das Gemisch bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa), nimmt den Rückstand in 500 cm³ Äthylacetat auf, wäscht mit 250 cm³ 1n-Chlorwasserstoffsäure, mit 2 x 100 cm³ einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung, 2 x 100 cm³ Wasser und 100 cm³ Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an 20 g Siliciumdioxidgel (0,05 - 0,2 mm) fixiert und das Pulver wird auf eine Säule von 70 g Siliciumdioxidgel (Durchmesser der Säule 2,6 cm, Höhe 30 cm) aufgebracht, die präpariert wurde mit einem Gemisch von Cyclohexan-Äthylacetat (80-20 Vol.). Man eluiert nacheinander mit 500 cm³ eines Cyclohexan-Äthylacetat-Gemisches (80-20 Vol.), 1000 cm³ des Gemischs (70-30 Vol.) und 1200 cm³ des Gemischs (60-40 Vol.), wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt.

Die Fraktionen 33 bis 42 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C verdampft. Man erhält 2 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-thiazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3390, 1800, 1720, 1680, 1655, 1525, 1490, 1450, 750, 700

221272

-132-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,72 und 3 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$); 3,96 (s, 3H, NCH_3);
4,44 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,35 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in
7); 6,40 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,95 (d, J = 16, 1H,
 $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH} <$); 7,60 (d, J = 16, 1H,
 $=\text{CHS}-$).

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 2 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 17 cm^3 Methylenchlorid und $0,64\text{ cm}^3$ Dimethylacetamid fügt man unter Rühren $0,302\text{ cm}^3$ Phosphor-trichlorid. Nach 10 Minuten bei der gleichen Temperatur verdünnt man in 500 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit $2 \times 100\text{ cm}^3$ einer 5%igen Natriumbicarbonatlösung und $2 \times 100\text{ cm}^3$ einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20°C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 10 cm^3 Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung wird an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel (0,04-0,06 mm) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 20 cm), die präpariert wurde mit einem Cyclohexan-Äthylacetat-Gemisch (65-35 Vol.), chromatographiert. Man eluiert mit 2 l des gleichen Gemischs unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 120 cm^3 gewinnt.

Die Fraktionen 6 bis 21 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 6,7 kPa) bei 20°C zur Trockne konzentriert und man erhält 0,85 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-

221272 -133-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum: (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3400, 1790, 1715, 1690, 1510, 1490, 1450, 950, 750, 710

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,43 und 3,50 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$); 3,94 (s, 3H, $>\text{NCH}_3$);
5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,10 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);
6,41 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,71 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-\text{NH}-$);
6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$); 6,97 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

Man behandelt eine Lösung von 0,85 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-trityloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 10 cm^3 Tetrahydrofuran, in 10 cm^3 wäßriger (50 % Vol.) Ameisensäure, während 30 Minuten bei 50°C . Man konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) bei 20°C zur Trockne, nimmt den Rückstand in 20 cm^3 Äthanol bei 60°C auf, läßt abkühlen, isoliert die erhaltenen Kristalle auf dem Filter, wäscht mit $2 \times 10 \text{ cm}^3$ Diäthyläther und trocknet. Man erhält 0,24 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-hydroxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3440, 3360, 3200, 1785, 1720, 1680, 1610, 1405

NMR-Protonenspektrum (360 MHz, $\text{DMSO } d_6$, δ in ppm, J in Hz)
3,65 und 3,91 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$); 4,97 (s, 3H,

221272

-134-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

- δ NCH₃); 5,25 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 6,96 (d, J = 14, 1H, -CH=CHS-); 7,07 (d, J = 14, 1H-, =CHS-); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Bezugsbeispiel 8

Zu einer Lösung von 3,4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] octen-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben) in 85 cm³ N,N-Dimethylformamid fügt man 0,43 g 2-Mercaptopyridin-N-oxid und 0,6 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin und rührt 30 Minuten bei 25 °C. Man fügt erneut 0,43 g 2-Mercaptopyridin-N-oxid und 0,6 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin zu und rührt weitere 10 Minuten bei 25 °C und verdünnt anschließend mit 250 cm³ Äthylacetat. Man wäscht 2 x mit 200 cm³ Wasser und anschließend mit 200 cm³ 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure und mit 200 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4, kPa) bei 40 °C verdampft. Der Rückstand (3,5 g) wird zu 0,5 g des in gleicher Weise erhaltenen Produkts gefügt und an 80 g Siliciumdioxidgel (0,04-0,06 mm) (Säulendurchmesser 5 cm) chromatographiert, wobei man mit 10 l eines Gemisches von Äthylacetat und Methanol (98-2 Vol.) unter einem Druck von 50 kPa eluiert und Fraktionen von 120 cm³ gewinnt. In den Fraktionen 2 bis 4 gewinnt man 1,1 g unverändertes Ausgangsprodukt. Die Fraktionen 45 bis 75 werden unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C konzentriert und man erhält 1,6 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(1-oxid-pyrid-2-yl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form)

221272

-135-

8.11.1980

AP. C 07 D/221 272

(57 425/18)

in der Form einer grauen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945,
750

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,60 und 3,69 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,08 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$);
5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,97 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in
7); 6,57 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,76 (s, 1H, H des Thia-
zols); 7,0 (s, 2H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ und $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$); 7,1 bis 7,5
(Massiv, aromatisch); 8,25 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Man löst 2,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-[(1-oxid-2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 54 cm^3 Ameisensäure. Die Lösung wird mit 21 cm^3 destilliertem Wasser verdünnt und 20 Minuten bei 50 °C gerührt. Nach Filtrieren in der Wärme werden die Lösungsmittel unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,33 kPa) bei 40 °C verdampft. Der Rückstand wird in 50 cm^3 Äthanol trituriert. Man bringt unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne. Man wiederholt diesen Arbeitsgang einmal. Der Rückstand wird in 50 cm^3 Äthanol aufgenommen; der Feststoff wird abgesaugt, mit 15 cm^3 Äthanol und anschließend mit 2 x 25 cm^3 Äthyläther gewaschen, schließlich unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,33 kPa) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 0,98 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-[(1-oxid-2-pyridyl)-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines grauen Pulvers.

221272

-136-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})

3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)

3,75 und 4,16 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,88 (s, 3H, $-\text{NOCH}_3$);
5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,73 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in
7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 7,05 und 7,32 (AB, J = 16,
2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,63 (d, J = 7, 1H, H in 3 Pyridin); 7,1 bis
7,5 (Massiv, 4H, H in 4 und 5 Pyridin $+-\text{NH}_2$); 7,63 (d, J = 7,
1H, H in 3 Pyridin); 8,32 (d, J = 6, 1H, H in 6 Pyridin);
9,64 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Bezugsbeispiel 9

Zu einer Lösung von 4,9 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben) in 40 cm^3 Dimethylformamid fügt man nacheinander bei 22 $^\circ\text{C}$ unter Stickstoffatmosphäre und unter Rühren 0,738 g 3-Mercapto-6-methyl-1-oxid-pyridazin und 0,89 cm^3 N,N-Diisopropyläthylamin. Man rührt während 15 Minuten bei 25 $^\circ\text{C}$, verdünnt mit 600 cm^3 Äthylacetat, wäscht nacheinander mit 2 x 120 cm^3 Wasser, 120 cm^3 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 2 x 120 cm^3 einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung und 2 x 120 cm^3 einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 10 cm^3 Äthylacetat aufgenommen, und die Lösung wird an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2 mm) (Säulendurchmesser 2,4 cm) filtriert. Man eluiert mit 500 cm^3 Äthylacetat, wobei man nacheinander eine farblose Fraktion 1 von 100 cm^3 und eine blaßgelbe Fraktion 2 von 20 cm^3 und eine Fraktion 3

221272

-137-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

von 360 cm³ gewinnt. Letztere wird bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält 4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(6-methyl-1-oxid-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form einer braun-orangen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 1780, 1720, 1680, 1530, 1495, 1450, 1330, 1210, 1050, 1040, 1000, 945, 810, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,62 und 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
4,09 (s, 3H, -OCH₃); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,03 (s, 1H, C₆H₅)₃ CNH-); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols; 6,95 (s, 1H, -COOCH₃)).

Man rührt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 3,9 g E-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(6-methyl-1-oxid-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in einem Gemisch von 60 cm³ Ameisensäure und 25 cm³ destilliertem Wasser. Man filtriert das auf etwa 20 °C gekühlte Gemisch und konzentriert das Filtrat bei 30 °C unter verringertem Druck (0,05 mm Hg; 0,007 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand mit 50 cm³ Äthanol auf, konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne und wiederholt dies zweimal. Der feste Rückstand wird in 40 cm³ Äthanol unter Rückfluß während 5 Minuten behandelt und die auf etwa 20 °C gekühlte Suspension wird filtriert. Man gewinnt nach dem Trocknen 1,96 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-

221272

-138-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(6-methyl-1-oxid-3-pyridazinyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3420, 3320, 3220, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
2,33 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,70 und 3,97 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,81
(dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols);
7,18 bis 7,20 (Massiv, 5H, $-\text{CH}=\text{CH}-$ und $-\text{NH}_3^+$); 7,31 und 7,86
(2d, J = 7, H des Pyridazins); 9,62 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Bezugsbeispiel 10

Zu einer Lösung von 4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben), in 40 cm^3 trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man 0,7 g 5,6-Dioxo-4-methyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 0,77 cm^3 N,N-Diisopropyläthylamin. Das Reaktionsgemisch wird 90 Minuten bei 60 °C erwärmt und anschließend mit 200 cm^3 Äthylacetat verdünnt und mit 4 x 100 cm^3 destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat, Filtrieren und Verdampfen zur Trockne unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C chromatographiert man den Rückstand an Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 4 cm) und eluiert unter 50 kPa mit 3 l Äthylacetat, wobei man Fraktionen von 100 cm^3 gewinnt. Die Fraktionen 11 bis 29

221272

-139-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

werden unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 2,8 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450, 1040, 760

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
3,30 (s, 3H, -CH₃ Triazin); 3,30 und 4,0 (AB, J = 18, -S(O)CH₂); 3,88 (s, 3H, =NOCH₃); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,02 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,32 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,68 (s, 1H, H des Thiazols); 6,92 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,15 bis 7,55 (Massiv, aromatisch + -CONH- + (C₆H₅)₃CNH- + -CH=CH-S-).

Zu einer auf -30 °C gekühlten Lösung von 2,8 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 30 cm³ Methylenchlorid und 1,1 cm³ N,N-Dimethylacetamid, fügt man 0,53 cm³ Phosphortrichlorid und rührt das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei -15 bis -10 °C, worauf man es mit 250 cm³ Äthylacetat verdünnt. Man wäscht zweimal mit 100 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung und anschließend mit 250 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und verdampft das Lösungsmittel unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C. Der Rückstand wird an 120 g Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 20 cm) chromatographiert, wobei man mit 2 l eines Ge-

221272

-140-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

mischs von Cyclohexan-Äthylacetat (20-80 Vol.) unter einem Druck von 50 kPa eluiert und Fraktionen von 100 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 4 bis 16 werden unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 1,75 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines cremefarbenen Feststoffs.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
3,41 (s, 3H, -CH₃ Triazin); 3,58 und 3,68 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,04 (s, 3H, =NOCH₃); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,95 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,84 (d, J = 17, 1H, -CH=CH-S); 6,96 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 7,15 bis 7,55 (Massiv aromatisch + (C₆H₅)₃CNH- + -CH=CH-S-); 10,8 (s, 1H, -NH- Triazin).

1,7 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in 24 cm³ Ameisensäure gelöst. Nach dem Zusatz von 16 cm³ destilliertem Wasser, wird das Reaktionsgemisch 25 Minuten auf 50 °C erwärmt, anschließend in der Wärme filtriert und unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,33 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Feststoff wird mit 40 cm³ Äthanol trituiert und man bringt unter verringertem Druck (30 mm Hg;

221272

-141-

8.11.1980

AP G 07 D/221 272

(57 425/18)

4 kPa) bei 40 °C zur Trockne. Dieser Arbeitsgang wird einmal wiederholt und anschließend wird der erhaltene Rückstand in 30 cm³ Äthanol aufgenommen. Der unlösliche Anteil wird durch Filtrieren abgetrennt, mit 10 cm³ Äthanol und zweimal mit 50 cm³ Äther gewaschen und unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,33 kPa) bei 25 °C getrocknet. Man erhält 0,85 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-methyl-1,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines cremefarbenen Feststoffs.

Rf = 0,37 (Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel: Äthylacetat-Wasser-Essigsäure (3-2-2 Vol.).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,35 (s, 3H, -CH₃ Triazin); 3,65 und 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,83 (d, J = 16, -CH=CH-S-); 7,11 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S); 7,20 (s, breit, 3H, -NH₃⁺); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Bezugsbeispiel 11

Man rührt bei 60 °C während 80 Minuten unter Stickstoff ein Gemisch von 5,8 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben), 58 cm³ Dimethylformamid, 1,3 g 4-(2-Methoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin und 0,819 mg Diisopropyl-

221272

-142-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Äthylamin. Das auf etwa 20 °C gekühlte Gemisch wird mit 300 cm³ Äthylacetat verdünnt, die organische Phase wird viermal mit insgesamt 100 cm³ Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand, gelöst in 250 cm³ Äthylacetat, wird an einer Säule von 32 g Siliciumdioxidgel filtriert und in 500 cm³ Äthylacetat eluiert. Das Eluat wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne verdampft. Man erhält so 5,4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines beigen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
3,32 (s, 3H, -CH₂OCH₃); 3,60 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-); 4,05 (t, J = 5, 2H, -CH₂N <); 3,34 und 4,1 (dd, J = 18, 2H, -S(O)CH₂-); 4,00 (s, 3H, =NOCH₃); 4,66 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von 5,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4\text{-(2-methoxyäthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 53 cm³ Methylenchlorid, fügt man 2,06 cm Dimethylacetamid

221272

-143-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

und anschließend 0,91 cm³ Phosphortrichlorid. Man rührt 2 Stunden bei -10 °C und verdünnt anschließend die Lösung in 750 cm³ Äthylacetat, wäscht die Lösung zweimal mit 100 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat, konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C auf 50 cm³ und fügt 200 cm³ Isopropyläther zu. Der gebildete Feststoff wird durch Filtrieren isoliert, mit 20 cm³ Isopropyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält so 4,2 g eines cremefarbenen Feststoffs. Dieser Feststoff, gelöst in einem Gemisch aus Äthylacetat-Cyclohexan (70-30 Vol.) wird an einer Säule von Siliciumdioxid (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 20 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1500 cm³ eines Gemischs von Äthylacetat-Cyclohexan (70-30 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 75 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 9 bis 19 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält so 2,9 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxy-äthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines cremefarbenen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 705

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, σ in ppm, J in Hz)
3,34 (s, 3H, -CH₂OCH₃); 3,65 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-); 4,11 (t, J = 5, 2H, -CH₂N <); 3,60 und 3,68 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,06 (s, 3H, =NOCH₃); 5,11 (d, J = 4, 1H, H in 6);

221272

-144-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

5,95 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 6,86 (d, J = 16, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CHS.}$); 6,93 (d, J = 9, 1H, $-\text{COIII-}$); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH-}$).

Man löst 2,8 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\{$ [5,6-dioxo-4-(2-methoxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 50 cm³ Ameisensäure, fügt 25 cm³ Wasser hinzu, und erwärmt 15 Minuten auf 50 °C unter Rühren. Das Gemisch wird mit 25 cm³ Wasser verdünnt, abgekühlt, filtriert und bei 40 °C unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) zur Trockne konzentriert. Man nimmt den Rückstand dreimal mit 50 cm³ Äthanol auf, wobei man jedesmal unter verringertem Druck (0,05 mm Hg; 0,07 kPa) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird in 200 cm³ unter Rückfluß befindlichem Äthanol aufgenommen, in der Wärme über eine Glasfritte filtriert, der Rückstand wird erneut bei 100 cm³ Äthanol unter Rückfluß aufgenommen, in der Wärme filtriert und die beiden Filtrate werden vereinigt und auf 20 cm³ konzentriert, auf 0 °C gekühlt, der Rückstand wird filtriert und getrocknet. Man erhält 1,45 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{$ [5,6-dioxo-4-(2-methoxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl $\}$ -3-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines gelben Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110,
1040, 940

NMR-Protoneinspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)

221272

-145-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

3,36 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$); 3,56 (t, $J = 5$, 2H, $-\text{CH}_2^{\text{O}}$); 4,10 (t, $J = 5$, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}^{\text{C}}$); 3,62 und 3,73 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,96 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,18 (d, $J = 4$, 1H, H in 6); 5,81 (dd, $J = 4$ und 9 , 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,87 (d, $J = 15$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,29 (d, $J = 15$, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,70 (s, breit, 3H, $-\text{NH}_3^+$); 9,55 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,64 (s, 1H, $=\text{N NHCO}-$ oder $=\text{N N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$).

Das 4-(Methoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann nach der BE-PS 830 455 hergestellt werden.

Bezugsbeispiel 12

Man rührt bei 60°C unter Stickstoff 2 Stunden 30 Minuten ein Gemisch von 10 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben), 50 cm^3 Dimethylformamid, 2,56 g 4-(2,2-Dimethoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1-2,4-perhydrotriazin und $1,9\text{ cm}^3$ N,N-Diisopropyläthylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 600 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit $2 \times 150\text{ cm}^3$ Wasser, 150 cm^3 1 n-Chlorwasserstoffsäure, $2 \times 150\text{ cm}^3$ einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung, und $2 \times 150\text{ cm}^3$ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg ; $2,7\text{ kPa}$) zur Trockne. Der in 30 cm^3 Methylencchlorid getrocknete Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel (0,02-0,06) (Säulendurchmesser 7cm, Höhe 35 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 7 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (40-60 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa , wobei man Fraktionen von 100 cm^3 gewinnt. Die Frak-

221272

-146-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

tionen 27 bis 46 werden bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 8,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres E-Form) in der Form einer beigefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,34 und 4,12 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,40 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 3,94 bis 4,06 (m, 5H, $-\text{OCH}_3$ und >NCH_2-); 4,60 bis 4,68 (m, 2H, H in 6 und $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 6,07 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,82 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS.}$); 6,96 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

Man behandelt bei -10 °C unter Rühren eine Lösung von 8,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) und 3 cm^3 Dimethylacetamid in 100 cm^3 Methylenchlorid mit 1,40 cm^3 Phosphortrichlorid. Nach 1 Stunde 30 Minuten und anschließend 2 Stunden fügt man (jedesmal) 0,7 cm^3 Phosphortrichlorid zu. Man verdünnt das Gemisch mit 600 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit 2 x 150 cm^3 einer 2%igen Natriumbicarbonatlösung, und 2 x 150 cm^3 einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter einem Druck von 20 mm Hg

221272

-147-

8.11.1980

AP C 07 D/221-272

(57 425/18)

(2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird in 50 cm³ Äthylacetat aufgenommen und die Lösung wird an einer Säule von 100 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 25 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1 l Äthylacetat, wobei man Fraktionen von 200 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 3, 4 und 5 werden bei 20 °C (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 7,5 g 2-Benzhydroxy-carbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7\text{-}2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \left] -8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-}2\text{-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer orangen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
3,40 (s, 6H, -CH(OCH₃)₂); 3,54 und 3,66 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,98 (d, J = 5, 2H, >NCH₂-); 4,02 (s, 3H, =NOCH₃); 4,65 (t, J = 5, 1H, -CH(OCH₃)₂); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 6,83 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

1. a) Man behandelt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 1,05 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} -2\text{-thiovinyl} \right\} -7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \right] -8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-}2\text{-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in 20 cm³ 98%iger Ameisensäure. Man konzentriert das Gemisch bei 50 °C unter einem Druck von 0,05 mm Hg (0,07 kPa), nimmt in 50 cm³ Aceton auf, konzentriert bei 30 °C unter vermindertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne und wiederholt diesen Arbeitsgang ein zweites Mal.

221272

-148-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Der erhaltene Feststoff wird bei 60 °C während 10 Minuten unter Rühren mit 50 cm³ Aceton behandelt, man filtriert die abgekühlte Suspension, trocknet den Rückstand und erhält 0,51 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CF₃COOD, δ in ppm, J in Hz)
3,87 (AB-Grenze, 2H, -SCH₂-); 4,30 (s, 3H, -OCH₃); 5,20 (s breit, 2H, γ NCH₂-); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,03 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,50 (s, 1H, H des Thiazols); 7,72 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,74 (s breit, 1H, -CHO).

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CF₃COOD + D₂O, δ in ppm, J in Hz)
3,82 (AB-Grenze, 2H, -SCH₂-); 4,26 (s, 3H, -OCH₃); 5,10 (s, breit 2 H, γ NCH₂-); 5,31 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,96 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,06 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,43 (s, 1H, H des Thiazols); 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,67 (s breit, 1H, -CHO).

Man kann auch auf folgende Weise arbeiten:

Man erwärmt auf 50 °C während 30 Minuten und unter Rühren ein Gemisch von 1 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[4-(2,2-dimethoxyäthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thia-

221272

-149-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

zoly]-acetamido] -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), 40 cm³ reine Ameisensäure, 1,27 cm³ Wasser und 6 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,02). Man konzentriert bei 30 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und bringt das erhaltene Pulver auf eine Säule von 20 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) (Säulendurchmesser 2 cm, Höhe 17cm) auf. Man eluiert mit einem Gemisch von Äthylacetat - Ameisensäure-Wasser (3-1-1 Vol.), wobei man Fraktionen von 10 cm³ gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 3 bis 26 bei 27 °C und bei 0,05 mm Hg (0,07 kPa) zur Trockne. Der erhaltene gelbe Feststoff wird in 60 cm³ Äther trituiert, man filtriert, trocknet den Rückstand und erhält 0,4 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazoly]-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), dessen NMR- und Infrarotcharakteristika identisch mit denen des unter a) beschriebenen Produkts sind.

2. Man rührt bis zur Auflösung und unter Stickstoff ein Gemisch von 0,297 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazoly]-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), 10 cm³ Wasser und 0,042 g Natriumbicarbonatlösung, filtriert und lyophilisiert die Lösung. Man gewinnt 0,28 g des Natriumsalzes von 7-[2-(2-Amino-4-thiazoly]-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), als Aldehydhydrat.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)

221272

-150-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 + D_2O , δ in ppm, J in Hz)

3,54 (AB Grenze, 2H, $-SCH_2-$); 5,06 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,08 (s, 1H, $-CH(OH)_2$); 5,63 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,44
(d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols);
7,24 (d, J = 16, 1H, $=CHS:$); 9,60 (s, 0,05 H, $-CHO$).

Das NMR-Spektrum dieses Natriumsalzes-Aldehydhydrats, aufgenommen in CF_3COOD zeigt, daß in Lösung in diesem Lösungsmittel das Produkt in der Form des Aldehyds vorliegt [Spektrum identisch mit dem in 1 a) beschriebenen.]

Das 4-(2,2-Dimethoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man stellt eine Lösung von Natriummethylat her durch Auflösen von 4,15 g Natrium in 140 cm^3 Methanol, fügt 32,3 g 4-(2,2-methoxyäthyl)-thiosemicarbazid zu und fügt 26,3 Äthyloxalat zu. Man hält unter Rühren während 4 Stunden unter Rückfluß und läßt abkühlen. Nach einer Nacht wird die erhaltene Suspension filtriert, und die Ausfällung wird mit $3 \times 25\text{ cm}^3$ Äther gewaschen. Der Feststoff wird in 40 cm^3 Wasser gelöst, nach dem Abkühlen auf etwa $4\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Lösung auf den pH-Wert 3 durch Zusatz von 4n-Chlorwasserstoffsäure angesäuert und bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ 30 Minuten belassen. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 12 g 4-(2,2-Dimethoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in Form eines weißen Feststoffs. Fp-Inst (Kofler) = $172\text{ }^\circ\text{C}$ (Zers.)

221272

-151-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarot-Spektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
3,30 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 4,38 (d, J = 5,5, 2H, NCH_2-);
4,94 (t, J = 5,5, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

Das 4-(2,2-Dimethoxyäthyl)-thiosemicarbazid kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 14,35 g Hydrazinhydrat in 40 cm^3 Äthanol fügt man während 1 Stunde unter Rühren bei einer Temperatur von 5 bis 9 $^\circ\text{C}$ 37,7 g 2,2-Dimethoxyäthylisothiocyanat. Nach 12 Stunden bei 4 $^\circ\text{C}$ wird das Gemisch bei 20 $^\circ\text{C}$ unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der erhaltene gelbe Sirup kristallisiert nach dem Animpfen. Der Feststoff wird in der Wärme in 50 cm^3 Methanol gelöst, man filtriert und verdünnt mit 250 cm^3 Äthyläther. Man filtriert nach etwa 10 Stunden bei 4 $^\circ\text{C}$ und gewinnt 32,3 g 4-(2,2-Dimethoxyäthyl)-thiosemicarbazid in der Form eines weißen Feststoffs.

Fp Inst (Kofler) = 69 $^\circ\text{C}$.

Bezugsbeispiel 13

Man stellt das 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-diäthoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-}2-(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo $[4.2.0]$ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (wie im Beispiel 12 beschrieben) her, ausgehend von 15,06 g Tosylat und 8 g 4-(2,2-Diäthoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in Anwesen-

221272

-152-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

heit von 2,85 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin in 75 cm³ Dimethylformamid. Man chromatographiert an einer Säule von 250 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) Säulendurchmesser 5 cm, Höhe 40 cm), wobei man mit 5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (30-70 Vol.) eluiert. Man gewinnt 8,35 g des erwarteten Produkts in Form einer braun-roten Meringe.

NMR-Protonenspektrum (450 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
 1,15 (t, J = 7, 6H, -CH₃); 3,38 (d, J = 18, 1H, -SCH-);
 3,50 und 3,72 (2 q AB, J = 9 und 7, 4H, -OCH₂-); 3,90 bis
 4,20 (Massiv, 6H, > NCH₂-, -OCH₃ und -SCH-); 4,65 (d, J = 4,
 1H, H in 6); 4,72 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et)₂); 6,04 (dd, J =
 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85
 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,97 (s, 1H, -COOCH-); 11,94
 (s, breit, 1H, =NNHCO- oder =N N=C-).

OH

Man behandelt bei -10 °C während 2 Stunden eine Lösung von 8,30 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-diäthoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7-$ $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo} [4.2.0]$ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 100 cm³ Methylenchlorid und 2,88 cm³ Dimethylacetamid mit 1,33 cm³ Phosphortrichlorid. Man behandelt wie in Bezugsbeispiel 12-1a beschrieben, wobei man an einer Säule von 200 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 44 cm) chromatographiert und mit 2 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (30-70 Vol.) eluiert. Man gewinnt 5,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-diäthoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7-$ $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-}$

221272 -153-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en, (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer gelb-orangen Meringe. Das Produkt wird gereinigt durch Auflösen in 20 cm³ Äthylacetat, unter Zusatz von 100 cm³ Diisopropyläther und man erhält so 4,5 g eines cremefarbenen Feststoffs.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750, 740.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
1,18 (t, J = 7, 6H, -CH₃); 3,52 und 3,75 (2 q AB, J = 7 und 10, 4H, -OCH₂-); 3,60 (d, J = 18, 1H, -SCH=); 3,97 bis 4,06 (Massiv, 6H, -OCH₃, > NCH₂-, -SCH=); 4,76 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et)₂); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,92 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 6,92 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 6,92 (s, 1H, -COOCH-); 11,30 (s, breit, 1H, =NNHCO- oder =N N=C-).

OH

Man erwärmt während 30 Minuten bei 50 °C eine Lösung von 1 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[4-(2,2-diäthoxyäthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 25 cm³ reiner Ameisensäure. Man konzentriert bei 40 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt den Rückstand mit 20 cm³ Aceton auf, konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne, wiederholt diesen Arbeitsgang zweimal, trituriert den Rückstand in 40 cm³ Aceton, erwärmt 10 Minuten unter Rückfluß, wobei man rührt und filtriert die abgekühlte Suspension. Man erhält 0,6 g gelbes Pulver, das man

221272

-154-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

in folgender Weise reinigt.

Man löst 50 mg des vorstehenden Produkts in 5 cm³ reiner Ameisensäure, fügt 2,5 g Siliciumdioxidgel Merck (0,05-0,2) zu und konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) zur Trockne. Man bringt das Pulver auf eine Säule von 5 g Siliciumdioxidgel (Säulendurchmesser 2,5 cm, Höhe 3 cm) und eluiert mit 100 cm³ eines Gemischs von Äthylacetat-Essigsäure-Wasser (3-2-2- Vol.), wobei man Fraktionen von 10 cm³ gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 2 bis 7 (30 °C unter 0,05 mm Hg; 0,007 kPa) zur Trockne und erhält 30 mg 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-formylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn Isomeres, E-Form) in der Form eines cremefarbenen Pulvers, dessen Infrarot- und NMR-Charakteristika identisch mit denen der Verbindung des Bezugsbeispiels 12 sind.

Das 4-(2,2-Diäthoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 2,07 g Natrium in 70 cm³ trockenem Methanol fügt man nacheinander 18,6 g 4-(2,2-Diäthoxyäthyl)-thiosemicarbazid und 13,15 g Diäthoxyloxalat und erwärmt unter Stickstoff während 4 Stunden zum Rückfluß. Das abgekühlte Gemisch wird mit 300 cm³ Wasser und 150 cm³ Äthylacetat verdünnt und anschließend unter Abkühlen auf 4 °C mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert von 2 gesäuert. Man dekantiert, extrahiert die wäßrige Phase mit 3 x 100 cm³ Äthylacetat, wäscht die organische Phase mit 3 x 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Man gewinnt 22,6 g eines

221272

-155-

8.11.1980

AP. C 07 D/221 272

(57 425/18)

dicken, gelben Öls, das im wesentlichen aus 4-(2,2-Diäthoxyäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin besteht.

Das 4-(2,2-Diäthoxyäthyl)-thiosemicarbazid kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 94 g 2,2-Diäthoxyäthylisothiocyanat in 150 cm³ Äthanol fügt man während einer Stunde bei 4 °C 27,3 cm³ Hydrazinhydrat. Man rührt noch weitere 20 Minuten bei 4 °C und filtriert das Gemisch und erhält 86 g des gewünschten Produkts, als weißen Feststoff, F = 96 °C.

Bezugsbeispiel 14

Zu einer Lösung von 3,7 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben) in 70 cm³ trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man 1,5 g 4-Carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 0,65 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin. Das Reaktionsgemisch wird während 3 Stunden unter Stickstoff auf 60 bis 65 °C erwärmt und anschließend mit 300 cm³ Äthylacetat verdünnt und mit 3 x 100 cm³ destilliertem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren verdampft man das Lösungsmittel unter verringertem Druck (35 mm Hg; 9,4 kPa) bei 40 °C und erhält 3,1 g des erwarteten Produkts in Rohform.

3,7 g des nach der vorstehend beschriebenen Arbeitsweise erhaltenen Rohprodukts werden an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert und man eluiert unter einem Druck von 40 kPa mit Äthylacetat und erhält Fraktionen von 200 cm³.

221272

-156-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Die Fraktionen 11 bis 32 werden unter verringertem Druck (35 mm Hg; 9,4 kPa) bei 40 °C zur Trockne verdampft. Man erhält 2,7 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(4-carbamoylmethyl-5,6-dioxo-1,4,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3450, 3390, 3190, 2820, 1780, 1720, 1685, 1590, 1475, 1450, 1050, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
3,62 und 3,88 (AB, J = 16, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, =NOCH₃);
4,41 (s breit, 2H, -CH₂ CONH₂); 5,22 (d, J = 5, 1H, H in 6);
5,75 (dd, J = 5 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols);
6,85 und 6,95 (AB, J = 16, -CH=CH-S-); 6,94 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂);
7,15 bis 7,50 (Mt, 25H, aromatisch); 7,71 und 8,80 (2s 2 x 1H, -CONH₂); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇);
12,65 (s, 1H, ≡NN=C-OH oder = N-NH-C-).
O

2,7 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3-[(4-carbamoylmethyl-5,6--dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in 47 cm³ Ameisensäure gelöst. Nach dem Zusatz von 30 cm³ destilliertem Wasser wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten auf 50 °C erwärmt und anschließend mit 17 cm³ destilliertem Wasser verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 40 °C konzentriert. Der Rückstand wird mit 50 cm³ wasserfreiem Äthanol

221272

-157-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

trituriert, die man unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Die Arbeitsweise wird noch zweimal wiederholt. Der Rückstand wird in 50 cm³ wasserfreiem Äthanol aufgenommen. Der unlösliche Anteil wird abgesaugt und mit 25 cm³ wasserfreiem Äthanol und 2 x 50 cm³ Äther gewaschen und anschließend unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 20 °C getrocknet. Man erhält 1,3 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazoly1)-2-methoxyimino-acetamido]-3-[(4-carbamoyläthyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines beigen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,63 und 3,83 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,87 (s, 3H, =NOCH₃);
4,45 (s breit, 2H, -CH₂-CONH₂); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols);
6,90 und 7,08 (2d, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-); 7,32 (s breit, 2H, -NH₂ Thiazol); 7,70 (s breit, 2H, -CONH₂);
9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); =NN=C-OH oder =NNH-C-, in
δ > 12 ppm.

Das 4-Carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

8,33 g 4-Äthoxycarbonylmethyl-thiosemicarbazid (Gante und Lantsch, Chem. Ber., 97, 989 (1964) werden in 250 cm³ einer gesättigten Ammoniaklösung in Äthanol suspendiert und das Re-

221272

-158-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

aktionsgemisch wird bei 25 °C 22 Stunden gerührt. Das unlösliche Material wird abgesaugt, mit 2 x 50 cm³ Äther gewaschen, und man erhält nach dem Trocknen 6,2 g 4-Carbamoylmethyl-thiosemicarbazid vom Fp = 188 °C.

Man erhält 3,8 g 4-Carbamoylmethyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin durch Kondensation von 6,8 g 4-Carbamoylmethyl-thiosemicarbazid und 6,7 g Äthyloxalat nach der Methode von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chem. France 1590 (1970).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3550, 3480, 3430, 3270, 3100, 2000, 1710, 1690, 1670, 1365, 1200

Bezugsbeispiel 15

Eine Lösung von 4 g des Natriumsalzes von N,N-Dimethylcarbamoyl-4-methyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in 240 cm³ N,N-Dimethylformamid wird mit 0,60 cm³ Ameisensäure behandelt und anschließend auf 60 °C unter Stickstoff erwärmt. Man fügt darauf 8 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) zu und tropft während 10 Minuten eine Lösung von 2,8 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin in 20 cm³ N,N-Dimethylformamid zu. Man rührt 2 Stunden bei 20 bis 60 °C und verdünnt anschließend mit 600 cm³ destilliertem Wasser und extrahiert mit 2 x 250 cm³ Äthylacetat. Die organischen Extrakte werden nacheinander mit 250 cm³ einer 0,1 n-Chlorwasserstoffsäure, 200 cm³ einer halbgesättigten Lösung von Natriumbicarbonat und 200 cm³ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, und anschließend über Magne-

221272

-159-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

siumsulfat getrocknet. Der durch Konzentrieren zur Trockne unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 30 °C des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wird an einer Säule (Höhe 30 cm, Durchmesser 5 cm) von Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) chromatographiert, wobei man unter 50 kPa mit 2,5 l Äthylacetat und anschließend 1,5 l eines Gemischs von Äthylacetat-Methanol (95-5 Vol.) eluiert. Die Fraktionen 32 bis 37 (100 cm³) werden vereint und zur Trockne konzentriert. Man erhält 2,5 g (2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\left\{ \left[4-(N,N\text{-dimethylcarbamoylmethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl $\left\} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines lachsfarbenen Feststoffs.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 3200, 1800, 1725, 1685, 1670, 1590, 1520, 1495, 1450,
1040, 945, 755, 740.

Zu einer auf -10 °C gekühlte Lösung von 2,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3- $\left\{ \left[4-N,N\text{-dimethylcarbamoylmethyl-}5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl $\left\} \right\}$ -7-[2-methoxy-imino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 48 cm³ Methylenechlorid wird in 1,47 cm³ N,N-Dimethylacetamido und anschließend mit 0,44 cm³ Phosphor-trichlorid behandelt und schließlich 3 Stunden bei etwa -10 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 cm³ Methylenechlorid und in 100 cm³ einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die organische Phase wird in 100 cm³ halbgesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend unter verringer-

221272

-160-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

tem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) zur Trockne bei 30 °C konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule von Siliciumdioxidgel (0,04 bis 0,06 mm) (Säulendurchmesser 2,2, Höhe 30 cm) chromatographiert, wobei man mit 600 cm³ Äthylacetat eluiert und Fraktionen von 25 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 10 bis 21 werden vereingt und zur Trockne konzentriert.

Man erhält 1,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(N,N\text{-dimethylcarbamoylmethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 1790, 1730, 1690, 1670, 1590, 1520, 1500, 1460, 1050, 760, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,97 und 3,40 (2s, 2 x 3H, -CON(CH₃)₂); 3,60 und 3,75 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,08 (s, 3H, =NOCH₃); 4,73 (s breit, 2H, -CH₂CON <); 5,08 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H in 5 Thiazol); 6,88 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,92 (s, 1H, -CO₂CH(C₆H₅)₂); 7,0 bis 7,6 (Massiv, 27H, aromatisch, -CONH- und -CH=CHS-); 7,81 (s breit, 1H, Trityl -NH-; 11,25 (s breit, 1H, -N=C-OH oder -N-C- Triazin
 $\begin{array}{c} | \\ \text{H} \end{array}$
 $\begin{array}{c} | \\ \text{O} \end{array}$

Man fügt 9 cm³ destilliertes Wasser zu einer Lösung von 1,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(N,N\text{-dimethylcarbamoylmethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl

221272

-161-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 15 cm³ 98%iger Ameisensäure und erwärmt das Reaktionsgemisch 45 Minuten auf 50 °C. Nach dem Filtrieren zur Entfernung des unlöslichen Materials konzentriert man unter verringertem Druck (10 mm Hg; 1,33 kPa) bei 40 °C zur Trockne. Der Rückstand wird in 20 cm³ Äthanol aufgenommen und trituriert und letzterer wird anschließend unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 30 °C konzentriert. Der Feststoff wird in 25 cm³ Äthanol aufgenommen und abgesaugt, und anschließend nacheinander mit 3 x 5 cm³ Äthanol und schließlich mit 3 x 10 cm³ Äthyläther gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,62 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-acetamido]-2-carboxy-3-[[4-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4,5-triazin-5-yl]-2-thiovinyl]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] -oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3420, 3320, 3210, 1780, 1720, 1690, 1660, 1530, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ' in ppm, J in Hz)
2,88 und 3,08 (2s, 2 x 3H, -CON(CH₃)₂); 3,61 und 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 4,80 (s breit, 2H, -CH₂CON <); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,79 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H Thiazol); 6,88 und 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,19 (s breit, 2H, -NH₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,73 (s, 1H, -N=C-OH oder -NH-C₇)
O
triazin).

221272

-162-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Das Natriumsalz des 4-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-5,6-dioxo-4-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann hergestellt werden nach der Methode von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France (1970) 1590, durch Einwirken von Äthyloxalat auf 4-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-thiosemicarbazid in Methanol in Anwesenheit von Natriummethylat.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3200, 1696, 1640, 1580, 1530.

Bezugsbeispiel 16

Man erwärmt auf 80 °C während 1 Stunden 20 Minuten eine Lösung von 18,2 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) 8,4 g 5,6-Dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 3,11 cm^3 Diisopropyläthylamin in 182 cm^3 Dimethylformamid. Das Gemisch wird gekühlt, mit 2000 cm^3 Äthylacetat verdünnt und mit 3 x 100 cm^3 einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, 2 x 100 cm^3 einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule von 313 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 4,9 cm, Höhe 31 cm) chromatographiert und mit 2000 cm^3 eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (20-80 Vol.) und anschließend 2200 cm^3 Äthylacetat eluiert, wobei man Fraktionen von 100 cm^3 gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 10 bis 40 unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne und erhält so 6,15 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-

221272

-163-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3400, 1795, 1720, 1685, 1590, 1515, 1490, 1445, 1210, 1040, 935, 750, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
1,28 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3,32 und 4,50 (2d, J = 18, 2H, $-\overset{\text{O}}{\text{SCH}_2}-$); 4,02 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 4,23 (q, J = 7, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,60 (s, 2H, $> \text{NCH}_2\text{COO}-$); 4,63 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,05 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols); 6,76 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH} <$); 11,54 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ oder $=\text{N}-\text{N}=\overset{\text{OH}}{\text{C}}-$).

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 6 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), und $2,27 \text{ cm}^3$ Dimethylacetamid in 60 cm^3 Methylenchlorid fügt man 1 cm^3 Phosphortrichlorid und hält 1 Stunde 20 Minuten bei -10°C . Das Gemisch wird anschließend in 750 cm^3 Äthylacetat verdünnt, mit $3 \times 100 \text{ cm}^3$ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, $2 \times 100 \text{ cm}^3$ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und unter verringertem Druck (20 mm Hg, 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird an einer Säule von 35 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 2,1 cm, Höhe 18 cm) chromatographiert und mit 0,5 l Äthyl-

221272

-164-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

acetat eluiert, wobei man Fraktionen von 30 cm³ gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 2 bis 7 unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und erhält so 5,2 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (KBr) charakteristische Banden (cm⁻¹)

3400 1780, 1720, 1685, 1590, 1525, 1490, 1445, 1210, 1035, 940, 750, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

1,28 (t, J = 7, 3H, -CH₂CH₃); 3,55 und 3,64 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,06 (s, 3H, -OCH₃); 4,26 (q, J = 7, 2H, -OCH₂CH₃); 4,63 (s, 2H, >N-CH₂COO-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,75 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-); 6,94 (s, 1H, -COOCH<); 11,05 (s, 1H, =N-NHCO- oder =N-N=C-).

OH

Man erwärmt auf 50 °C während 15 Minuten eine Lösung von 5 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3-[(5,6-dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 100 cm³ 58%iger Ameisensäure und 30 cm³ destilliertem Wasser. Das Gemisch wird abgekühlt, mit 70 cm³ Wasser verdünnt, filtriert und das Filtrat wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der

221272

-165-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Rückstand wird mit 3, x 50, cm³ Äthanol aufgenommen, und jedes Mal unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird anschließend in 50 cm³ Äthanol unter Rückfluß suspendiert, abgekühlt, filtriert, im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) getrocknet. Man erhält so 1,9 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(5,6-dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)

3340, 3220, 3130, 1780, 1725, 1690, 1590, 1530, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)

1,22 (t, J = 7, 3H, -CH₃-CH₂-); 3,60 und 3,85 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 4,15 (q, J = 7, 2H, -OCH₂-CH₃); 4,66 (s, 2H, > N-CH₂CO-); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,87 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,08 (d, J = 16, 1H, -CH = CHS-); 7,15 (s breit, 2H, -NH₂); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,80 (s, 1H, =NNHCO- oder =N-N=C-).

OH

Das 5,6-Dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-3-thioxo-1,2,4-perhydro-triazin kann auf folgende Weise gewonnen werden:

Zu einer Suspension von 24,4 g Äthylhydrazinooxalat in 185 cm³ wasserfreiem Äthanol fügt man während 5 Minuten bei 25 °C eine Lösung von Äthylisothiocyanat in 185 cm³ wasserfreiem Äthanol. Das Gemisch geht in Lösung, worauf sich ein neuer weißer Niederschlag bildet. Man beläßt bei 20 Stunden

221272

-166-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

unter Rühren unter Stickstoff und fügt anschließend während 15 Minuten eine Lösung zu, die hergestellt wurde aus 8,5 g Natrium in 185 cm³ Äthanol und bringt das Gemisch 4 Stunden zum Rückfluß. Die erhaltene braun-rote Suspension wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert und der Rückstand wird durch Zusatz von 100 cm³ 4n-Chlorwasserstoffsäure und 200 cm³ Äthylacetat gelöst. Das unlösliche Material wird vom Filter abgetrennt und die organische Phase wird mit 4 x 250 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 43 g eines braun-roten gummiartigen Produkts, das man in 300 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung löst. Die erhaltene braune Lösung wird mit 3 x 100 cm³ Isopropyläther gewaschen und mit der notwendigen Menge an 1n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 1 gebracht und mit 500 cm³ Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit 2 x 50 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 9,5 g 5,6-Dioxo-4-äthoxycarbonylmethyl-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin in der Form eines braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3500-2800, 1740, 1700, 1645, 1380, 1235, 1200

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
1,38 (t, J = 7, 3H, -CH₂-CH₃); 4,30 (q, J = 7, 2H, -CH₂CH₃);
5,03 (s, 2H, >N-CH₂CO-); 12,50 (s, 1H, -NHCO-).

221272

-167-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Das Äthylisothiocyanat kann hergestellt werden nach D. Hoppe und R. Follmann, Chem. Ber. 109, 3047 (1976).

Bezugsbeispiel 17

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 3 Stunden ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben), 200 cm³ Dimethylformamid, 2,22 g 4-Allyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 2,1 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 600 cm³ Äthylacetat, wäscht mit 2 x 200 cm³ Wasser und 2 x 100 cm³ halbgesättigtem Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 50 cm³ Methylchlorid auf, fügt 20 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) zu und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Das Pulver wird auf eine Säule von 200 g Siliciumdioxidgel (0,5-0,2) (Säulendurchmesser 6,1 cm) aufgebracht. Man eluiert mit Gemischen von Cyclohexan-Äthylacetat: 2 l (20-80 Vol.), 1 l (10-90 Vol.) und anschließend mit 2 l Äthylacetat, wobei man Fraktionen von 120 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 8 bis 28 werden bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält 3,7 g 3-[(4-Allyl-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer orangen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940

221272

-168-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
 3,60 und 4,29 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,85 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$);
 4,45 (d, J = 5, 2H, >NCH_2-); 5,05 (d, J = 4, 1H, H in 6);
 5,17 bis 5,27 (Mt, 2H, $=\text{CH}_2$); 5,78 bis 5,92 (2 Mt, 2H, H in
 7 und $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (d, J =
 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,09 (d, J = 16,
 1H, $=\text{CHS}-$); 8,78 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 9,04 (d, J = 9, 1H,
 $-\text{CONH}-$); 12,62 (s, 1H, $=\text{N-NH-CO-}$ oder $=\text{N-N=C-}$).

|
OH

Zu einem auf -10°C gekühlten Gemisch von 2,34 g 3- $\left\{ \left[4-(3\text{-Allyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl $\left\} \right\}$ -2-benzhydryloxy-carbonyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}1,3\text{-thiazol-}4\text{-yl})\text{-acetamido} \right]$ -3-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo $\left[4.2.0 \right]$ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) und $0,85\text{ cm}^3$ Dimethylacetamid in 23 cm^3 Methylenchlorid, fügt man $0,40\text{ cm}^3$ Phosphortrichlorid zu und rührt bei -10°C während 30 Minuten. Man gießt das Gemisch in 250 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit 50 cm^3 Wasser, 50 cm^3 einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 2 x 50 cm^3 einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 30°C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand, gelöst in 10 cm^3 Methylenchlorid, wird an 10 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) fixiert und auf eine Säule von 30 g Siliciumdioxidgel (Säulendurchmesser 1,4 cm) gebracht. Man eluiert mit 500 cm^3 eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (20-80 Vol.), wobei man Fraktionen von 60 cm^3 gewinnt. Die Fraktionen 2 bis 4 werden bei 20°C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man gewinnt 1,34 g 3- $\left\{ \left[4-(3\text{-Allyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl-} \right] \right\}$ -2-thiovinyl $\left\} \right\}$ -2-benzhydryloxy-

221272

-169-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en, (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 735

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,57 und 3,66 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,03 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$);
4,52 (d, J = 4, 2H, $=\text{NCH}_2-$); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,26 bis 5,38 (2d, 2H, $\equiv\text{CH}_2$); 5,78 bis 5,88 (mt, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$);
5,92 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7) 6,74 (s, 1H, H des Thiazols);
6,86 (d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,96 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$);
7,05 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 11,68 (s, 1H, $=\text{NNHC}=\text{O}$ - oder $=\text{N}=\text{N}=\text{C}-$).

OH

Man löst 1,34 g 3- $\left\{ \left[4-(3\text{-Allyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -2\text{-benzhydrioxycarbonyl-}7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \right] -8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-}2\text{-en (syn-Isomeres, E-Form) in } 13 \text{ cm}^3 \text{ Ameisensäure, fügt } 6,5 \text{ cm}^3 \text{ Wasser zu und erwärmt unter Rühren während 30 Minuten auf } 50 \text{ }^\circ\text{C. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch filtriert und die Lösung wird bei } 30 \text{ }^\circ\text{C unter verringertem Druck (0,05 mm Hg; 0,007 kPa) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in } 50 \text{ cm}^3 \text{ Äthanol aufgenommen, man vertreibt das Lösungsmittel unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei } 20 \text{ }^\circ\text{C und wiederholt diesen Arbeitsgang dreimal. Der Rückstand wird unter Rückfluß mit } 100 \text{ cm}^3 \text{ Äthanol behandelt und man entfernt eine geringe unlösliche Menge durch Filtrieren, konzentriert das Filtrat}$

221272

-170-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

auf 50 cm³ bei 30 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) und kühlt während 1 Stunde auf +4 °C. Nach dem Filtrieren und Trocknen der Ausfällung gewinnt man 0,37 g 3- $\left\{ \left[4-(3\text{-Allyl})-5,6\text{-dioxo}-1,4,5,6\text{-tetrahydro}-1,2,4\text{-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7\text{-} \left[2-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2\text{-methoxyimino-acetamido} \right] -2\text{-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo} \left[4.2.0 \right] \text{oct-2-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum: (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,63 und 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H, -OCH₃);
4,48 (d, J = 4, 2H, 2H, >NCH₂-); 5,19 bis 5,27 (mt, 3H, =CH₂
und H in 6); 5,74 (bis 5,92 (mt, 2H, -CH=CH₂ und H in 7);
6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=C(S-));
7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, -NH₃⁺); 9,60 (d, J =
9, 1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, =N-NHCO- oder =N-N-C-).

OH

Das 4-Allyl-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann nach der in der BE-PS 830 455 beschriebenen Methode hergestellt werden.

Bezugsbeispiel 18

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 3 Stunden ein Gemisch von 5,02 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo} \left[4.2.0 \right] \text{oct-2-en}$ (syn-Isomeres, E-Form), 93 cm³ Dimethylformamid, 1,5 g 4-(2,2-Dimethyl-

221272

-171-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

-4-dioxolanyl-methyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydro-triazin und 1,05 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 200 cm³ Äthylacetat, wäscht mit 4 x 200 cm³ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man fixiert den Rückstand an 10 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06-0,2) und bringt das Pulver auf eine Säule von 100 g Siliciumdioxidgel Merck (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 2,5 cm, Höhe 40 cm) auf. Man eluiert mit 1,3 l Äthylacetat, wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 6 bis 20 unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne und gewinnt 2,48 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-dimethyl-4-dioxolanyl-methyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -3-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer gelben Meringe.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
 1,32 und 1,43 (2s, 6H, -C(CH₃)₂); 3,34 und 4,05 (2d, J = 18, 2H, $\overset{\text{O}}{\uparrow}$ -SCH₂-); 3,74 (t, J = 6, 2H, -CH₂O-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 3,95 (t, J = 6, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-}$); 4,38 (quint., J = 6, 1H, $\text{>CH-O}_\text{-}$); 4,65 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,06 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,84 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,96 (s, 1H, -COOCH \leftarrow); 11,60 (s, 1H, =H-NHCO-).

Man behandelt bei -10 °C während 40 Minuten eine Lösung von 2,48 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-dimethyl-4-dioxolanyl-methyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -3-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo

221272

-172-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 22,9 cm³ Methylenchlorid und 0,85 cm³ Dimethylacetamid, mit 0,4 cm³ Phosphor-trichlorid. Man gießt das Gemisch in 250 cm³ Äthylacetat ein, wäscht nacheinander mit 200 cm³ einer gesättigten Natriumcarbonatlösung, 2 x 100 cm³ Wasser und 100 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 20 cm³ Methylenchlorid auf, fügt 10 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) zu, konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und bringt das erhaltene Pulver auf eine Säule von 40 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) auf, (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm). Man eluiert mit 500 cm³ Methylenchlorid, wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt. Man vereint die Fraktionen 2 bis 7, konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne, und gewinnt 1,4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- ξ [4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer gelben Meringe.

Man erwärmt bei 50 °C während 30 Minuten ein Gemisch von 1,4 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- ξ [4-(2,2-dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-5,6-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn Isomeres, E-Form), 13 cm³ Ameisensäure, und 6,5 cm³ Wasser. Man kühlt auf 20 °C ab, filtriert und konzentriert bei 30 °C unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 100 cm³ Äthanol auf, vertreibt das Lösungsmittel bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) und wiederholt diesen Arbeitsgang zweimal. Man nimmt den gelben Feststoff in 100

221272

-173-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

cm³ siedendem Äthanol auf, filtriert, konzentriert das Filtrat bei 20 °C (20 mm Hg; 2,7 kPa) auf 50 cm³, filtriert, wäscht den Feststoff mit 20 cm³ Diäthyläther und trocknet. Man gewinnt 0,49 g 7-[-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\left\{ \left[4-(2,3\text{-dihydroxypropyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Das NMR-Spektrum zeigt, daß dieses Produkt etwa 25 % des Ameisensäureesters einer oder der anderen Alkoholfunktionen enthält.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆ + D₂O, σ in ppm, J in Hz)

3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); Diol:
5,75 (d, J = 4, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols);
6,95 und 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-);
Ameisensäureester: 3,87 (s, 3H, =NOCH₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,93 und 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 8,22 (s, 1H, HCOO-).

Das 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man stellt eine Lösung von 1,12 g Natrium in 50 cm³ wasserfreiem Methanol her, fügt unter Stickstoff und unter Rühren

221272 -174-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

bei 25 °C 10 g 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-thiosemicarbazid und anschließend tropfenweise während 10 Minuten 6,6 cm³ Diäthyloxalat zu und erwärmt 2 Stunden zum Rückfluß. Man läßt auf 20 °C abkühlen verdünnt mit 1 l Diäthyläther, filtriert und gewinnt nach dem Trocknen 3,7 g eines weißen Feststoffs. Das Produkt wird in 200 cm³ Methylenchlorid aufgenommen und in Anwesenheit von 10 cm³ 1n-Chlorwasserstoffsäure gerührt. Man dekantiert, wäscht mit 2 x 50 cm³ Wasser, gesättigt mit Natriumchlorid, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt das zurückbleibende Öl in 50 cm³ Methylenchlorid auf, leitet die Kristallisation durch Kratzen ein und beläßt sie 3 Tage bei 4 °C. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 1,5 g 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in der Form von weißen Kristallen.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3600-3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
1,30 und 1,42 (2s, 6H, C(CH₃)₂); 3,95 (m, 2H, -CH₂O-);
4,50 (m, 3H, -CHO- und -N-CH₂-).

Das 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-thiosemicarbazid kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt unter Rückfluß während 2 Stunden 30 Minuten ein Gemisch von 23,6 g Methyl-N-(2,2-dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-dithiocarbamat, hergestellt nach der US-PS 4 064 242, 500 cm³ absolutem Äthanol und 5,6 g Hydrazinhydrat. Man konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und

221272

-175-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

nimmt in 100 cm³ Diäthyläther auf. Nach dem Filtrieren und Trocknen gewinnt man 15,2 g 4-(2,2-Dimethyl-4-dioxolanyl-methyl)-thiosemicarbazid in der Form eines cremefarbenen Feststoffs vom Fp = 145 °C.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3340, 3200, 1630, 1555, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
1,38 und 1,48 (2s, 6H, C(CH₃)₂); 3,72 (dd, J = 5 und 6, 2H, -CH₂N-); 3,90 (s, 2H, -NH₂); 4,10 (dd, J = 6 und 7, 2H, -CH₂O-); 4,38 (m, 1H, >CHO); 7,78 (t, J = 5, 1H, -CH₂NH-); 7,98 (s, 1H, -NH-N).

Bezugsbeispiel 19

Eine Lösung von 0,58 g 7-2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido-2-carboxy-3-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben) und 0,31 g des Natriumsalzes von 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin in 10 cm³ N,N-Dimethylformamid wird 4 Stunden 30 Minuten auf 60 °C erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 150 cm³ Äthyläther verdünnt, die Ausfällung wird am Filter abgesaugt, mit 2 x 25 cm³ Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 0,6 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxymethyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in roher Form in Form eines beigen amorphen Pulvers.

221272

-176-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Rf = 0,42 (Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittelgemisch Äthylacetat-Essigsäure-Wasser (60-20-20 Vol.).)

Das Produkt kann auf folgende Weise gereinigt werden:

Man löst erneut in 50 cm³ einer verdünnten Natriumhydroxidlösung (pH = 8) und bringt anschließend mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 5. Nach dem Filtrieren einer geringen Menge unlöslichen Anteils wird die erhaltene Lösung an einer Säule von XAD-2-Harz (Durchmesser 2,4 cm) chromatographiert, wobei man nacheinander die Verunreinigungen mit einem 1 destilliertem Wasser und anschließend das reine Produkt mit 1 l eines Gemischs von Wasser-Äthanol (95-5 Vol.) eluiert. Nach dem Konzentrieren unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 30 °C und dem Trocknen erhält man 0,2 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form von gelben klaren Kristallen.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,60 (t, J = 5, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 3,92 (t, J = 5, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,65 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,39 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,73 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 7,17 (s breit, 2H, -NH₂); 7,37 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇).

Man löst 0,13 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 21 cm³

221272

-177-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

einer 1/100 n-Natriumbicarbonatlösung. Die Lösung wird bei -80°C kongeliert und lyophilisiert. Man erhält 0,145 g des Natriumsalzes von 7- [2-(2-Amino-, 4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[5,6-dioxo-4-(hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines weißen Lyophilisats.

Rf = 0,28 [Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittelgemisch Äthylacetat-Essigsäure-Wasser (60-20-20 Vol.)].

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
3,50 (AB nicht aufgelöst, 2H, $-\text{SCH}_2$); 3,60 (t, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,91 (t, J = 6, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$); 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,07 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,60 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,31 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH-S-}$); 6,71 (s, 1H, H in 5 des Thiazols); 7,17 (s breit, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,36 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS-}$); 9,54 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH-}$).

Das 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin kann hergestellt werden durch Anwendung der von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) beschriebenen Methode, wobei man wie folgt arbeitet:

Zu einer Lösung von Natriummethylat (hergestellt aus 0,85 g Natrium) in 37 cm^3 Methanol, fügt man 5 g 4-(Hydroxyäthyl)-thiosemicarbazid und $5,5\text{ cm}^3$ Äthyloxalat zu und erwärmt das Gemisch zum Rückfluß während 3 Stunden. Nach dem Abkühlen wird die Ausfällung durch Filtrieren abgetrennt, und 2 x 5 cm^3 Methanol gewaschen. Man erhält das rohe Natriumsalz, das anschließend in 25 cm^3 destilliertem Wasser aufgenommen wird; die filtrierte Lösung wird mit 1n-Chlorwasserstoffsäure

221272 -178-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

auf den pH-Wert 2 angesäuert. Die Ausfällung wird durch Filtrieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 2,4 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin (Fp = 230 °C).

Das Natriumsalz kann hergestellt werden durch Behandeln von 4,73 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin in wasserfreiem Methanol mit Natrium-2-äthylhexanoat. Man erhält so 4,7 g des Natriumsalzes.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3420, 3200, 3070, 1655, 1575, 1560, 1395, 1205, 1080, 1045, 835

Das 4-(2-Hydroxyäthyl)-thiosemicarbazid kann hergestellt werden nach der von Y. Kazarov und I.Y. Potovskii, Doklady Acad. Nauk. SSSR, 134, 824 (1960) beschriebenen Methode.

Das 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 5,93 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in einem Gemisch von 80 cm^3 reiner Ameisensäure in 25 cm^3 Wasser. Das auf 20 °C abgekühlte Gemisch wird filtriert und bei 30 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man bringt den Rückstand mit 150 cm^3 Aceton auf, konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa)

221272 -179-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

zur Trockne, wiederholt diesen Arbeitsgang noch zweimal, trituriert den Rückstand mit 75 cm³ Äther und filtriert. Man gewinnt 3,4 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Bezugsbeispiel 20

Man rührt bei 60 °C während 3 Stunden unter Stickstoff ein Gemisch von 10,04 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben), 200 cm³ Dimethylformamid, 2,76 g 4-(2-Acetamidoäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin und 2,1 cm³ Diisopropyläthylamin. Das gekühlte Gemisch wird anschließend mit 100 cm³ Äthylacetat verdünnt, die organische Phase wird mit 1,2 l Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man trituriert den Rückstand in 150 cm³ Äther, isoliert den unlöslichen Anteil am Filter und erhält nach dem Trocknen 9,5 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetamidoäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] -2\text{-thio-vinyl} \right\}$ -2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines klaren braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)

221272

-180-

8.11.1980

AP.C 07 D/221 272

(57 425/18)

1,75 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 3,65 und 3,90 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 3,88 (t, 2H, NCH_2-); 5,26 (d, $J = 4$, 1H, H in 6); 5,78 (dd, $J = 4$ und 9 , 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 6,92 (d, $J = 16$, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,0 (d, $J = 16$, 1H, $=\text{CHS}-$); 7,78 (t, $J = 6$, $-\text{NHCOCH}_3$); 8,81 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 9,60 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,60 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ oder $=\text{N}=\text{N}=\text{C}-$).

OH

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 9,03 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetamidomethyl})-5,6\text{-dioxo}-1,4,5,6\text{-tetrahydro}-1,2,4\text{-triazin}-3\text{-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -2\text{-benzhydryloxycarbonyl}-7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino}-2-(2\text{-tritylamino}-4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \right] -8\text{-oxo}-5\text{-oxid}-5\text{-thia}-1\text{-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct}-2\text{-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in 85 cm^3 Methylenchlorid, fügt man $3,4\text{ cm}^3$ Dimethylacetamid und anschließend $1,49\text{ cm}^3$ Phosphortrichlorid. Man rührt 2 Stunden bei -10°C , verdünnt mit 500 cm^3 Methylenchlorid, wäscht mit 250 cm^3 einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 250 cm^3 einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20°C zur Trockne. Man löst den erhaltenen kastanienfarbenen Feststoff in einem Gemisch von Äthylacetat-Methylenchlorid-Methanol (120-120-80 Vol.) und chromatographiert die Lösung an einer Säule von Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 4 cm). Man eluiert mit 1,5 l eines Gemischs von Äthylacetat-Methanol (95-5 Vol.) unter verringertem Druck (40 kPa), wobei man Fraktionen von 125 cm^3 gewinnt. Die Fraktionen 6 bis 10 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg, 4,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 3,33 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetamidomethyl})-5,6\text{-dioxo}-1,4,5,6\text{-tetrahydro}-1,2,4\text{-triazin}-3\text{-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -2\text{-benzhydryloxycarbonyl}-7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino}-2-(2-$

tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines beigen Feststoffs.

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3380, 1785, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 755, 740

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, $\text{DMSO } d_6$, δ in ppm, J in Hz)
1,75 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$); 3,32 (mt, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$); 3,62 und 4,30 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (t, 2H, $> \text{NCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,05 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,80 (s, 1H, H des Thiazols); 6,96 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$); 7,12 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 7,98 (t, J = 6, 1H, $-\text{NH COCH}_3$); 8,75 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$); 9,04 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,60 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ oder $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

Man löst 3,15 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetamidoäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -2\text{-benzhydrioxycarbonyl-7-} \left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in 80 cm^3 Ameisensäure, fügt 30 cm^3 Wasser zu und erwärmt unter Rühren während 30 Minuten auf 60 $^\circ\text{C}$. Das abgekühlte Gemisch wird filtriert, und unter verringertem Druck (0,05 mm Hg; 0,007 kPa) bei 50 $^\circ\text{C}$ zur Trockne konzentriert. Man nimmt den Rückstand in 250 cm^3 Äthanol auf, konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 $^\circ\text{C}$ zur Trockne, wiederholt den Arbeitsgang und nimmt anschließend den Feststoff in 40 cm^3 Äthanol auf, wobei man bei 40 $^\circ\text{C}$ rührt. Nach dem Abkühlen, Filtrieren und Trocknen erhält man 1,56 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetamidoäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7- \left[2-(2\text{-amino-4-}$

221272

-182-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3500, 2500, 1775, 1710, 1685, bis 1630, 1540, 1045, 950.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
1,90 (s, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,48 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 3,62 und 3,73 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,0 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,86 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,31 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 7,73 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$); 9,50 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 12, 54 (s, breit, 1H, CONHN= oder $-\text{C}=\text{N}-\text{N}=\text{C}$).
OH

Man löst 0,128 g des vorstehenden Produkts in 2 cm^3 einer 0,1m-Lösung von Natriumbicarbonat, filtriert und lyophilisiert die Lösung. Man gewinnt 0,127 g des Natriumsalzes von 3- $\left\{[4-(2\text{-Acetamidomethyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl}]-2\text{-thiovinyl}\right\}$ -7- 2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Man erhält 3,61 g 4-(2-Acetamidoäthyl)-5,6-dioxo-3-thioxo-1,2,4-perhydrotriazin (Fp Inst. /Kofler/ 260 °C).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600-1580, 1545, 1350 1330
1200

221272

-183-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
1,7 (s, 3H, $-CH_3$); 3 bis 3,7 (mt, $-CH_2NHCO-$ und H_2O); 4,3 (t, 2H, $\text{>N}CH_2-$); 7,85 (t, 1H, $-NHCO-$); 12,5 (m, 2H, $-NH$ des Cyclus, ausgehend von 4,41 g 4-(2-Acetamidoäthyl)-thiosemicarbazid und 3,4 cm³ Äthylloxalat in Anwesenheit von Natriummethylat durch Anwendung der von M. Pesson und M. Antoine, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) beschriebenen Methode.

Das Ausgangsthiosemicarbazid kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt während 2 Stunden eine Lösung von 57,7 g Methyl-N-(2-acetamidoäthyl)-dithiocarbamat und 14,6 cm³ Hydrazinhydrat in 300 cm³ absolutem Äthanol. Man kühlt das Gemisch auf 4 °C, filtriert und trocknet das unlösliche Material bei 30 °C unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa). Man erhält 39,5 g 4-(2-Acetamidoäthyl)-thiosemicarbazid in der Form von weißen Kristallen (Fp Inst /Kofler/ = 171 °C).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3280, 3180, 1650, 1560 bis 1535, 1360, 1280

Bezugsbeispiel 21

Man rührt bei 60 °C unter Stickstoff während 2 Stunden 30 Minuten ein Gemisch von 6,02 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben), 60 cm³ Dimethylformamid, 2,27 g 2-Acetamidomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol und 1,15 cm³ Diisopropyläthylamin. Man verdünnt das gekühlte Gemisch mit 250 cm³ Äthylacetat, wäscht in 150 cm³ Wasser, 100 cm³

221272

-184-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

0,1n-Chlorwasserstoffsäure, 100 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 2 x 100 cm³ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand, fixiert an 20 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) wird auf eine Säule 70 g Siliciumdioxidgel (0,05-0,2) (Säulendurchmesser 2,5 cm) aufgebracht. Man eluiert mit 2,5 l Äthylacetat und gewinnt Fraktionen von 100 cm³. Man verdampft die Fraktionen 9 bis 23 bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 3 g 3-[2-Acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer braunen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)

3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)

1,97 (s, 3H, -COCH₃); 3,30 und 4,15 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,08 (s, 3H, -OCH₃); 4,64 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,72 (AB, 2H, -CH₂NHCO-); 6,14 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung von 3 g 3-[2-Acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl]-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 29 cm³ Methylenchlorid gibt man 1,1 cm³ Dimethylacetamid und 0,519 cm³ Phosphortrichlorid und rührt anschließend 1 Stunde bei -10 °C. Man gießt das Gemisch

221272

-185-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

in 250 cm³ Äthylacetat, wäscht mit 250 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 2 x 100 cm³ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man löst den Rückstand in 10 cm³ Methylenchlorid und chromatographiert die Lösung an einer Säule von Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 4 c.). Man eluiert mit 2,5 l eines Gemischs von Äthylacetat-Cyclohexan (80-20 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 100 cm³ gewinnt. Man verdampft bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne die Fraktionen 11 bis 21 und gewinnt 2,1 g 3-[2-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1495, 1450, 1370, 1040, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,0 (s, 3H, -CONH₂); 3,58 und 3,68 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
4,08 (s, -OCH₃); 4,75 (d, J = 5, 2H, -CH₂NHCO-); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,97 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,55 (t, J = 5, 1H, -NHCO-); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 7,0 (s, 1H, -COOCH₂); 7,05 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃); 7,18 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-);

Man löst 2,1 g 3-[(2-Acetamidomethyl)-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-2-benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 21 cm³

221272

-186-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Ameisensäure, fügt 12 cm³ Wasser und erwärmt 30 Minuten auf 50 °C. Das auf etwa 20 °C gekühlte Gemisch wird anschließend filtriert und bei 50 °C unter verringertem Druck (0,05 mm Hg; 0,007 kPa) zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 50 cm³ Äthanol aufgenommen und das Lösungsmittel wird bei 20 °C unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) verjagt. Man wiederholt die Arbeitsfolge zweimal und nimmt anschließend den Rückstand in 50 cm³ Äthanol unter Rückfluß auf. Man filtriert in der Wärme, um eine geringe Menge an unlöslichem Material abzutrennen, konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne auf 20 cm³ und filtriert. Nach dem Trocknen erhält man 0,75 g 3-[(2-Acetamidomethyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines cremefarbenen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
1,90 (s, 3H, -CONH₃); 3,68 und 3,92 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-);
3,87 (s, 3H, -OCH₃); 4,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 4,60
(AB-Grenze, 2H, -CH₂NHCO-); 5,82 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in
7); 6,75 (s, 1H, -OCH₃); 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-);
7,20 (s, 3H, -NH₃⁺); 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,63 (d,
J = 9, 1H, -CONH-).

Das 2-Acetamidomethyl-5-mercapto-1,3,4-thiadiazol kann hergestellt werden unter Anwendung der in der JA-Patentanmeldung 76 80 857 beschriebenen Methode.

221272

-187-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Bezugsbeispiel 22

Man rührt bei 50 °C unter Stickstoff während 24 Stunden ein Gemisch von 10 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), 200 cm³ Dimethylformamid und 5,75 g des Natriumsalzes von 1-(2,2-Dimethoxyäthyl)-5-mercapto-tetrazol. Man verdünnt mit 200 cm³ Äthylacetat und 200 cm³ Wasser, dekantiert, wäscht mit 3 x 200 cm³ Wasser und 100 cm³ mit Natriumchlorid gesättigtem Wasser, filtriert und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne bei 20 °C. Man chromatographiert den Rückstand an einer Säule von Siliciumdioxidgel Merck (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 30 cm). Man eluiert mit 3,8 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.) und 4,6 l eines Gemischs (25-75 Vol.), wobei man Fraktionen von 120 cm³ gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 40 bis 69 unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne und gewinnt 3,4 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[1-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5\text{-tetrazolyl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-2-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer braunen Meringe die als solche für die folgenden Arbeitsgänge verwendet wird.

Man behandelt bei -8 °C während 30 Minuten unter Rühren eine Lösung von 3,37 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[1-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5\text{-tetrazolyl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-2-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in 25 cm³ Methylenchlorid und 1,31 cm³ Dimethylacetamid mit 0,58 cm³ Phosphortrichlorid. Man verdünnt mit 75 cm³ Methylenchlorid, wäscht mit 2 x 50 cm³ einer halbgesättigten Natriumbicarbonat-

221272

-188-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

lösung und 2 x 50 cm³ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne bei 20 °C. Man chromatographiert den Rückstand an einer Säule von Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 4cm, Höhe 20 cm). Man eluiert mit 1,8 l eines Gemischs Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.), wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt, unter einem Druck von 40 kPa. Man verdampft die Fraktionen 16 bis 24 zur Trockne und gewinnt 1,1 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\left\{ \left[1-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5\text{-tetrazolyl}-2\text{-thiovinyl} \right] -7-\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en} \right.$ (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 1790, 1725, 1690, 1520, 1500, 1450, 1210, 1050, 1040, 945, 755, 705

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,31 (s, 6H, $\text{>C(OCH}_3)_2$); 3,65 und 3,91 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, =NOCH₃); 4,48 (d, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH<}$); 4,70 (t, J = 6, $\text{>NCH}_2\text{CH<}$); 5,23 (d, J = 4, H₆); 5,78 (dd, J = 4 und 9, H₇); 6,74 (s, H des Thiazols); 6,96 (s, -COOCH₃); 7,02 und 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 8,79 (s, -NH-); 9,60 (d, J = 9, -NHCO);

Man erwärmt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 1,06 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\left\{ \left[1-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5\text{-tetrazolyl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7-\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in 42 cm³ Ameisensäure. Man konzentriert unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) bei 30 °C zur Trockne, nimmt in 100 cm³ Aceton auf, konzentriert erneut unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne bei 20 °C und wiederholt diese

221272

-189-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Arbeitsweise viermal. Der gelbe Feststoff wird unter Rückfluß in 30 cm³ Aceton behandelt. Man läßt abkühlen und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 0,43 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- ξ [1-(2,2-dimethoxyäthyl)-5-tetrazolyl]-2-thiovinyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CF₃CO₂D, δ in ppm, J in Hz)
3,61 (s, 6H, > CH(OCH₃)₂); 3,92 (s, breit, 2H, -SCH₂-); 4,31 (s, 3H, =NOCH₃); 4,73 (d, J = 6, 2H, > NCH₂-); 5,0 (t, J = 6, 1H, -CH₂-CH<); 5,38 (d, J = 4, H₆); 6,05 (dd, J = 4 und 9, H₇); 7,16 und 7,88 (2d, J = 16, -CH=CH-); 7,50 (s, H des Thiazols).

Das Natriumsalz von 1-(2,2-Dimethoxyäthyl)-5-mercapto-tetrazol kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt unter Rückfluß eine Lösung von 65 g Natriumazid in 1680 cm³ 95%igem Äthanol. Man fügt tropfenweise unter Rühren während 1 Stunde 30 Minuten eine Lösung von 147,2 g 2,2-Dimethoxyäthylisothiocyanat in 320 cm³ 95%igem Äthanol zu und erwärmt 12 Stunden unter Rückfluß. Man konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne, nimmt den Rückstand in 600 cm³ Aceton auf, filtriert und fügt 1 l Diäthyläther zu. Man leitet die Kristallisation ein und fügt erneut 2,5 l Diäthyläther zu. Man läßt bei 20 °C während 24 Stunden stehen und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 208,2 g Natriumsalz von 1-(2,2-Dimethoxyäthyl)-5-mercap-

221272

-190-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

to-tetrazol im Hydratzustand.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})

3480, 3220, 2840, 1660, 1400, 1290, 1115, 1070, 1025, 790

Bezugsbeispiel 23

Man erwärmt während 4 Stunden auf $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein Gemisch von 0,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), 5 cm^3 Dimethylformamid, 0,1 g 5-Mercapto-2-methyl-tetrazol und $0,15\text{ cm}^3$ N,N-Diisopropyläther. Man nimmt in 50 cm^3 Äthylacetat auf und wäscht mit 50 cm^3 Wasser, 50 cm^3 0,1n-Chlorwasserstoffsäure, 50 cm^3 einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 50 cm^3 einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne bei $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Der Rückstand wird an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 1,5 cm, Höhe 15 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 2,5 l eines Gemischs von Methylenechlorid-Äthylacetat (90-10 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa, wobei man Fraktionen von 25 cm^3 gewinnt. Die Fraktionen 18 bis 42 werden bei 20 mm Hg (2,7 kPa) bei $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur Trockne konzentriert. Man erhält so 0,15 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), dessen Charakteristika im folgenden angegeben sind.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})

3340, 2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500, 1450, 1215, 1045, 1005, 950, 765, 760

221272

-191-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , in ppm, J in Hz)
 3,31 und 4,05 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$); 3,92 (s, 3H, $-\text{CH}_3$);
 4,26 (dd, J = 2 und 6, 1H, $\text{H} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array} \text{H}$); 4,76 (dd, J = 2 und

14, 1H, $\text{H} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{-O} \end{array} \text{H}$); 4,67 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,18 (dd, J =

4 und 9, 1H, H in 7); 6,78 (s, 3H, H des Thiazols); 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH} \leftarrow$); 7,0 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 7,05 (dd, J = 4 und 6, 1H, $-\text{OCH}=\text{}$); 7,10 (s, 1H, $\text{>CHH}-$); 7,58 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

Man behandelt bei -10°C während 20 Minuten eine Lösung von 3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in $31,7\text{ cm}^3$ Methylenchlorid und $1,22\text{ cm}^3$ Dimethylacetamid mit $0,554\text{ cm}^3$ Phosphortrichlorid. Man gießt das Gemisch in 250 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit 250 cm^3 einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, 250 cm^3 Wasser und 250 cm^3 einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne bei 20°C . Man fixiert das Produkt an 10 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) und chromatographiert an einer Säule von 30 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 1,5 cm). Man eluiert mit 250 cm^3 eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (80-20 Vol.), 250 cm^3 eines Gemischs (70-30 Vol.) und 250 cm^3 eines Gemischs (60-40 Vol.) wobei man Fraktionen von 60 cm^3 gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 5 bis 10 unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20°C zur Trockne und gewinnt 1,92 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3-[(1-

221272

-192-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

methyl-5-thiazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyl-oxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (sy-Isomeres, E-Form) in der Form einer cremefarbenen Meringe.

Rf = 0,58 (Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.)).

Man rührt bei 50 °C während 15 Minuten ein Gemisch von 1,92 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- (1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl -8-oxo-7- 2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido -5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), 15 cm³ Ameisensäure und 7 cm³ Wasser. Man filtriert und konzentriert unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Man nimmt das verbleibende Öl in 100 cm³ Äthanol auf, vertreibt das Lösungsmittel unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne und wiederholt diesen Arbeitsgang ein zweites Mal. Man nimmt in 100 cm³ Äthanol auf, erwärmt unter Rühren unter Rückfluß, läßt abkühlen und filtrieren. Nach dem Trocknen gewinnt man 0,72 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3340, 1770, 1680, 1620, 1530 und 1380

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,64 und 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,0 (s, 3H, -CH₃);

221272

-193-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

4,22 (dd, J = 2 und 6, 1H, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{-O} \end{array}$); 4,65 (dd, J = 2 und 14, 1H $\begin{array}{c} \text{H} \\ / \\ \text{C}=\text{C} \\ / \quad \diagdown \\ \text{-O} \quad \text{H} \end{array}$); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd,

J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$); 6,96 (dd, J = 6 und 14, 1H, $-\text{OCH}=\text{CH}_2$); 7,13 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$); 9,83 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres; E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 1,6 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2- und -3-enen (syn-Isomeres, Gemisch der E- und Z-Formen) in 5 cm^3 Methylenechlorid, fügt man tropfenweise während 10 Minuten eine Lösung von 0,33 g m-Chlorperbenzoesäure von 85 % in 7 cm^3 Methylenechlorid. Man rührt eine Stunde bei -10°C , verdünnt mit 30 cm^3 Methylenechlorid, mit $2 \times 50\text{ cm}^3$ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, und 50 cm^3 einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 30°C zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von 20 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 1 cm, Höhe 10 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 500 cm^3 Methylenechlorid, 1 l eines Gemisches von Methylenechlorid-Äthylacetat (97-3- Vol.) und 1,5 l eines Gemisches (95-5 Vol.), wobei man Fraktionen von 25 cm^3 erhält. Die Fraktionen 14 bis 24 werden bei 20 mm

221272

-194-

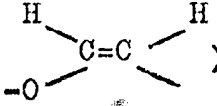
8.11.1980

AP C 07 D/221 272

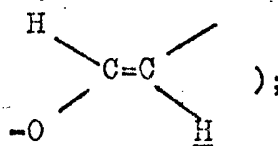
(57 425/18)

Hg (2,7 kPa) bei 20° zur Trockne verdampft. Man gewinnt 0,45 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm¹)
1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1450, 1195, 1180, 1070, 1050, 1000, 945, 740, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,45 (s, 3-H, -CH₃); 3,19 und 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
4,27 (dd, J = 2 und 6, 1H, ); 4,62 (d, J = 4, 1H,

H in 6); 4,76 (dd, J = 2 und 13,



6,20 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,80 (s, 1H, H des Thiazols); 6,90 (s, 1H, -COOCH₃); 6,92 und 7,10 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-); 7,05 (dd, J = 6 und 13, 1H, =NOCH=); 7,73 (d, J = 8, 2H, H in Ortho der Gruppe -OSO₂-).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2- und 3-en, (Gemisch der E- und Z-Formen) kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer auf -15 °C gekühlten Lösung von 2,4 g 2-Benzhydryoxy-carbonyl-3-(2-oxoäthyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]

221272

-195-

8.11.1980

AP. C 07 D/221 272

(57 425/18)

oct-2-en (syn-Isomeres) in 30 cm³ Methylenchlorid, fügt man 0,65 g p-Toluolsulfonylchlorid zu und anschließend tropfenweise während 10 Minuten eine Lösung von 0,44 cm³ Triäthylamin in 5 cm³ Methylenchlorid. Man rührt 30 Minuten bei -15 °C und läßt während einer Stunde auf +20 °C ansteigen, verdünnt das Gemisch mit 50 cm³ Methylenchlorid, wäscht mit 3 x 50 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung 3 x 50 cm³ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne.

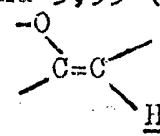
Der Rückstand wird in 5 cm³ Äthylacetat aufgenommen, man fügt 50 cm³ Diisopropyläther zu, rührt 10 Minuten, filtriert nach dem Trocknen, gewinnt 1,6 g beiges Pulver, das hauptsächlich aus 2-Benzhydryloxycarbonyl-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2- und 3-enen (Gemisch der E- und Z-Formen) besteht.

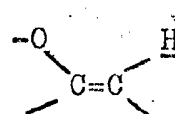
Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)

1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075, 1005, 950, 755, 705

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, in ppm, J in Hz)

2,45 (s, 3H, -CH₃); 3,40 und 3,55 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);

4,27 (dd, J = 2 und 6, 1H, ); 4,77 (dd, J = 2 und

16, 1H, ); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,94 (dd,

J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,81 (s, 1H, H des Thiazols), 6,91 (s, 1H, -COOCH₃);

221272

-196-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

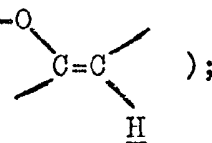
7,07 (dd, $J = 6$ und 16 , $1H$, $-\underline{CH}=\underline{CH}_2$); 7,74 (d, $J = 8$, $2H$, H der Sulfonylgruppe).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-oxoäthyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (syn-Isomeres) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt bei $25\text{ }^\circ\text{C}$ während 1 Stunde eine Lösung von 2,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-dimethylaminovinyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyiminoacetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 70 cm^3 Äthylacetat, in Anwesenheit von 50 cm^3 1n-Chlorwasserstoffsäure. Man dekantiert, wäscht die organische Phase mit $2 \times 50\text{ cm}^3$ einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 50 cm^3 einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und konzentriert bei $20\text{ }^\circ\text{C}$ unter 20 mm Hg ($2,7\text{ kPa}$) zur Trockne. Man gewinnt 2,4 g einer braunen Meringe, die hauptsächlich besteht aus 2-Benzhydryloxy-carbonyl-3-(2-oxoäthyl)-8-oxo-7-[2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-2-vinyloxyimino-acetamido]-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]-oct-2-en (syn-Isomeres).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
 1785, 1725, 16,85, 1640, 1530, 1495, 1450, 1000, 950, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz , CDCl_3 , in ppm, J in Hz)
 3,26 und 3,58 (2d, $J = 18$, $2H$, $-\text{SCH}_2-$); 3,53 und 3,69 (2d, $J = 18$, $2H$, $-\text{CH}_2-$); 4,28 (dd, $J = 2$ und 6 , $1H$, $-\text{O}$



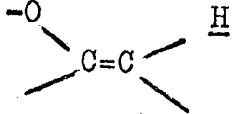
221272

-197-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

4,78 (dd, J = 2 und 17, 1H, ); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,0 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,8 (s, 1H, H des Thiazols); 6,90 (s, 1H, -COOCH₃); 7,08 (dd, J = 6 und 17, 1H, -CH=CH₂); 9,55 (s, 1H, -CHO).

Bezugsbeispiel 24

Das 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man rührt bei 35 °C während 2 Stunden eine Lösung von 54,3 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyl-oxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) erhalten wie im Bezugsbeispiel 2 beschrieben) und 30,4 g p-Toluolsulfonsäurehydrat in 1,4 l Acetonitril. Man konzentriert bei 30 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt in 1 l Äthylacetat auf, wäscht mit 2 x 500 cm³ einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 2 x 500 cm³ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C zur Trockne unter 20 mm H (2,7 kPa). Der Rückstand wird trituiert in 200 cm³ Äther.

Man erhält 28,13 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in der Form eines braunen klaren Pulvers.

Rf = 0,32 (Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Methylchlorid-Methanol (85-15 Vol.)).

Man rührt eine Stunde bei 60 °C unter Stickstoff ein Gemisch von 1,16 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form),

221272

-198-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

35 cm³ Dimethylformamid, 1,67 g 5-2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio-2-methyl-1,3,4-thiadiazol (syn-Isomeres) und 0,35 cm³ N,N-Diisopropyläthylamin. Man verdünnt das Gemisch mit 140 cm³ Äthylacetat, wäscht die Lösung mit 3 x 70 cm³ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 25 cm³ Methylencchlorid auf, fügt 5 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) zu, konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und bringt das Pulver auf eine Säule von 35 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 2 cm) auf. Man eluiert nacheinander mit 100 cm³ eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (80-20 Vol.), 250 cm³ eines Gemischs (60-40 Vol.), 500 cm³ eines Gemischs (40-60 Vol.), 500 cm³ eines Gemischs (20-80 Vol.) und 500 cm³ Äthylacetat in reiner Form, wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt. Man konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) die Fraktionen 17 bis 26 zur Trockne und gewinnt 0,56 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[2-(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-thio)-vinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer roséfarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃-δ in ppm, J in Hz)
2,72 (s, 3H, -CH₃); 3,28 und 4,08 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
4,07 (s, 3H, -OCH₃); 4,60 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,16 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (s, 1H, -COOCH-); 7,07 (s, 1H, -NH C(C₆H₅)₃); 7,23 und 7,33 (2d, J = 16, -CH=CH-).

221272 -199-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Zu einer Lösung von 5,11 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) und 2,1 cm³ Dimethylacetamid in 50 cm³ Methylenchlorid, fügt man bei -8 °C und unter Rühren 0,93 cm³ Phosphortrichlorid. Man rührt eine Stunde bei -8 °C und verdünnt das Gemisch mit 1 l Äthylacetat, wäscht mit 2 x 250 cm³ einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 2 x 250 cm³ einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Das Produkt, gelöst in 50 cm³ eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (40-60 Vol.) wird an einer Säule von 150 g Siliciumdioxidgel Merck (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 5 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 3 l des vorstehenden Gemischs unter einem Druck von 4 kPa, wobei man Fraktionen von 125 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 10 bis 20 werden bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man gewinnt 2,69 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,75 (s, 3H, -CH₃); 3,60 und 3,69 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
4,09 (s, 3H, -OCH₃); 5,09 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,93 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,98 (s, 1H, -COOCH-); 7,0 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃); 7,22 (d, J = 14, 1H, -CH = CHS-).

221272

-200-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man rührt bei 50 °C während 15 Minuten ein Gemisch von 2,37 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 30 cm³ Ameisensäure, versetzt mit 14 cm³ Wasser. Man läßt abkühlen, verdünnt mit 16 cm³ Wasser und filtriert. Man konzentriert das Filtrat bei 30 °C unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) zur Trockne und nimmt den Rückstand mit 3 x 50 cm³ Äthanol auf, wobei man jedes Mal zur Trockne konzentriert. Der erhaltene Feststoff wird bei 50 °C in 35 cm³ Äthanol während 25 Minuten gerührt, filtriert, man wäscht mit 2 x 20 cm³ Äthyläther und trocknet. Man gewinnt 1,18 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
2,74 (s, 3H, -CH₃); 3,67 und 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);
3,86 (s, 3H, -OCH₃); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (2d, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 7,12 und 7,17 (2d, J = 16, 2H, -CH-CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-;

Das 5-[2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-2-methyl-1,3,4-thiadiazol (syn-Isomeres) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

221272

-201-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Zu einer auf 4 °C gekühlten Lösung von 8,88 g [2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)]-essigsäure (syn-Isomeres) und 2,64 g 5-Mercapto-2-methyl-1,3,4-thiadiazol in 200 cm³ Äthylacetat fügt man unter Rühren auf einmal 4,96 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Man rührt während 4 Stunden bei 4 °C, filtriert die Suspension, wäscht mit 2 x 200 cm³ Wasser, 2 x 100 cm³ einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung und 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert, konzentriert bei 20 g unter 20 mm Hg (2,7 kPa) und filtriert auf 20 cm³. Das Filtrat wird mit 200 cm³ Petroläther verdünnt, man filtriert und gewinnt 6,2 g eines gelben Pulvers, das dem erwarteten Rohprodukt entspricht.

Die Reinigung kann auf folgende Weise erfolgen: Man behandelt das vorstehende Produkt mit 200 cm³ Cyclohexan unter Rückfluß, filtriert in der Wärme, konzentriert das Filtrat auf 30 cm³ (bei 20°, unter 20 mm Hg; 2,7 kPa), filtriert und gewinnt 4,5 g 5-[2-Methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetylthio]-2-methyl-1,3,4-thiadiazol (syn-Isomeres)

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, CDCl₃, σ in ppm, J in Hz)
2,85 (s, 3H, -CH₃); 4,08 (s, 3H, = NOCH₃); 6,60 (s, 1H, H des Thiazols);

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900.

Bezugsbeispiel 25

Man fügt 0,18 g Thioharnstoff zu einer Lösung von 1,4 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxo-butyr-amido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-

221272

-202-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 25 cm³ Äthanol, 25 cm³ Tetrahydrofuran und 5 cm³ Wasser und rührt während 4 Stunden bei 20 °C. Die Lösung wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man trituriert den Rückstand mit 10 cm³ Wasser, bringt mit einer Natriumbicarbonatlösung auf den pH-Wert 7, filtriert die Ausfällung, wäscht sie mit 5 cm³ Wasser und trocknet sie. Man erhält 1,3 g eines klaren beigen Feststoffs, der in 10 cm³ Chloroform gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird auf diese Weise zu 100 cm³ Isopropyläther tropfenweise unter Rühren gefügt. Das gebildete unlösliche Material wird filtriert, erneut in 25 cm³ Tetrahydrofuran gelöst, die gebildete Lösung wird in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bis auf ein Volumen von 5 cm³ konzentriert. Man fügt zu dieser Lösung 25 cm³ Äthylacetat. Die gebildete Ausfällung wird filtriert, mit 10 cm³ Äthylacetat gewaschen und getrocknet. Man erhält so 0,9 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl-2-thiovinyl)]-3-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines beigen Feststoffes.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm⁻¹)
3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1686, 1630, 1535, 1500, 1445,
1210, 950, 760, 745, 705

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
2,71 (s, 3H, -CH₃ Het); 3,72 und 3,98 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-)
5,28 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,90 (dd, J = 4 und 9, H in 7);
6,80 (s, 1H, H des Thiazols); 6,98 (s, 1H, -COOCH<); 7,05

221272

-203-

8.11.1980

AP G 07 D/221 272

(57 425/18)

(d, J = 16, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{HS}-$); 7,26 (d, J = 16, 1H, $-\underline{\text{C}}\text{H}=\underline{\text{C}}\text{HS}-$);
9,65 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 11,85 (s breit, 1H, $=\text{NOH}$).

Man löst 0,3 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 6 cm³ 98%iger Ameisensäure. Man fügt 6 cm³ destilliertes Wasser zu und erwärmt 15 Minuten bei 60 °C. Die trübe Lösung wird abgekühlt, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und das Filtrat wird unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man fügt 10 cm³ Äthanol zum Rückstand, konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne, wiederholt diesen Arbeitsgang zweimal und hält die Suspension des Rückstands in 10 cm³ Äthanol unter Rückfluß, kühlt ab, filtriert und trocknet unter verringertem Druck (0,5 mm Hg; 0,007 kPa). Man erhält so 0,07 g 2-Carboxy-7-[2-hydroxyimino-2-(2-amino-4-thiazolyl)-acetamido]-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm⁻¹)
3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het); 3,64 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$)
5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,65 (s, 1H, H des Thiazols); 7,08 (s breit, 2H, $-\text{NH}_2$);
7,10 und 7,20 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 9,46 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 11,28 (s breit, 1H, $=\text{NOH}$).

221272

-204-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxo-butiramido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) kann auf folgende Weise erhalten werden:

Man suspendiert bei 10 °C 1,8 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-brom-3-oxo-butiramido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres) in einem Gemisch von 23 cm³ Tetrahydrofuran und 4,7 cm³ Wasser. Man fügt anschließend 7,8 cm³ Essigsäure zu, kühlt auf 0 °C mit Eis ab, fügt eine Lösung von 0,187 g Natriumnitrit in 2,3 cm³ Wasser zu und läßt das Reaktionsgemisch während 4 Stunden auf 20 °C ansteigen. Die resultierende Lösung wird mit 150 cm³ Eiswasser verdünnt. Die Ausfällung wird filtriert, in 100 cm³ Äthylacetat gelöst, die organische Phase wird mit 2 x 25 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, 2 x 25 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 1,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-(4-brom-2-hydroxyimino-3-oxo-butiramido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
1785, 1715, 1685, 1540, 1495, 1455, 1205, 950, 760, 745,
700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,76 (s, 3H, -CH₃ Het); 4,53 (s, 2H, -COCH₂Br); 5,12 (d, J =
4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 7,01
(s, 1H, -COOCH); 9,43 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 16,50 (s breit,

221272

-205-

8.11.1980

AF C 07 D/221 272

(57.425/18)

1H, =NOH).

Eine Lösung von 5,79 g Brom in 3,53 cm³ Methylenchlorid wird tropfenweise zu einer Lösung von 3,04 g Diketen in 3,53 cm³ Methylenchlorid bei -30 °C während 35 Minuten gefügt. Diese Lösung wird bei der gleichen Temperatur 30 Minuten gerührt. Man entnimmt den 10. Teil dieser Lösung und fügt ihn tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1,38 g 7-Amino-2-benzhydroxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres) und 1,11 cm³ Bis-trimethylsilylacetamid in 20 cm³ Äthylacetat bei -15 °C während 10 Minuten und die Lösung wird bei der gleichen Temperatur 30 Minuten gerührt. Man fügt anschließend 20 cm³ Wasser zu, dekantiert, wäscht die organische Phase dreimal mit 10 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet sie über Magnesiumsulfat, filtriert sie und konzentriert sie unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne. Man erhält so 1,9 g 2-Benzhydroxycarbonyl-7-(4-brom-3-oxo-butyramido)-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres) in der Form eines braunen Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm⁻¹)
1780, 1720, 1680, 1535, 1490, 1450, 1250, 940, 760, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,75 (s, 3H, -CH₃ Heterocyclus); 3,58 und 3,84 (2d, J = 19, 2H, -SCH₂-); 3,75 (s, 2H, -COCH₂CO-); 4,03 (s, 2H, -CH₂Br); 5,04 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,98 (s, 1H, -COOCH<).

221272

-206-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Das 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (E-Isomeres) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Suspension von 9,2 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (E-Isomeres) in 138 cm³ Acetonitril bei 35 °C fügt man während 3 Minuten eine Lösung von 8,43 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat in 46 cm³ Acetonitril. Das Gemisch wird homogen und man hält 40 Minuten bei 38 °C und gibt anschließend dieses Gemisch in eine Lösung von 7,44 g Natriumbicarbonat in 600 cm³ Wasser. Das Gemisch wird mit 300 cm³ Äthylacetat und anschließend mit 3 x 100 cm³ Äthylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden vereint, mit 100 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung und anschließend 2 x 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Man erhält so 6,8 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (E-Isomeres) in der Form eines braunen gummiartigen Produkts.

Infrarotspektrum (KBr), charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 3340, 1780, 1670, 1560, 1500, 1455, 950, 760, 745,
700

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, CDCl₃, δ in ppm, J in Hz)
2,72 (s, 3H, -CH₃ Heterocyclus); 3,46 (s, breit, 2H, -SCH₂-);
4,77 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,00 (d, J = 4, 1H, H in 7);

221272

-207-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

7,00 (s, 1H, -COOCH₃); 7,18 (s breit, 2H, -CH=CH-).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Isomeres) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 17 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Isomeres) und 10,9 cm³ Dimethylacetamid in 170 cm³ Methylenchlorid gibt man bei -10 °C während 5 Minuten 4,7 cm³ Phosphor-trichlorid zu und hält bei -10 °C während einer Stunde. Das Reaktionsgemisch wird mit 2000 cm³ Äthylacetat bei 0 °C verdünnt, 3 x mit 250 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit 250 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird auf einer Säule von 291 g Siliciumdioxidgel (0,063-0,2) (Säulendurchmesser 4,5 cm, Höhe 37 cm) chromatographiert und mit 3 l eines Gemischs Methylenchlorid - Äthylacetat (92,5-7,5 Vol.) aufgenommen, wobei man Fraktionen von 100 cm³ erhält. Die Fraktionen 12 bis 29 werden unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Man erhält so 9,25 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Isomers, in der Form eines hellen gelben Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3370, 1790, 1715, 1700, 1520, 1160, 945, 740, 700

221272

-208-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (80 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$, Heterocyclus);
3,68 (s, breit, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 5,03 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,28 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 5,65 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7)
7,00 (1H, s, $-\text{COOCH}$ \leftarrow).

Das 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Isomeres) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man erwärmt während 2 Stunden bei 60 °C eine Lösung von 20 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Isomeres), 4,87 g 2-Methyl-1,3,4-thiadiazolin-5-thion und 5,04 cm³ Diisopropyläthylamin in 200 cm³ Dimethylformamid. Das Gemisch wird auf 2000 cm³ Eiswasser gegossen, mit 2000 cm³ und anschließend 500 cm³ Äthylacetat extrahiert, die organischen Phasen werden vereint mit 250 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit 4 x 250 cm³ destilliertem Wasser und anschließend mit 250 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, in Anwesenheit von Entfärbungskohle filtriert und unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält so 17 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(2-methyl-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Isomeres) in der Form eines braun-grünen gummiartigen Produkts. Man löst erneut in 60 cm³ Äthylacetat, fällt mit 600 cm³ Isopropyläther aus, filtriert und trocknet. Man erhält so das erwartete Produkt in der Form eines gelben Pulvers.

221272

-209-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
3410, 1795, 1720, 1500, 1160, 1050, 940, 755, 740, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , in ppm, J in Hz)

1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$); 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het); 3,30 und 4,15
 \uparrow
 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 4,55 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,7 bis
 5,9 (m, 2H, $-\text{CONH}-$ und H in 7); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH} <$); 7,53
 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\underline{\text{CHS}}-$).

Bezugsbeispiel 26

Man löst 0,51 g 7-Amino-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (E-Form) in einem Gemisch von 10 cm^3 Wasser, 0,63 g Natriumbicarbonat und 7,5 cm^3 Aceton. Man kühlt auf -8°C ab und fügt tropfenweise während 5 Minuten eine Lösung von 0,363 g 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-butrylchlorid (syn-Form) in 5 cm^3 Aceton zu. Man rührt während 50 Minuten, wobei man von -8°C auf 5°C ansteigen läßt. Man filtriert, verdampft das Aceton bei 20°C unter 20 mm Hg (2,7 kPa), verdünnt mit 50 cm^3 Wasser, mischt mit 50 cm^3 Äthylacetat, verdünnt die wäßrige Phase mit 100 cm^3 Wasser, fügt 150 cm^3 Äthylacetat zu und säuert mit einer 4n-Chlorwasserstoffsäurelösung auf den pH-Wert von 2,3 an. Man wäscht die organische Schicht mit 100 cm^3 einer halbgesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, und konzentriert bei 20°C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne.

Die Lösung des so erhaltenen Produkts in 5 cm^3 Äthanol wird bei 20°C zu einer Lösung von 0,11 g Thioharnstoff in 5 cm^3 Äthanol und 10 cm^3 Wasser gefügt. Man rührt 35 Minuten bei

221272

-210-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

20 °C, stellt anschließend den pH-Wert durch Zusatz von Natriumbicarbonat auf 60 ein und säuert durch Zusatz von 1 cm³ Ameisensäure an, konzentriert das Gemisch bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und nimmt den Rückstand mit 3 x 50 cm³ Äthanol auf, wobei man jedes Mal bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit 250 cm³ Äthanol unter Rückfluß extrahiert, man konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) auf 25 cm³, beläßt 15 Minuten bei 5 °C, filtriert erneut und wäscht den Feststoff mit 5 cm³ Äthanol und 2 x 10 cm³ Äther. Man gewinnt 0,28 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers, dessen Charakteristika identisch mit denen des vorstehenden im Bezugsbeispiel 4 beschriebenen Produkts sind.

Das 7-Amino-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man behandelt während 30 Minuten bei 50 °C ein Gemisch von 3 g 7-Amino-2-benzhydryloxycarbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (E-Form) mit 105 cm³ Ameisensäure und 40 cm³ Wasser. Man konzentriert bei 20 °C unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) zur Trockne, nimmt mit 2 x 100 cm³ Äthanol auf, wobei man jedes Mal bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert, trituiert den erhaltenen Feststoff in 50 cm³ Äthanol, filtriert und wäscht mit 2 x 25 cm³ Diäthyläther.

Man gewinnt 1,5 g 7-Amino-2-carboxy-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)

221272

-211-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en
(E-Form) als Formiat.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
3,64 und 3,89 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 4,02 (s, 3H, $-CH_3$);
5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, H in
7); 6,97 und 7,13 (2d, J = 16, 2H, $-CH=CH-$); 9,07 (d, J = 9,
1H, $-CONH-$).

Das 7-Amino-2-benzhydryloxy-carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetra-
zoly)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-
2-en (E-Form) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Man behandelt unter den im vorstehenden Beispiel beschriebe-
nen Bedingungen 8 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxy-
carbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazoly)-2-thiovinyl]-8-oxo-
5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form), gelöst in
80 cm³ Acetonitril, in 4,9 g p-Toluolsulfonsäurehydrat. Nach
dem Behandeln gewinnt man 5,7 g 7-Amino-2-benzhydryloxy-
carbonyl-3-[(1-methyl-5-tetrazoly)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-
thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in der Form
eines hellen gelben Feststoffs.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
1775, 1710, 1495, 1455, 1210, 755, 705.

Man behandelt bei -20 °C während 10 Minuten eine Lösung von
13,8 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-
[(1-methyl-5-tetrazoly)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-
aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in 250 cm³ Methylen-
chlorid und 7,65 g Dimethylacetamid, mit 11,9 g Phosphortri-

221272

-212-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

bromid. Man gießt das Gemisch in 250 cm³ einer gesättigten Kaliumbicarbonatlösung, wobei man kräftig rührt, wäscht die organische Phase mit 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne. Der Rückstand wird an einer Säule von 260 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 3 cm, Höhe 32 cm) chromatographiert. Man eluiert mit 1,5 l eines Gemischs Cyclohexan-Äthylacetat (70-30 Vol.), wobei man Fraktionen von 100 cm³ gewinnt. Man konzentriert die Fraktionen 7 bis 14 bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und gewinnt 8,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-t-butoxycarbonylamino-3-[(1-methyl-5-tetrazolyl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3340, 1790, 1705, 1690, 1510, 1160, 940, 730, 700

Das 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid (syn-Isomeres) kann auf folgende Weise hergestellt werden:

Zu einer Lösung bei 20 °C von 4,08 g 2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure (syn-Isomeres) in 50 cm³ Diäthyläther fügt man 2 Tropfen Dimethylformamid und anschließend tropfenweise während 15 Minuten 2 cm³ Oxalylchlorid, gelöst in 5 cm³ Diäthyläther. Man rührt eine Stunde bei 20 °C, fügt noch 1 Tropfen Dimethylformamid zu, und läßt die Reaktion 15 Minuten verlaufen. Man konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne, nimmt mit 2 x 30 cm³ Petroläther auf, wobei man jedes Mal das Lösungsmittel bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne verdampft. Das 2-Methoxyimino-3-oxobutanoylchlorid (syn-Isomeres), das zu erhalten wird, wird in 50 cm³ Methylenchlorid gelöst, man fügt zu dieser

221272

-213-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Lösung bei 20 °C 0,2 cm³ 5,4 n-Chlorwasserstoffsäure-Äther und 1,14 cm³ Brom. Man rührt 20 Stunden bei 20 °C, konzentriert bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne und erhält 5,42 g eines braunen Öls, das hauptsächlich aus dem 4-Brom-2-methoxyimino-3-oxo-butyrylchlorid (syn-Isomeres) besteht.

NMR-Protonenspektrum (60 MHz, CDCl₃, δ in ppm J in Hz)
4,25 (s, 3H, -OCH₃); 4,34 (s, 2H, -CH₂-).

Die 2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure (syn-Isomeres) kann wie folgt hergestellt werden:

Man erwärmt unter Rückfluß während 15 Stunden ein Gemisch von 52 g Äthyl-2-methoxyimino-3-oxo-butyrate (syn-Isomeres), 300 cm³ Äthanol und 330 cm³ 1n-Natriumhydroxid. Man konzentriert das Äthanol bei 20 °C unter einem Druck von 20 mm Hg (2,7 kPa) und extrahiert mit 150 cm³ Methylenchlorid. Die wäßrige Phase wird mit 1 g Tierkohle behandelt, filtriert, mit Natriumchlorid gesättigt, auf 4 °C gekühlt und mit 2n-Chlorwasserstoffsäure auf den pH-Wert 2 in Anwesenheit von 200 cm³ Methylenchlorid angesäuert. Man extrahiert die wäßrige Phase erneut mit 2 x 100 cm³ des gleichen Lösungsmittels und anschließend mit 6 x 200 cm³ Äthylacetat. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und getrennt bei 20 °C unter 20 mm Hg (2,7 kPa) zur Trockne konzentriert. Die Rückstände werden vereint und unter sehr kräftigem Rühren mit 80 cm³ Diisopropyläther während 4 Stunden behandelt. Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet und man erhält so 8,9 g 2-Methoxyimino-3-oxo-buttersäure (syn-Isomeres).

221272

-214-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (CHCl_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3400, 2830, 2300, 1730, 1695, 1370, 1035

NMR-Protonenspektrum (60 MHz, CDCl_3 , in ppm, J in Hz)
2,48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$); 4,18 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 11,2 (s, 1H,
 $-\text{COOH}$).

Das Äthyl-2-methoxyimino-3-oxo-butyrate (syn-Isomeres) wird hergestellt nach der von R. Bucourt et al., Tetrahedron 24, 2233 (1978) beschriebenen Methode.

Bezugsbeispiel 27

Zu einer Lösung von 5,5 g 2-Benzhydryloxy-carbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (hergestellt wie im Bezugsbeispiel 3 beschrieben) und 2,8 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-3-thio-1,2,4-perhydrotriazin in 150 cm^3 trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man bei 60°C während 15 Minuten eine Lösung von N,N-Diisopropyläthylamin in 50 cm^3 trockenem N,N-Dimethylformamid. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 60°C gerührt und anschließend in 600 cm^3 Äthylacetat verdünnt. Die organische Phase wird mit 150 cm^3 einer gesättigten Natriumchloridlösung und anschließend $3 \times 150 \text{ cm}^3$ destilliertem Wasser gewaschen und schließlich über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren und Konzentrieren unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40°C zur Trockne, wird der Rückstand an Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) (Säulendurchmesser 6 cm, Höhe 30 cm) chromatographiert, wobei man mit 7,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (15-85 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa eluiert. Man gewinnt das Eluat in Fraktionen von etwa 150 cm^3 . Die Frak-

221272

-215-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

tionen 24 bis 70 werden vereint und unter verringertem Druck (30 mm Hg, 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 3,31 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo $[4.2.0]$ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines hellen gelben Feststoffs.

Rf = 0,33 (Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel Cyclohexan-Äthylacetat (10-90 Vol.)).

Infrarotspektrum (CHBr_3); charakteristische Banden (cm^{-1})
3380, 1785, 1715, 1680, 1585, 1520, 1495, 1450, 1050, 940, 755, 740.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, CDCl_3 , δ in ppm, J in Hz)
3,44 und 3,60 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,81 (mf, 2H, $-\text{CH}_2\text{OH}$);
4,00 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,00 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,90 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,70 (s, 1H, H des Thiazols);
6,81 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,90 (s, 1H, $-\text{CH}$ (C_6H_5)₂);
5,72 bis 7,6 (mf, aromatisch, $\text{CONH}-$, $-\text{CH}=\text{CHS}-$, (C_6H_5)₃ $\text{CNH}-$).

Eine Lösung von 2,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo $[4.2.0]$ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 250 cm^3 trockenem Tetrahydrofuran wird auf -50 °C gekühlt und mit 11 cm^3 Chlorsulfonylisocyanat behandelt. Man rührt 55 Minuten, wobei man die Temperatur langsam auf -5 °C ansteigen läßt und fügt anschließend 150 cm^3 einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 250 cm^3

221272

-216-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Äthylacetat zu. Die wäßrige Phase wird mit 100 cm³ Äthylacetat extrahiert und die organischen Extrakte werden vereint und mit 2 x 100 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (30 mm Hg, 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne erhält man 2,6 g 2-Benzhydroxy-carbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2\text{-carbamoyloxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7-[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.}$

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)

3350, 2600, 1785, 1720, 1685, 1530, 1490, 1450, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
 3,30 und 3,64 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃);
 4,03 und 4,11 (2t, J = 5, 2 x 2H, > NCH₂CH₂OCO-); 5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,94 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 6,93 und 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,15 bis 7,60 (Mt, 25 H, aromatisch); 8,25 bis 8,80 (2s, 2H, -CONH₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,60 (s, 1H, -N=C-OH oder =N-NHC- Triazin).

0

Eine Lösung von 2,6 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2\text{-carbamoyloxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7-[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido}] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 47 cm}^3$ Ameisensäure wird in 20 cm³ destilliertem Wasser verdünnt und 20 Minuten auf 50 °C erwärmt und anschließend erneut mit 27 cm³ destilliertem Wasser

221272

-217-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

verdünnt. Nach dem Filtrieren des unlöslichen Produkts wird das Filtrat unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird mit 50 cm³ wasserfreiem Äthanol trituiert, das unter verringertem Druck (30 mm Hg, 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Dieser Arbeitsgang wird noch zweimal wiederholt und anschließend wird der Rückstand in 40 cm³ Äthanol aufgenommen, abgesaugt, mit 2 x 50 cm³ Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,5 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-3- $\left\{ \left[4-(2\text{-carbamoyloxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -2\text{-carboxy-}8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo [4.2.0] oct-}2\text{-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines cremefarbenen Pulvers.$

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,62 und 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,86 (s 3H, =NOCH₃);
4,06 und 4,15 (2t, J = 5, 2 x 2H, > NCH₂CH₂O-); 5,21 (d, J = 9, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,50 (s breit, -OC(=O)NH₂); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,92 und 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7 bis 7,50 (s breit, 2H, -NH₂ Thiazol), 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,62 (s, 1H, -N=C-OH oder =NNG-C-).

Bezugsbeispiel 28

Zu einer Lösung von 18 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-3-(2-tosyloxyvinyl)-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie vorstehend im Bezugsbei-

221272

-218-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

spiel 3 beschrieben), in 490 cm³ trockenem N,N-Dimethylformamid fügt man bei 65 °C 7 g 5,6-Dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,2,4-perhydrotriazin und anschließend tropfenweise während 10 Minuten eine Lösung von 2,32 g N,N-Diisopropyläthylamin in 160 cm³ trockenem N,N-Dimethylformamid. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei 65 °C gerührt und anschließend mit 2 l Äthylacetat verdünnt und mit 4 x 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verringertem Druck (35 mm Hg; 4,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an 200 g Siliciumdioxidgel (0,2-0,04) (Säulendurchmesser 4 cm) chromatographiert, wobei man mit einem Gemisch Cyclohexan-Äthylacetat (20-80 Vol.) eluiert und Fraktionen von 250 cm³ erhält. Die Fraktionen 6 bis 41 werden unter verringertem Druck (35 mm Hg; 4,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 17,16 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines klaren braunen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
1800, 1720, 1685, 1525, 1495, 1450, 1045, 945, 755, 700.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,60 und 4,28 (2d, J = 17,5, 2 x 1H, -S(O)CH₂-); 3,57 und 3,88 (2 Mt, 2 x 2H, > NCH₂CH₂OH); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 5,04 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,84 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H des Thiazols); 6,96 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 6,96 und 7,09 (AB, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-); 7,15 bis 7,60 (Mt, 25 H, aromatisch); 8,72 (s, 1H, =NN=C-OH oder

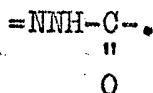
221272

-219-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)



Zu einer Lösung von 2,5 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 100 cm³ trockenem Tetrahydrofuran, abgekühlt auf -10 °C, fügt man 0,38 cm³ Triäthylamin und 0,05 g 4-N,N-Dimethylamino-oxiridin und anschließend eine Lösung von Ameisensäureanhydrid (4,9 mMol) in 10 cm³ Methylenchlorid (hergestellt nach der von G.A. Olah et al., Angew. Chemie, 91, 649 (1979) beschriebenen Methode). Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei etwa 20 °C gerührt und anschließend nach dem Filtrieren mit 450 cm³ Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit 50 cm³ 0,2-n-Chlorwasserstoffsäure, 100 cm³ destilliertem Wasser, 100 cm³ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4,7 kPa) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 2,7 g 2-Benzhydroxycarbonyl-3- $\{[5,6\text{-dioxo-4-(2-formyloxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines braunen Pulvers in roher Form.

Rf = 0,68^{*}/Siliciumdioxidgelchromatographieplatte; Eluiermittel: Äthylacetat-Methanol (80-20 Vol.) /.

221272

-220-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

3,35 g des vorstehend erhaltenen Rohprodukts werden in 50 cm³ trockenem Methylenchlorid gelöst. Man fügt 1,42 cm³ N,N-Dimethylacetamid zu und kühlt anschließend auf -10 °C und fügt 0,67 cm³ Phosphortrichlorid zu. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei -10 °C gerührt und anschließend mit 0,2 cm³ N,N-Dimethylacetamid und 0,1 cm³ Phosphortrichlorid behandelt. Nach 20 Minuten bei -10 °C wird das Reaktionsgemisch mit 500 cm³ Äthylacetat und 100 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung verdünnt. Die organische Phase wird abdekantiert und mit 2 x 50 cm³ destilliertem Wasser und 100 cm³ einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Durch Verdampfen des Lösungsmittels unter verringertem Druck (35 mm Hg; 4,7 kPa) bei 40 °C erhält man 3,6 g Rückstand, den man an einer Säule (Säulendurchmesser 5 cm, Höhe 30 cm) mit Siliciumdioxidgel (0,063-0,04) chromatographiert, wobei man unter einem Druck von 40 kPa mit 4 l eines Gemisches von Cyclohexan-Äthylacetat (40-60 Vol.) eluiert und Fraktionen von etwa 50 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 38 bis 76 werden unter verringertem Druck (35 mm Hg; 4,7 kPa) bei 40 °C zur Trockne. Man erhält 1,3 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-formyloxyäthyl)-1,4,5,6\text{-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines hellen gelben Pulvers.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,65 und 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃);
4,10 und 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, > NCH₂CH₂OCHO); 5,21 (d,
J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J 4 und 9, 1H, H in 7); 6,72
(s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 6,93

221272

-221-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

und 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,1 bis 7,5 (Mt, 25 H, aromatisch); 8,80 (s breit, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇); 12,60 (s breit, 1H, =NH=C-OH oder =NNH-C-)
 |
 O

Zu einer Lösung von 1,25 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-formyloxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 15 cm³ Ameisensäure wird mit 4 cm³ destilliertem Wasser verdünnt und 25 Minuten auf 50 °C erwärmt und anschließend mit 11 cm³ destilliertem Wasser verdünnt. Nach dem Filtrieren des unlöslichen Materials wird das Filtrat unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 30 °C konzentriert. Der Rückstand wird in 50 cm³ Äthanol trituriert, das unter verringertem Druck (35 mm Hg; 4,7 kPa) bei 40 °C verdampft wird. Der letztere Arbeitsgang wird viermal wiederholt und anschließend wird der feste Rückstand in 20 cm³ Äthanol aufgenommen, schließlich mit 2 x 25 cm³ Diisopropyläther gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird in 10 cm³ reiner Ameisensäure gelöst und die Lösung wird eine Stunde 30 Minuten auf 45 °C erwärmt und anschließend unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 30 cm³ wasserfreiem Äthanol trituiert, das man unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Diese Arbeitsweise wird noch zweimal wiederholt. Man erhält 0,54 g 7- $\left[2\text{-}(2\text{-Amino-4-thiazolyl})\text{-2-methoxyimino-acetamido} \right]\text{-2-carboxy-3-}\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-formyloxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers.

221272

-222-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})

3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , in ppm, J in Hz)
 3,62 und 3,82 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$);
 4,15 und 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2-\text{OCHO}$); 5,21 (d,
 J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73
 (s, 1H, H des Thiazols); 6,89 und 7,10 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$);
 7,16 (s breit, 2H, $-\text{NH}_2$); 8,18 (s, 1H, $\text{HCOO}-$); 9,59
 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$); 12,60 (s breit, 1H, $=\text{NN}=\text{COH}$ oder
 $=\text{NNH}-\text{C}-$).

Bezugsbeispiel 29

Zu einer Lösung von 2,05 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2\text{-hydroxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7-[2\text{-methoxyimino-}2-(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl)-acetamido}] -8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-}2\text{-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 27 beschrieben) in 25 cm^3 trockenem Tetrahydrofuran fügt man bei 22 °C 0,64 g Natriumbicarbonat und anschließend tropfenweise während 15 Minuten eine Lösung von 0,4 cm^3 Essigsäureanhydrid in 5 cm^3 trockenem Tetrahydrofuran. Man fügt schließlich 0,05 g 4-Dimethylaminopyridin, gelöst in 1 cm^3 trockenem Tetrahydrofuran zu, und rührt 10 Minuten bei 25 °C. Das Reaktionsgemisch wird mit 50 cm^3 destilliertem Wasser und 120 cm^3 Äthylacetat verdünnt. Die organische Phase wird abdekantiert und nacheinander mit 80 cm^3 0,5-n-Chlorwasserstoffsäure, 80 cm^3 gesättigter Natriumbicarbonatlösung und schließlich 100 cm^3 gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Filtrieren wird die Lösung

221272

-223-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 2,05 g Rohprodukt in der Form eines gelben Pulvers.

2,5 g des vorstehend erhaltenen Rohprodukts werden an einer Säule (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 30 cm) von Siliciumdioxidgel (0,04-0,06) chromatographiert und man eluiert mit 3 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (40-60 Vol.) unter einem Druck von 40 kPa und gewinnt Fraktionen von 100 cm³. Die Fraktionen 11 bis 26 werden unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 1,84 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -2\text{-benzhydrixyloxy-carbonyl-}7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \right] -8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo} \left[4.2.0 \right] \text{oct-}2\text{-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer hellen gelben Meringe.

Infrarotspektrum (CHBr₃); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 2820, 1790, 1720, 1685, 1590, 1495, 1450, 1050, 940, 760, 740

MNR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
1,97 (s, 3H, CH₃CO₂-); 3,63 und 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H, =NOCH₃); 4,06 (t, J = 5, 2H, >N-CH₂CH₂OCOCH₃); 4,23 (t, J = 5, 2H, >NCH₂-CH₂OCOCH₃); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 6,93 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂); 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-); 7,2 bis 7,5 (mt, 25H, aromatisch); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,58 (s breit, 1H, =NN=C-OH oder =NNH-C=O).

221272

-224-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

1,8 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \text{-}2\text{-thiovinyl} \right\}$ -2-benzhydrioxycarbonyl-7- $\left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo $[4.2.0]$ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) werden in 40 cm³ Ameisensäure gelöst. Nach dem Zusatz von 15 cm³ destilliertem Wasser wird das Reaktionsgemisch während 30 Minuten auf 60 °C erwärmt und anschließend filtriert und unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird in 50 cm³ Äthanol trituiert, das man anschließend unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C verdampft. Dieser Arbeitsgang wird zweimal wiederholt. Der Rückstand wird in 150 cm³ siedendem Äthanol gelöst; nach dem Filtrieren der Lösung in der Wärme läßt man abkühlen und hält 2 Tage bei 5 °C. Der Feststoff wird abgesaugt und mit 20 cm³ Diäthyläther gewaschen. Man erhält 0,65 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Acetoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \text{-}2\text{-thiovinyl} \right\}$ -7- $\left[2\text{-}(2\text{-amino-}4\text{-thiazolyl})\text{-}2\text{-methoxyimino-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo $[4.2.0]$ oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines blauen gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
 3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, σ in ppm, J in Hz)
 2,0 (s, 3H, CH_3CO_2^-); 3,63 und 3,82 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$);
 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,08 (t, J = 5, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$);
 4,25 (t, J = 5, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6);
 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols);
 6,90 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,12 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$);
 7,18 (s breit, 2H, $-\text{NH}_2$); 9,60 (s, J = 9, 1H,

221272

-225-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

-CONH-C₇); 12,6 (s breit, 1H, =NN=C-OH oder =NNH-C-).

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$$

Bezugsbeispiel 30

Zu 1,12 g N-t-Butoxycarbonylglycin, gelöst in 30 cm³ trockenem Methylenchlorid fügt man bei 0 °C während 5 Minuten eine Lösung von 0,72 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 20 cm³ Methylenchlorid. Das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten bei einer Temperatur von 0 bis 5 °C gerührt und anschließend rasch filtriert. Das Filtrat wird tropfenweise während 10 Minuten zu einer Lösung von 3 g 2-Benzhydroloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-hydroxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl $\left\} \right\}$ -7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) (erhalten wie im Bezugsbeispiel 28 beschrieben) in 70 cm³ trockenem Tetrahydrofuran, gekühlt auf 0 °C, gefügt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei 20 °C gerührt und anschließend in 500 cm³ Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit 200 cm³ destilliertem Wasser, 100 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 100 cm³ destilliertem Wasser und 50 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C konzentriert. Man erhält 3,45 g 2-Benzhydroloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4\text{-(2-N-t-butoxycarbonylglycyloxy-Äthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl $\left\} \right\}$ -7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in roher Form in Form eines braunen Pulvers. 3,3 g dieses Rohprodukts werden in 45 cm³ trockenem Methylenchlorid gelöst. Die auf -10 °C gekühlte Lösung wird mit 1,24 cm³ N,N-Dimethylacetamid

221272

-226-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

und anschließend mit 0,6 cm³ Phosphortrichlorid behandelt. Nach einer Stunde 30 Minuten bei -10 °C wird das Reaktionsgemisch in 600 cm³ Äthylacetat verdünnt und nacheinander mit 150 cm³ gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 2 x 100 cm³ destilliertem Wasser und 2 x 200 cm³ gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtrieren wird die organische Phase unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 40 °C zur Trockne konzentriert. Der Rückstand wird an einer Säule (Säulendurchmesser 4 cm, Höhe 30 cm) von Siliciumdioxidgel (0,04-0,062) chromatographiert, wobei man unter einem Druck von 40 kPa 1,5 l eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (10-90 Vol.) eluiert und Fraktionen von 50 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 7 bis 22 werden vereint und unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4 kPa) bei 30 °C zur Trockne konzentriert. Man erhält 1,44 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2-N-t\text{-} \text{butoxycarbonyl} \text{glycyloxy-}\text{äthyl})-5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \text{-}2\text{-thiovinyl} \right\} \text{-}7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-acetamido} \right] \text{-}8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-azabicyclo} [4.2.0] \text{ oct-}2\text{-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines gelben Pulvers,$

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
1785, 1715, 1685, 1530, 1495, 1445, 1160, 1030, 945, 755,
700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
1,36 (s, 9H, (CH₃)₃CO-); 3,25 und 3,86 (2d, J = 18, 1H, -SCH₂-); 3,65 (d, J = 9, 2H, -COCH₂NH-); 3,84 (s, 3H, =NOCH₃)
4,05 und 4,26 (2t, J = 5, 2 x 2H, $\left\{ \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO-} \right\}$); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,50 (d, J = 9, 1H, -CH₂NHCO-); 5,76 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,71 (s, 1H, H des Thiazols); 6,91

221272

-227-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

(s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 6,90 und 7 (2d, $J = 16$, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,15 bis 7,5 (mt, 25H, aromatisch); 8,78 (s breit, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$); 9,60 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$); 12,60 (s, 1H, $=\text{NN}=\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{OH}$ oder $=\text{NNH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$).

Eine Lösung von 1,5 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\{$ [4-(2-N-t-butoxycarbonylglycyloxy-äthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 15 cm³ Ameisensäure, wird mit 4 cm³ destilliertem Wasser verdünnt und während 30 Minuten auf 50 °C erwärmt und schließlich mit 11 cm³ destilliertem Wasser verdünnt. Nach dem Filtrieren des unlöslichen Materials verdampft man unter verringertem Druck (5 mm Hg; 0,67 kPa) bei 30 °C zur Trockne. Der Rückstand wird in 60 cm³ trockenem Äthanol trituiert, das man unter verringertem Druck (30 mm Hg; 4,7 kPa) bei 40 °C verdampft. Letztere Arbeitsweise wird dreimal insgesamt wiederholt, worauf der feste Rückstand mit 50 cm³ Isopropyläther aufgenommen, abgesaugt und anschließend dreimal mit 20 cm³ Äthyläther gewaschen und getrocknet wird. Man erhält 0,8 g des Formiats von 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\{$ [5,6-dioxo-4-(2-glycyloxyäthyl-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl)-2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines hellen gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035

221272

-228-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , in ppm, J in Hz)
 3,51 und 3,62 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,72 (mt, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$); 3,82 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 4,12 und 4,40 (2 Mt, 2 x 2H, $>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$); 5,10 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,67 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,44 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 6,72 (s, 1H, H des Thiazols); 7,18 (s, breit, 3H, $-\text{NH}_3^+$ Thiazol); 8,12 (s, 1H, HCO_2^-); 9,56 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$).

Bezugsbeispiel 31

Zu einer auf $+5^\circ\text{C}$ gekühlten Lösung von 0,84 g N-t-Butoxycarbonylglycin in 20 cm^3 Methylenchlorid fügt man tropfenweise während 10 Minuten eine Lösung von 0,5 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 10 cm^3 Methylenchlorid. Man rührt 30 Minuten bei 5°C , filtriert und gießt das Filtrat tropfenweise während 20 Minuten in eine auf 5°C gekühlte Lösung von 2,04 g 3 { [4-(2-Aminoäthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-thiovinyl } -2-benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form), $0,34\text{ cm}^3$ Triäthylamin und 50 mg Dimethylaminopyridin in 100 cm^3 Methylenchlorid. Man läßt die Temperatur auf 20°C unter Rühren während einer Stunde ansteigen, konzentriert das Gemisch unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20°C auf etwa 30 cm^3 . Man verdünnt in 70 cm^3 Äthylacetat, wäscht mit $20 \times 50\text{ cm}^3$ einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit $3 \times 50\text{ cm}^3$ Wasser, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20°C zur Trockne. Man nimmt den Rückstand in 10 cm^3 Tetrahydrofuran auf und läßt 48 Stunden bei 4°C stehen. Man filtriert und konzentriert unter verringertem Druck (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20°C zur Trockne, trituiert den Rückstand in 50 cm^3 Diäthyläther, filtriert und trocknet. Man gewinnt 1,72 g 2-

221272

-229-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2-t\text{-butoxycarbonyl}glycylamino\text{-}\right. \right.$
 äthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl]-2-
 thiovinyl $\left. \right\}$ -7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-
 acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en-
 (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines braunen Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm^{-1})
 3380, 1800, 1710, 1690, 1590, 1515, 1495, 1450, 1210, 1165,
 1050, 1040, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz)
 1,35 (s, 9H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$); 3,33 (m, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,54 (t,
 J = 5, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,63 (d, J = 5, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH-}$); 3,6
 und 4,3 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,06
 (d, J = 4, 1H, H_6); 5,86 (dd, J = 4 und 9, 1H, H_7); 6,78
 (s, 1H, H des Thiazols); 6,85 und 7,12 (2d, J = 16, 2H,
 $-\text{CH=CH-}$); 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH} <$); 7,18 (s, 1H, NH-Thiazol);
 8,0 (t, J = 5, 1H, $-\text{COCH}_2\text{NH-}$); 8,75 (s breit, 1H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2$
 NH-); 9,03 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH-}$); 12,6 (s, 1H, >NH Triazin).

Man behandelt bei -10°C während einer Stunde 30 Minuten eine
 Lösung von 1,65 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2-t\text{-butoxy-} \right. \right.$
 carbonylglycylamino-äthyl)-5,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-
 triazin-3-yl]-2-thivinyl $\left. \right\}$ -7-2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-
 4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo
 [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 30 cm^3 Methylen-
 chlorid und $0,56\text{ cm}^3$ Dimethylacetamid mit $0,5\text{ cm}^3$ Phosphor-
 trichlorid. Man verdünnt das Gemisch mit 150 cm^3 Methylen-
 chlorid, wäscht mit $2 \times 100\text{ cm}^3$ einer halbgesättigten
 Natriumbicarbonatlösung und $2 \times 200\text{ cm}^3$ einer halbgesättigten
 Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert
 und konzentriert unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20°C zur
 Trockne.

221272

-230-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

Man chromatographiert an einer Säule von 50 g Siliciumdioxidgel (0,06-0,2) (Säulendurchmesser 2 cm, Höhe 34 cm). Man eluiert mit 250 cm³ eines Gemischs von Cyclohexan-Äthylacetat (50-50 Vol.), 500 cm³ eines Gemischs (25-75 Vol.) und 1,5 l Äthylacetat, wobei man Fraktionen von 60 cm³ gewinnt. Die Fraktionen 9 bis 24 werden zur Trockne konzentriert und man gewinnt 0,78 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2-t\text{-butoxycarbonyl}glycylamino\text{-}äthyl)\text{-}5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \text{-}2\text{-thiovinyl} \right\} \text{-}7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-}acetamido \right] \text{-}8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-}2\text{-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in der Form einer cremefarbenen Meringe.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3400, 3300, 1785, 1710, 1680, 1590, 1530, 1495, 1450, 1200, 1165, 1050, 950, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
1,38 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 3,30 (m, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,45 (d, J = 5, -COCH₂NH-); 3,65 und 3,88 (2d, J = 16, 2H, -SCH₂-); 3,85 (t, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 5,24 (d, J = 4, H₆); 5,76 (dd, J = 4 und 9, H₇); 6,92 und 7,00 (2d, J = 16, -CH=CH-); 6,93 (s, -COOCH <); 7,79 (t, J = 5, 1H, -CH₂ NH CO-); 8,80 (s, >NH-Thiazol); 9,59 (d, J = 9, -CONH₂); 12,53 (s, -NH-Triazin).

Man behandelt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 0,73 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2-t\text{-butoxycarbonyl}glycylamino\text{-}äthyl)\text{-}5,6\text{-dioxo-}1,4,5,6\text{-tetrahydro-}1,2,4\text{-triazin-}3\text{-yl} \right] \text{-}2\text{-thiovinyl} \right\} \text{-}7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-}2\text{-}(2\text{-tritylamino-}4\text{-thiazolyl})\text{-}acetamido \right] \text{-}8\text{-oxo-}5\text{-thia-}1\text{-aza-bicyclo} [4.2.0] \text{ oct-}2\text{-en}$ (syn-Isomeres, E-Form) in einem Gemisch von 15 cm³ Ameisensäure

221272

-231-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

und 15 cm³ Wasser. Man konzentriert unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) bei 50 °C zur Trockne, nimmt den Rückstand mit 3 x 150 cm³ Äthanol auf, den man jedes Mal unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20 °C verdampft. Man nimmt schließlich den Feststoff in 25 cm³ Äthanol bei 45 °C auf, rührt 30 Minuten, läßt abkühlen, und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 0,39 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-glycylamino-äthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0]oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) als Formiat, in der Form eines gelben Pulvers.

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3700 bis 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930.

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,2 bis 3,6 (m, 8H, -SCH₂-); > NCH₂CH₂N < und -COCH₂N <);
3,85 (s, =NOCH₃); 5,12 (d, J = 4, H₆); 5,67 (dd, J = 4 und 9, H₇); 6,35 (d, J = 16, -CH=CHS-); 6,73 (s, H des Thiazols);
7,15 (s breit, -NH₂); 8,2 (s H des Formiats); 8,6 (m, -CH₂NHCO-); 9,54 (d, J = 9, -NHCO-).

Das 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Aminoäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-benzhydrioxycarbonyl-7-[2-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) kann auf folgende Weise erhalten werden:

Zu einer Lösung von 40 °C von 3,36 g 2-Benzhydrioxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2\text{-t-butoxycarbonylamino-äthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \right\}$ -2-thiovinyl-7-[2-methoxyimino-2-

22 1272

-232-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido]-8-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in 45 cm³ Acetonitril, fügt man tropfenweise während 10 Minuten eine Lösung von 1,14 g p-Toluolsulfonsäure-hydrat in 15 cm³ Acetonitril. Man rührt zwei Stunden bei 50 °C und läßt abkühlen. Man bringt 100 cm³ einer halbgesättigten Natriumbicarbonatlösung ein, rührt kräftig eine Stunde und filtriert. Nach dem Trocknen gewinnt man 2,73 g 3- $\left\{ \left[4-(2\text{-Aminoäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -2\text{-benzhydryloxycarbonyl-7-} \left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-oxid-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form) in der Form eines braunen Pulvers.$

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden (cm⁻¹)
3250 bis 2300, 1800, 1715, 1685, 1595, 1520, 1500, 1450, 1215, 1180, 1040, 945, 755, 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,08 (m, 2H, >N-CH₂CH₂NH₂); 3,63 und 4,30 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, 3H, =NOCH₃); 4,09 (t, J = 6, 2H, >NCH₂CH₂NH₂); 5,07 (d, J = 4, H₆); 5,87 (dd, J = 4 und 9, H₇); 6,80 (s, H des Thiazols); 6,95 (s, -COOCH<); 7,07 und 7,13 (2d, J = 16, -CH=CH-); 9,0 (d, J = 9, -NHCO-); 12,62 (s breit, -NH-Triazin).

Bezugsbeispiel 32

Man erwärmt während 24 Stunden zum Rückfluß ein Gemisch aus 2,9 g 2-Benzhydryloxycarbonyl-3- $\left\{ \left[4-(2,2\text{-dimethoxyäthyl})-5,6\text{-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] -2\text{-thiovinyl} \right\} -7\text{-} \left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right] -8\text{-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (syn-Isomeres, E-Form),$

221272

-233-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

50 cm³ Tetrahydrofuran, und 0,49 g Methoxyamin-hydrochlorid. Man konzentriert bei 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 30 °C zur Trockne, trituriert in 20 cm³ Wasser, filtriert, wäscht mit 2 x 10 cm³ Äthanol und trocknet. Man gewinnt 0,92 g 2-Benzhydroxyoxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyimino-äthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo[4.2.0]oct-2-en (Gemisch der Isomeren syn, E, syn und anti, E, syn).

Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden in cm⁻¹
3700 bis 2500, 1785, 1715, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950, 745 und 700

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
3,35 (s, 3H, -CH=N-O-CH₃); 3,70 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,95 (s, 3H, =NOCH₃); 5,30 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,88 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,95 und 7,05 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,84 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,70 (s, 1H, =N NH CO- oder =N N=C-).

OH

Man rührt bei 50 °C während 30 Minuten eine Lösung von 0,85 g 2-Benzhydroxyoxycarbonyl-3- $\left\{ \left[5,6\text{-dioxo-4-(2-methoxyiminoäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl} \right] \text{-2-thiovinyl} \right\}$ -7- $\left[2\text{-methoxyimino-2-(2-tritylamino-4-thiazolyl)-acetamido} \right]$ -8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo 4.2.0 oct-2-en (Gemisch der Isomeren, syn, E, syn und anti, E, syn) in 20 cm³ Ameisensäure und 50 cm³ Wasser. Man konzentriert unter 0,05 mm Hg (0,007 kPa) bei 45 °C zur Trockne, nimmt den Rückstand mit 40 cm³ Äthanol auf, und verdampft unter 20 mm Hg (2,7 kPa) bei 20 °C zur Trockne und wiederholt diesen Arbeits-

221272

-234-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

gang zweimal.

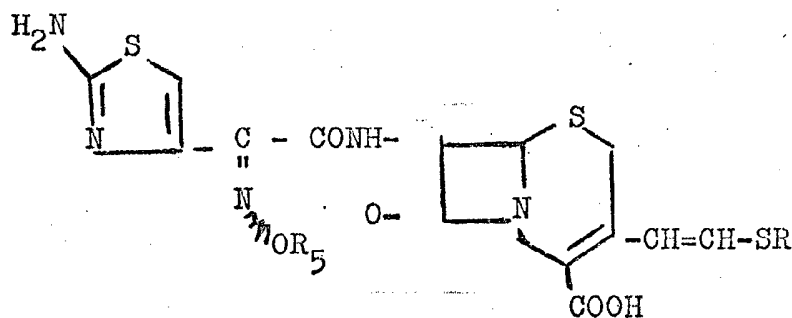
Man trituiert den erhaltenen gelben Feststoff in 20 cm³ Äthanol von 50 °C, läßt abkühlen und filtriert. Man gewinnt 0,44 g 7-[2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyimino-acetamido]-2-carboxy-3-[[5,6-dioxo-4-(2-methoxyiminoäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-1,2,4-triazin-3-yl -2-thiovinyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-en (Gemisch der Isomeren syn, syn, E und syn, anti, E in der Form eines gelben Pulvers.

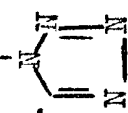
Infrarotspektrum (KBr); charakteristische Banden in cm⁻¹
3700 bis 2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945

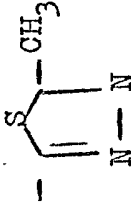

NMR-Protonenspektrum (350 MHz, DMSO d₆, δ in ppm, J in Hz)
5,24 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,95 und 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,77 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Bezugsbeispiele 33 bis 63

Man arbeitet in analoger Weise und verwendet die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



Bsp.	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr), charakteristische Banden cm ⁻¹ 2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ δ in ppm, J in Hz
33	$\text{-CH}_2\text{-CH-COOH}$ NH_2	-CH_3	syn- Isome- res E-Form	Produkt erhalten als Formiat 1) 3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940 2) 3 bis 3,70 (Massiv, 4H, $\text{-SCH}_2\text{-}$ Cephalosporin und Seitenkette 3,87 (s, 3H, -O CH_3); 5,15 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,65 bis 5,72 (Massiv 2H, H in 7 et >CH COOH); 6,77 (s, 1H, H des Thiazols) 6,92 (AB, 2H, -CH=CH-); 7,20 (s, 3H, -NH_3^+); 9,58 (d, J = 2, 1H, -CONH-).
34	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_3$ 	-CH_3	syn- Isome- res E-Form	1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945 2) 1,90 (s, 3H, -CH_3); 3,44 (t, 2H, $\text{>N CH}_2\text{-}$); 3,60 (q, 2H, $\text{-CH}_2\text{NHCO-}$); 3,64 und 3,76 (2d, J = 18, 2H, $\text{-S-CH}_2\text{-}$); 4,0 (s, 3H, -OCH_3); 5,16 (d, = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H in 7); 6,60 (s, 3H, -NH_3^+); 6,78 (s, 1H, H des Thiazols); 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CH S-); 7,37 (d, J = 16, 1H, =CHS-); (t, J = 5, 1H, -NHCOCH_3); 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Bsp.	R	R ₅ Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr), charakteristische Banden cm ⁻¹ 2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ in ppm, J in Hz
35		-CH ₃ syn- Isome- res E-Form	2) 2,57 (s, 3H, -CH ₃); 2,65 und 3,95 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, -OCH ₃); 5,23 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols; 7,04 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,36 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
36		-CH ₃ syn- Isome- res E-Form	1) 3500, 2820, 2600, 1775, 1670, 1650, 1630, 1575, 1450, 1415, 1380, 1040, 940, 765 2) 3,72 und 3,95 (2d, J = 18, 2H, H in 4); 3,85 (s, 3H, -OCH ₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 7,15 (d, J = 17, 1H, -CH=CHS-); 7,18 (s, 2H, Amino; 7,44 (d, J = 16, 17, -CH=CHS-); 7,75 und 8,2 (d, t, 1H, J = 8, H in 4 des Pyridins; 8,50 (t, 1H, J = 4, H ₂ des Pyridins; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Bsp. R R_5 Stereo- 1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm^{-1} chemie

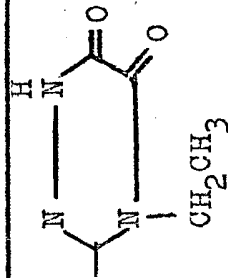
2) NMR-Protónenspektrum 350 MHz, DMSO d_6 , δ in ppm, J in Hz

37

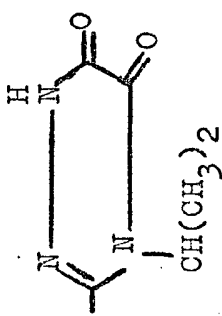


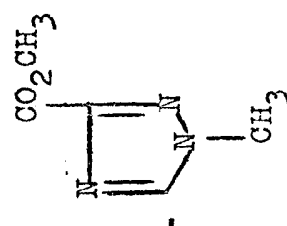
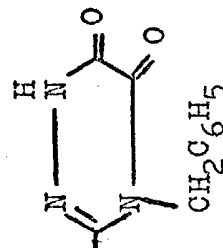
- $-\text{CH}_3$ syn-
Isome-
res
E-Form
- 1) 3300, 1760, 1660, 1510, 1035, 940
2) 2,10 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CONH}-$); 3,72 und 3,98 (AB, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,86 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$); 5,2 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,76 (s, 1H, H des Thiazols); 7,20 (s, 2H, $-\text{NH}_2$); 7,19 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,33 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$); 7,78 (d, J = 9, 1H, H in 5 am Pyridazin); 8,12 (s, 1H, $\text{CH}_3\text{CONH}-$); 9,65 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$); 8,27 (d, J = 9, 1H, H in 4 am Pyridazin); 11,1 (s breit, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$).

38



- $-\text{CH}_3$ syn-
Iso-
m eres, 2)
E-Form
- 1) 3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940
1,22 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_3$); 3,65 und 3,80 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$); 3,80 (q, J = 7, 2H, NCH_2-); 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4

Bsp.	R	R ₅ Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm ⁻¹	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
39		-CH ₃ syn- Isome- res, E-Form	1) 3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950	und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
				1) 3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950
				2) 1,48 (d, J = 7, 6H, -CH(CH ₃) ₂); 3,64 und 3,82 (2 d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, -OCH ₃); 4,42 (mt, 1H, -CH(CH ₃) ₂); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9; 1H; H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,93 (d, J = 16, 1H, -CH= CHS-); 7,07 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, 3H, -NH ₃ ⁺); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,55 (s, 1H; =NNHCO oder =N-N=C-OH).

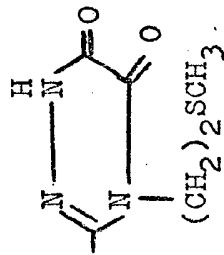
Bsp.	R	R ₅ Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm ⁻¹	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ , σ in ppm, J in Hz
40		syn- Iso- meres, E-Form	1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945 2) 3,66 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,87 (s, 3H, -CO ₂ CH ₃); 3,90 (s, 3H, NCH ₃ Triazol; 5,20 (d, J = 9, 1H, H in 6); 5,79 (dd, J = 4 und 9; 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,98 und 7,03 (AB, J = 14, 2H, -CH=CH-S-); 7,20 (s, breit 2H, -NH ₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-C ₇).	
41		syn- Isome- res, E-Form	1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945 2) 3,58 und 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,88 (s, 3H, -OCH ₃); 5,10 (s, 2H, >NCH ₂ -); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,75 (s, 1H, H des Thiazols); 6,86 (d, J = 16, 1H,	

Bsp. R Stereo- 1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden-
chemie den cm^{-1}
2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d_6 ,
 δ in ppm, J in Hz

-CH=CHS-); 7,05 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,20
(s, 3H, -NH₃⁺); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
12,69 (s, 1H, =NNHCO-).

1) 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535,
1040, 945

-CH₃ syn-
Isome-
res
E-Form



42

2) 2,12 (s, 3H, -SCH₃); 2,73 (t, J = 7, 2H,
-CH₂S-CH₃); 3,64 und 3,82 (2d, J = 18, 2H,
-SCH₂-); 3,85 (s, 3H, -OCH₃); 4,0 (t, J =
7, 2H, >NCH₂-); 5,20 (d, J = 4, 1H, H in
6); 5,78 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);
6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 6,92 (d,
J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16,
1H, =CHS-); 7,15 (s, 3H, -NH₃⁺); 9,66 (d,
J = 9, 1H, -CONH-); 12,61 (s, 1H, >NNHCO-).

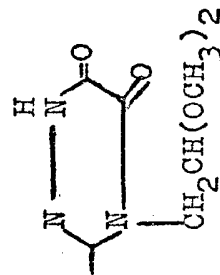
221272

-241-

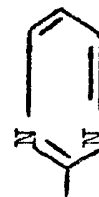
AP C 07 D/221 272
(57 425/18)

Bsp. R -R₅ Stereo- 1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische chemie Banden cm⁻¹

2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d₆,
δ in ppm, J in Hz



43 -CH₃ syn- 1) 3500, 3300, 1780, 1715, 1680, 1590, 1535,
Isome- 1050, 950
res, 2) 3,62 et 3,81 (2d, J = 18, -SCH₂-); 3,84
E-Form (s, 3H, -OCH₃); 3,97 (d, J = 3, 2H,
>NCH₂-); 4,58 (t, J = 3, 1H, -CH(OCH₃)₂);
5,20 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,77 (dd, J =
4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des
Thiazols); 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-);
7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,17 (s, 3H,
-NH₃⁺); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
12,64 (s, 1H, =NNHCO-).



44 -CH₃ syn- 1) 3320, 3200, 3100, 2100, 1770, 1665, 1560,
Isome- 1550, 1040, 945, 770, 750
res, 2) 3,72 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂- in 4);
E-Form 3,86 (s, 3H, =NOCH₃); 5,20 (d, J = 4, 1H,
-H in 6); 5,77 (dd, J = 4 und 9, 1H, -H in
7); 6,74 (s, 1H, -H des Thiazolringes);

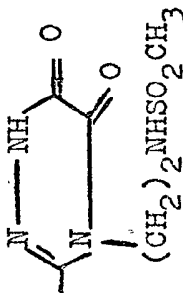
Bsp.	R	-R ₅	Stereo- 1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische chemie Banden cm ⁻¹
			2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ , in ppm, J in Hz
			7,12 und 7,46 (2d, J = 16, 2H, trans-Vinylprotonen); 7,14 (s, 2H, -NH ₂ am Thiazolring); 7,27 (breit, 1H, -H in 5 des Pyrimidinrings); 8,66 (d, J = 5, 2H, -H en 4 et 6 des Pyrimidinrings; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-);

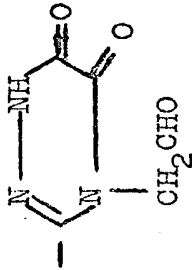
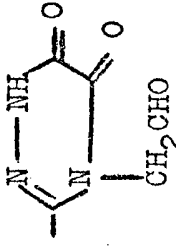
45		syn-Isomeres, E-Form	Produkt erhalten als Formiat
			1) 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930
			2) 3,12 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂); 3,51 und 3,60 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,85 (s, 3H, CH ₃ ON=); 4,12 (t, J = 6, 2H, >NCH ₂ -CH ₂ -NH ₂); 5,12 (d, J = 4, 1H, H ₆); 5,67 (dd, J = 4 und 9; 1H, H ₇); 6,44 (d, J = 8, 1H, -CH=CHS-); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 7,2 (s breit 2H, -NH ₂); 8,18 (s, 1H, H des Formiats); 9,55 (d, J = 9, 1H, -NHCO-);

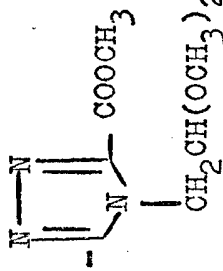
22 1272

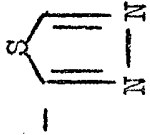
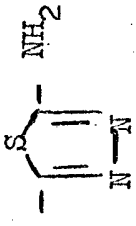
-243-

AP C 07 D/221 272
(57 425/18)

Bsp	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm ⁻¹	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
46	 <chem>CN(C)CCNC(=O)C1=CN=C(N)S1</chem>	-CH ₃	syn- Iso- meres, E-Form	3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140, et 945	1) 2,90 (s, 3H, -SO ₂ CH ₃); 3,20 (mt, 2H, -CH ₂ NH-); 3,61 und 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,96 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,96 (t, J = 5, 2H, N-CH ₂ -); 5,17 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,73 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,79 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,17 (s, 2H, -NH ₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-);

Esp.	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm ⁻¹	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, CF ₃ COOD, δ in ppm, J in Hz
47.		-CH ₃	anti- Iso- meres, E-Form	3700, 2300, 1770, 1715, 1685, 1630, 1590, 1525, 1060, 1030 et 940	1) 3,86 (s breit, 2H, -SCH ₂ -); 4,43 (s, 3H, =NOCH ₃ -); 5,18 (s breit, 2H, N-CH ₂ -); 5,35 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,88 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,24 et 7,74 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 8,14 (s, 1H, H des Thiazols); 9,77 (s, 1H, -CHO-);
48		-CH ₃	syn- Isome- res, Z-Form	3700, 2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045	1) 3,77 und 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 5,18 (s, 2H, N-CH ₂ -); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,02 (d, J = 4, 1H, H in 7); 6,84 und 7,05 (2d, J = 10, 2H, -CH= CHS-); 7,48 (s, 1H, H des Thiazols); 9,72 (s, 1H, -CHO-);

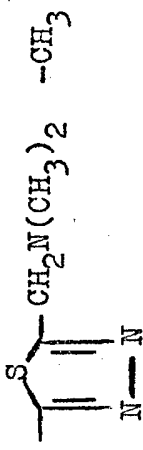
Zsp.	R	R ₅	Stereo- 1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische chemie Banden cm ⁻¹	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, CF ₃ COOD, δ in ppm, J in Hz
49		-CH ₃	syn- Isome- res, E-Form	1) 3430, 3200, 1775, 1735, 1680, 1620, 1535, 1385, 1050, 945 2) 3,65 (s, 6H, -CH(OCH ₃) ₂); 4,21 (s, 3H, -COOCH ₃); 4,29 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,38 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,08 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,07 und 7,95 (zd, J = 16, 2H, -CH=CHS-); 7,48 (s, 1H, H des Thia- zols);

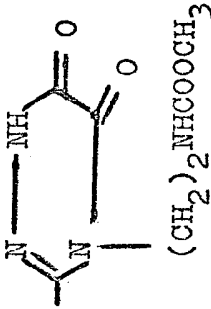
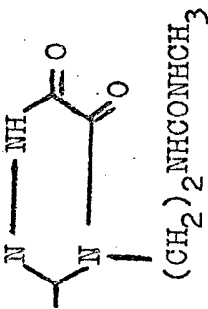
Bsp.	R	R ₅	Stereo- IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden chemie cm ⁻¹
			NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
50		-CH ₃	<p>syn- 1) 2820, 1775, 1675, 1630, 1530, 1490, 1450, 1370, 1040, 750, 700</p> <p>Isome- res, 2) 3,68 und 3,96 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-);</p> <p>E-Form 3,84 (s, 3H, =NOCH₃); 5,21 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9; 1H, H in 7); 6,73 (s, 1H, H des Thiazols); 7,18 bis 7,22 (Massiv 4H, -NH₂- und -CH=CH-); 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 9,60 (s, 1H, H des Thiadiazols);</p>
51		-CH ₃	<p>syn- 1) 3320, 3200, 3100, 2820, 2000, 1770, 1670, 1610, 1380, 1040, 940</p> <p>Isome- res, 2) 3,83 (s, 3H, =NOCH₃); 5,12 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,76 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7);</p> <p>E-Form 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) 7,02 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s breit 2H, -NH₂ Thiazol);</p>

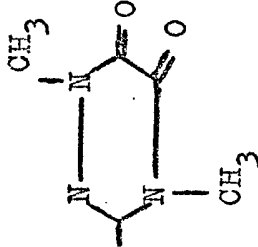
Bsp. R R₅ Stereo- IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden
chemie cm⁻¹
NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d₆, in
ppm, J in Hz

7,48 (s breit, 2H, -NH₂ Thiadiazol); 9,60
(d, J = 9, 1H, -CONH-)

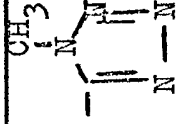
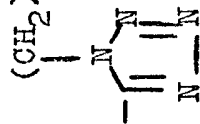
Produkt erhalten als Formiat

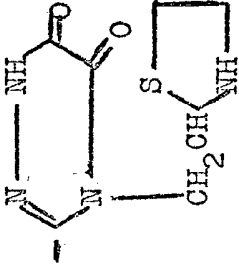
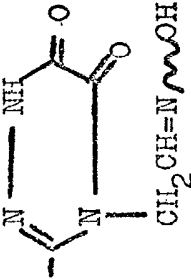
52  -CH₃ syn-
Isome- 2) 2,36 (s, 6H, -N(CH₃)₂); 3,67 und 3,92
res, (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,88 (s, 3H,
E-Form =NOCH₃); 5,28 (d, J = 4, 1H, H in 6);
5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H in 7); 6,76
(s, 1H, H des Thiazols); 7,10 (d, J =
16, 1H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH₂);
7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,60 (d, J
= 9, 1H, -CONH-)

Bsp.	R	$\cdot R_5$	IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm^{-1}
53		-CH ₃	<p>Stereo-1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm^{-1}</p> <p>2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d_6, δ in ppm, J in Hz</p> <p>1) 3340, 3210, 3100, 3100, 2200, 1770, 1685, 1625 Isomeres 2) 3,55 (s, 3H, -COOCH₃); 3,62 und 3,79 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 bis 3,93 (mt, 5H, =NOCH₃ et λ NCH₂-); 5,19 (d, J = 4; 1H, H in 6); 5,75 (dd, J = 4 und 9, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,53 (s, breit 1H, =NNHCO- oder =NN=C-)</p>
54		-CH ₃	<p>Stereo-1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, Isomeres 2) 3,30 (m, 5H, -CH₂NH- et λ NCH₃-) 3,60 und 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 3,85 (s, breit, 5H, =NOCH₃ und λ NCH₂-); 5,18 (d, J = 4, 1H, H₆); 5,74 (dd, J = 4 und 9, 1H, H₇); 6,09 (t, J = 6, 1H, -NH-CH₂-); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,82 und 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-);</p>

Bsp.	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm ⁻¹	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
55		CH ₃	syn- und an- ti-iso- mere Gemisch 50/50 E-Form	1) 3500, 2300, 1770, 1670, 1575, 1530, 1030, 940 2) syn-Isomeres, E-Form 3,35 et 3,48 (2s, 2 x 3H, 2-CH ₃ von Triazin); 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,87 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,18 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,82 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H Thiazol); 6,95 bis 7,14 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,18 (s breit, 2H, -NH ₂); 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-). anti-Isomeres, E-Form	12,52 (s, 1H, =N-NHCO- oder =N-N=C-) OH
				3,35 et 3,48 (2s, 2 x 3H, 2 CH ₃ von Triazin); 3,66 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂); 3,98 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,81 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,95 et 7,15 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-); 7,09 (s, breit, 2H, -NH ₂); 9,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-)	

Bsp.	R	R ₅ Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm ⁻¹	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ ; δ in ppm, J in Hz
56		-CH ₃ syn- Isome- res, E-Form	1) 3700, 2200, 1770, 1720, 1665, 1630, 1590, 1040, 945 2) 1,25 (c, J = 7, 3H, -CH ₂ CH ₃); 3,71 und 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,80 bis 3,90 (Mas- siv 5H, -CH ₂ CH ₃ und -OCH ₃); 5,19 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,75 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,77 (s, 1H, H des Thiazols); 7,10 (s breit, 2H, -CH=CH-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-)	
57		-CH ₃ syn- Isome- res, E-Form	1) 3400 bis 2000, 3330, 1760, 1630, 1540, 1380, 1055, 750, 710, 695 2) 3,68 und 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NCH ₃); 5,22 (d, 1H, H in 6); 5,82 (dd, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazol- rings); 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,18 (s, 2H, NH ₂); 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,83 (mt, 3H, Protonen p und m von -C ₆ H ₅),	

Bsp.	R	R ₅	Stereo- 1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden chemie . cm ⁻¹
			2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, DMSO d ₆ , δ in ppm, J in Hz
58		-CH ₂ CN	8,0 (d, J = 7, 2H, Protonen O v.-C ₆ H ₅); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
		syn-	1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380
		Isome-	2) 3,66 und 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 4,02 (s, 3H, -CH ₃); 5,0 (s, 2H, -OCH ₂ -); 5,22 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,80 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,89 (s, 1H, H des Thiazols); 6,99 (d, J = 16, 1H, CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
59		-CH ₃	Produkt erhalten als Formiat
		syn-	1) 3400, 3200, 2000, 1770, 1670, 1615, 1530, 1035
		Iso-	2) 2,70 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂); 2,75 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ N <); 3,85 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,95 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂); 5,16 (d, J = 4, 1H, H in 6); 5,85 (dd, J = 4 und 9, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazols); 6,80 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,90 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
		meres,	
		E-Form	

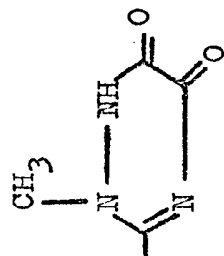
Esp.	R	R ₅ Stereo- chemie	IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden cm ⁻¹	NMR-Protonenspektrum 350 MHz, CF ₃ COOD, δ in ppm, J in Hz
60		-CH ₃ syn-	1) 3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685 2) 4,32 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,40 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,04 (d, J = 4, H in 7); 7,25 und 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-); 7,50 (s, 1H, H des Thiazols)	
61		-CH ₃ Gemisch der syn, syn, E und syn, anti, E- Isome- ren	1) 3700 bis 3200, 1770, 1710, 1680, 1530, 1040 940 2) 3,89 (s, 2H, -SCH ₂ -); 4,30 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,39 (d, J = 4, 1H, H in 6); 6,04 (d, J = 4, 1H, H in 7); 7,23 und 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH = CHS-); 7,50 (s, 1H, H des Thia- zols)	

221272

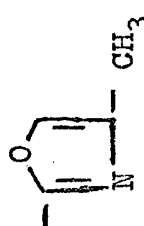
-253-

AP C 07 D/221 272
(57 425/18)

Bsp. R R₅ Stereo- 1) IR-Spektrum (KBr); charakteristische Banden
chemie cm⁻¹
2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, CF₃COOD, δ in
ppm, J in Hz



62 -CH₃ syn- 1) 3600, 2300, 1765, 1720, 1670, 1600, 1525,
Isomeres 1280, 1075, 1040, 930
E-Form 2) 3,77 und 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,0
(s, 3H, -CH₃); 4,30 (s, 3H, =NOCH₃); 5,41
(d, J = 4, 1H, H in 6); 6,0 (d, J = 4, 1H,
H in 7); 7,50 (s, 1H, H des Thiazols).

Bsp.	R	R ₅	Stereo- chemie	1) IR-Spektrum (KBr); (charakteristische Banden cm ⁻¹)	2) NMR-Protonenspektrum 350 MHz, CDCl ₃ , δ in ppm, J in Hz
63		-CH ₃	syn- Isome- res, E-Form	1) 3300, 2940, 1770, 1675, 1530, 1380, 1040, 940, 730, 700	2) 2,10 (s, 3H, -CH ₃); 3,66 und 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,19 (d, 1H, H in 6); 5,78 (dd, 1H, H in 7); 6,74 (s, 1H, H des Thiazolrings); 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,14 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 7,94 (s, 1H, H des Oxalolrings); 9,72 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

221272

255
-256-

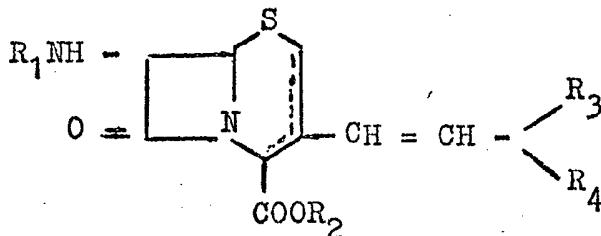
8.11.1980

AP C. 07 D/221 272

(57 425/18)

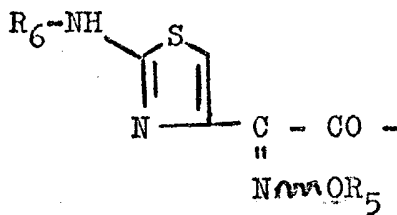
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines neuen 3-Vinyl-
cephalosporin-derivates mit der allgemeinen Formel



in Form des 2- oder 3-Bicyclooctens, in dem der Substi-
tuent in der 3-Stellung des Bicyclooctens die E- oder
Z-Stereoisomerie aufweist und worin

- a) das Symbol R_1 einen Rest der allgemeinen Formel



der syn- oder anti-Form [worin R_5 ein Wasserstoffatom
oder einen Alkyl-, Vinyl-, Cyanomethylrest oder eine
Schutzgruppe, ausgewählt unter Trityl, Tetrahydropyranyl
oder 2-Methoxy-2-propyl darstellt und R_6 eine Schutz-
gruppe, ausgewählt unter t.-Butoxycarbonyl, 2,2,2-trich-
loräthoxycarbonyl, Chloracetyl, Chloracetyl, Trichlor-
acetyl, Trityl, Benzyl, Dibenzyl, Benzyloxycarbonyl, p-
Nitrobenzylcarbonyl oder p-Methoxybenzyloxycarbonyl,
Formyl oder Trifluoracetyl darstellt] bedeutet, oder

221272

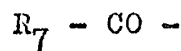
256
-257-

8.11.1980

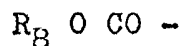
AF C 07 D/221 272

(57 425/18)

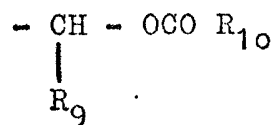
worin R_1 ein Benzhydryl-, Tritylrest, ein Acylrest der allgemeinen Formel



[worin R_7 ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest (gegebenenfalls substituiert durch ein oder mehrere Halogenatome oder durch einen Phenyl- oder Phenoxyrest) oder Phenyl ist] ist oder



[[worin R_8 ein verzweigter unsubstituierter Alkylrest oder ein gerader oder verzweigter Alkylrest mit einem oder mehreren Substituenten [ausgewählt aus Halogenatomen, dem Cyano-, Trialkylsilyl-, Phenyl-, Phenyl substituiert (durch einen oder mehrere Alkyloxy-, Nitro- oder Phenylreste)-resten], Vinyl, Allyl oder Chinolyl ist]] ist oder einen Nitrophenylthioest bedeutet oder worin R_1NH ersetzt ist durch einen Methyleniminorest, in dem der Methylenrest substituiert ist durch eine Dialkylamino- oder Arylgruppe (die selbst gegebenenfalls substituiert ist durch einen oder mehrere Methoxy- oder Nitroreste), das Symbol R_2 einen leicht auf enzymatischem Wege eliminierbaren Rest der allgemeinen Formel



[[worin R_9 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest bedeutet und R_{10} einen Alkylrest oder den Cyclohexylrest

221272

257
-258-

8.11.1980

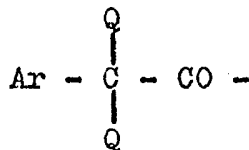
AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

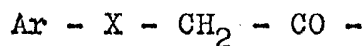
darstellt]] bedeutet, oder

R₂ einen Methoxymethyl-, t.-Butyl-, Benzhydryl-, p-Nitrobenzyl- oder p.Methoxybenzylrest darstellt, oder

b) das Symbol R₁ einen Alkanoylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einen Alkanoylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert (durch Chlor- oder Bromatome, einen Acylrest der allgemeinen Formel

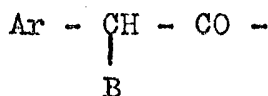


[[worin jedes Q die Bedeutung von H oder Methyl hat und Ar von einem 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, 2-Furyl-, 3-Furyl-, 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolylrest oder Phenylrest [gegebenenfalls substituiert durch Halogenatome oder Hydroxy-, Alkyl- (mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen) oder Alkyloxy- (mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen)-reste] von denen mindestens einer sich in meta- oder para-Stellung des Phenyls befindet]], einen Acylrest mit der allgemeinen Formel



[[worin X Sauerstoff oder Schwefel darstellt und Ar wie vorstehend definiert ist oder X Schwefel darstellt und Ar 4-Pyridyl bedeutet]],

einen Acylrest mit der allgemeinen Formel



221272

258
-259-

8.11.1980

AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

[[worin Ar wie vorstehend definiert ist, B einen Aminorest, geschützt [durch eine Benzyloxycarbonyl-, Alkyloxycarbonyl-, Cyclopentylloxycarbonyl-, Cyclohexylloxycarbonyl-, Benzhydryloxycarbonyl-, Trityl- oder 2,2,2-trichloräthoxycarbonylgruppe], einen Sulforest, einen Hydroxyrest oder Carboxyrest [gegebenenfalls geschützt durch Verestern mit einer Alkansäure bzw. einem Alkohol (mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen)], darstellt]],

oder einen 5-Amino-adipoylrest [worin die Aminogruppe gegebenenfalls geschützt ist durch einen Alkanoylrest (mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und gegebenenfalls substituiert durch ein Chloratom) und worin die Carboxylgruppe geschützt ist durch eine Benzhydryl-, 2,2,2-trichloräthyl-, t-Alkyl (mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen) oder Nitrobenzylgruppe] oder worin R_1NH - ersetzt ist durch eine cyclische Imidgruppe einer Dicarbonsäure und

das Symbol R_2 einen t-Alkylrest mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, t-Alkenylrest mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, t-Alkylrest mit 6 oder 7 Kohlenstoffatomen, Benzyl-, Methoxybenzyl-, Nitrobenzyl-, 2,2,2-Trichloräthyl-, Benzhydryl-, Succinimidomethyl- oder Phthalimidomethylrest dargestellt und

die Symbole R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylreste (gegebenenfalls substituiert durch einen Hydroxy-, Alkyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminorest) oder Phenylrest bedeuten oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten Heterocyclus mit 5 oder 6 Ringgliedern, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls substituiert ist durch einen Alkylrest, bilden, wobei die vorstehend genannten Alkyl- oder Acylteile

221272

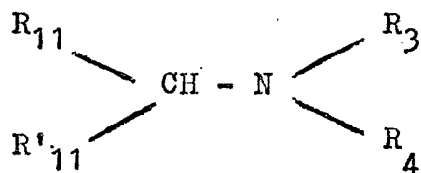
259
-260-

8.11.1980

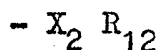
AP C 07 D/221 272

(57 425/18)

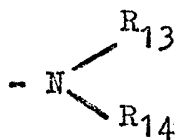
oder -reste (falls nicht anders angegeben) gerade oder verzweigt sind und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, sowie die Gemische von deren Isomeren, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Produkt herstellt, in dessen Formel R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind und R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylreste (gegebenenfalls substituiert durch einen Alkyloxy- oder Dialkylaminorest) oder Phenyl darstellen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls ein anderes Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, und gegebenenfalls substituiert ist durch einen Alkylrest, bilden, mittels eines Produktes der allgemeinen Formel:



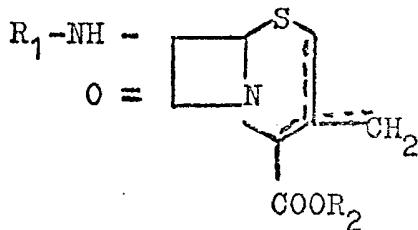
[worin R_3 und R_4 wie vorstehend definiert sind und R_{11} und R'_{11} die gleich oder verschieden sein können, entweder Gruppen der allgemeinen Formel



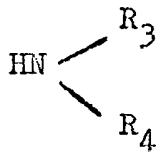
worin X_2 Sauerstoff ist und R_{12} ein Alkyl- oder Phenylrest ist, oder jeweils einen Aminorest der allgemeinen Formel



worin R_{13} und R_{14} wie R_3 und R_4 definiert sind, bedeuten, oder einer einen Rest $-X_2R_{12}$, worin X_2 Sauerstoff oder Schwefel darstellt und der andere einen Rest $-NR_{13}R_{14}$, darstellt, bedeuten] auf ein Cephalosporin-derivat der allgemeinen Formel



einwirken läßt, das in der 2- oder 3-Bicyclooctenform oder der 3-Methylenbicyclooctanform vorliegt und worin R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind und gegebenenfalls eine auf diese Weise erhaltene Verbindung (in deren Formel R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind und R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sind, Alkylreste darstellen) der Transaminierung unterwirft durch Einwirken eines Amins der allgemeinen Formel



(in der R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sind, aus Hydroxyalkyl, Aminoalkyl und Alkylaminoalkyl ausgewählt werden), die entsprechende Verbindung isoliert, in deren Formel R_1 und R_2 wie vorstehend definiert sind und R_3 und R_4 die oben angegebene Bedeutung haben, und gegebenenfalls dieses Produkt in seine Isomere trennt.