

145. Synthese von (Methylthio)penam-Derivaten durch Keten-Addition an 4,5-Dihydro-5-(methylthio)-1,3-thiazole

von Christjohannes Jenny¹⁾, Roland Prewo, Jost H. Bieri und Heinz Heimgartner*

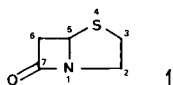
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(12.VI.86)

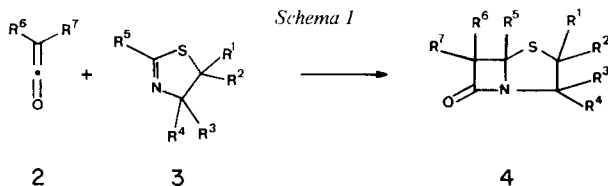
Synthesis of (Methylthio)penam Derivatives *via* Keten Addition onto 4,5-Dihydro-5-(methylthio)-1,3-thiazoles

The 4,5-dihydro-5-(methylthio)-2-phenyl-1,3-thiazoles **3a** and **3b**, easily prepared from the corresponding 1,3-thiazol-5(4*H*)-thiones and MeLi, react with dichloroacetyl chloride (**5a**) and acidoacetyl chloride (**5b**) in the presence of Et₃N to give (methylthio)penam derivatives **6** (Table 1). The reaction mechanism is either a [2 + 2] cycloaddition of *in situ* generated ketene or a two-step reaction (Scheme 2). The structure of **6f** has been confirmed by X-ray crystallography (Fig. 2). The relative configuration of **6a–e** follow from comparison of their ¹H-NMR spectra with those of **6f** (Fig. 1). The 6-azidopenams **6d** and **6f** have been reduced to aminopenams **8a** and **8b**, respectively. Acylation of **8a** with phenacetyl chloride yields **9** (Scheme 4).

1. Einleitung. – Der Aufbau des Penam-Gerüsts **1** (4-Thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptan-7-one), dem Heterobicyclus der Penicilline, erfolgt auf zwei grundsätzlich verschiedenen Wegen (vgl. z. B. [1–8]): *a*) Zuerst wird der β -Lactam-Ring mit den notwendi-



gen funktionellen Gruppen aufgebaut und danach der 5gliedrige Ring ankondensiert. *b*) An entsprechend substituierte 4,5-Dihydrothiazol-Derivate wird der β -Lactam-Ring kondensiert. Obwohl nach *Methode a* der labile β -Lactam-Ring schon zu einem frühen Zeitpunkt der Synthese gebildet wird, was in später folgenden Reaktionsschritten zu Komplikationen führen kann, ist doch die Mehrzahl der Synthesen auf diesem Wege ausgeführt worden. Die *Methode b* hat den Vorteil, dass der β -Lactam-Ring erst gegen Ende der Synthese gebildet wird, und dass 4,5-Dihydrothiazole gut zugänglich, stabil und leicht modifizierbar sind.



¹⁾ Teil der Dissertation von Ch. J., Universität Zürich, 1986.

Einen besonders attraktiven Fall der *Methode b* stellt die Addition von Ketenen **2** an 4,5-Dihydrothiazole **3** dar (*Schema 1*), da in einem Schritt die (N(1)-C(7))- und (C(5)-C(6))-Bindungen gebildet werden (vgl. [1-8]). Der Nachteil dieser Keten-Addition, die auch für die Synthese einfacher β -Lactame eingesetzt wird [9-11], liegt bei den i.a. bescheidenen Ausbeuten. Immerhin sind durch Umsetzung geeignet substituierter Thiazol-Derivate **3** mit Azidoketen (**2**, $R^6 = N_3$, $R^7 = H$) (6-Azidopenam)-Derivate synthetisiert worden, die durch Modifizierung der Seitenkette in Penicilline übergeführt wurden (s. z.B. [12]; vgl. auch [13]).

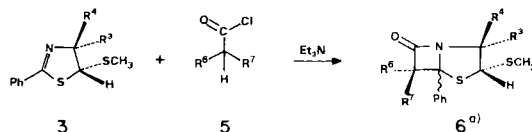
Vor kurzem haben wir ein bequemes Verfahren für die Synthese von 5-(Alkylthio)-4,5-dihydro-1,3-thiazolen (**3**, $R^1 = SR$) durch Umsetzung von 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thionen mit Alkylolithium-Verbindungen beschrieben [14]. Eine erfolgreich verlaufende Keten-Addition mit der Thioimidat-Gruppe dieser Heterocyclen würde einen einfachen Zugang zu den entsprechend substituierten (Alkylthio)penam-Gerüsten eröffnen.

Im folgenden sind einige kursorisch durchgeführte Umsetzungen der 4,5-Dihydro-5-(methylthio)-2-phenyl-1,3-thiazole **3a** und **3b** mit Dichloressigsäure-chlorid bzw. mit Azidoessigsäure-chlorid und Et_3N beschrieben, d.h. unter den für die Erzeugung von Ketenen üblichen Bedingungen.

2. Umsetzungen von 4,5-Dihydro-5-(methylthio)-1,3-thiazolen mit Säure-chloriden und Et_3N . - Die 4,5-Dihydro-5-(methylthio)-1,3-thiazole **3a**, *cis*-**3b** und *trans*-**3b** [14] wurden in Analogie zu [15-17] bzw. [12] [18-19] mit Dichloressigsäure- (**5a**) und Azidoessigsäure-chlorid (**5b**) und Et_3N umgesetzt (s. *Exper. Teil*). Als Lösungsmittel haben sich Hexan bzw. CH_2Cl_2 am besten bewährt. Dabei wurden die (Methylthio)pename **6a-f** nach Chromatographie in den in der *Tab. 1* aufgeführten Ausbeuten isoliert.

Es ist bemerkenswert, dass die Reaktionen im allgemeinen stereoselektiv unter Bildung eines einzigen Stereoisomeren von **6** verliefen. Nur im Falle der Umsetzung von

Tab. 1. Umsetzungen der 4,5-Dihydro-1,3-thiazole **3a** und **3b** mit Säure-chloriden und Et_3N



4,5-Dihydro-1,3-thiazol	Säure-chlorid 5 ^{b)}		Lsgm.	Produkte (Ausbeute [%])				
	R^3	R^4		R^6	R^7			
3a	CH_3	CH_3	Cl	$Cl^c)$	Hexan	3a (37)	6a (30)	7 (14)
3a	CH_3	CH_3	Cl	Cl	Hexan	3a (10)	-	7 (60)
<i>cis</i> - 3b	$(CH_3)_2CH$	CH_3	Cl	Cl	Hexan	-	6b (94)	
<i>trans</i> - 3b	CH_3	$(CH_3)_2CH$	Cl	Cl	Hexan	<i>trans</i> - 3b (18)	6c (28)	
3a	CH_3	CH_3	N_3	H	CH_2Cl_2	3a (9)	6d (50)	
<i>cis</i> - 3b	$(CH_3)_2CH$	CH_3	N_3	H	CH_2Cl_2	<i>cis</i> - 3b (42)	6e (35) ^{d)}	
<i>trans</i> - 3b	CH_3	$(CH_3)_2CH$	N_3	H	CH_2Cl_2	<i>trans</i> - 3b (11)	6f (84)	

^{a)} Das Penam-Skelett wird üblicherweise gemäss **1** wiedergegeben. Im folgenden wird die Darstellung **6** gewählt, damit die Orientierung des Thiazol-Ringes mit **3** übereinstimmt.

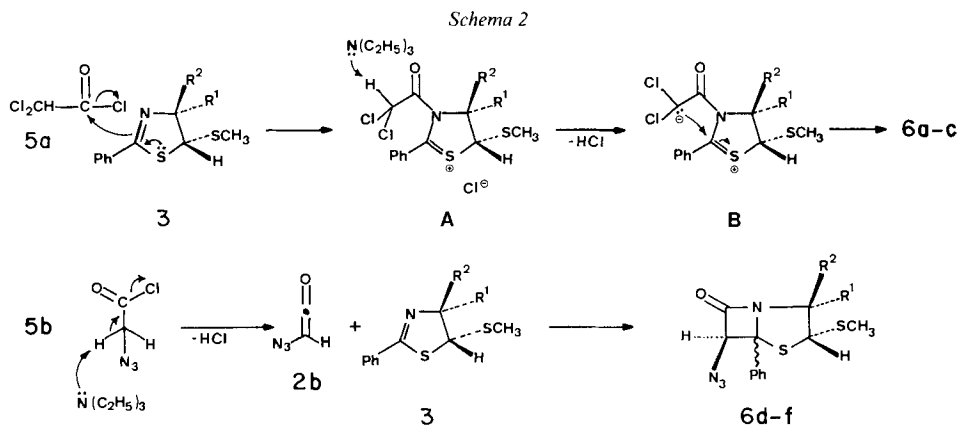
^{b)} Umsetzung mit 2 Moläquiv. Säure-chlorid.

^{c)} Umsetzung mit 1 Moläquiv. Säure-chlorid.

^{d)} Isomerengemisch; trennbar mittels 'flash'-Chromatographie [20].

cis-**3b** mit **5b** fiel ein (2:3)-Gemisch zweier diastereoisomerer Pename **6e-I** und **6e-II** an (Fig. 1), das mittels 'flash'-Chromatographie [20] aufgetrennt wurde.

Erwähnenswert ist auch die Beobachtung, dass sich bei der Zugabe von **5a** zur Lösung der 4,5-Dihydro-1,3-thiazole **3a** und **3b** jeweils sofort ein Salz bildete, während im Falle von **5b** weder in Hexan noch in CH₂Cl₂ eine Salz-Bildung beobachtet wurde. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Reaktion mit den beiden Säure-chloriden nach zwei verschiedenen Mechanismen abläuft (Schema 2) (vgl. dazu [21]). Diese Vermutung wird gestützt durch die Tatsache, dass diejenigen Dihydrothiazole, die mit **5a** besonders glatt reagieren,

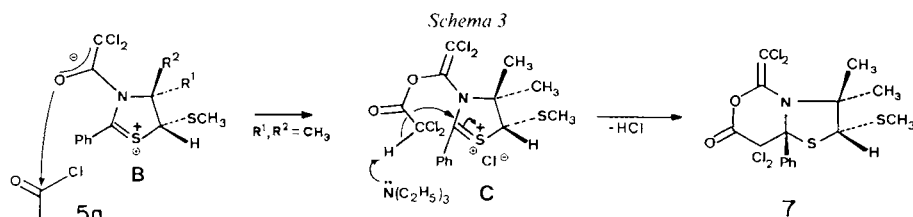


mit **5b** nur geringe Ausbeuten an **6** lieferten (Tab. 1). Eine mögliche Erklärung ist in *Schema 2* skizziert. Danach würde das elektrophilere **5a** von **3** nucleophil angegriffen, wobei sich das Salz **A** bildet. Deprotonierung mit Et₃N müsste zu **B** führen, welches dann den Ringschluss zum β-Lactam **6** einght. Im Gegensatz dazu reagiert **3** mit dem weniger reaktiven **5b** nicht. Bei der Zugabe von Et₃N wird das Azidoketen **2b** gebildet, welches dann mit **3** im Sinne einer [2 + 2]-Cycloaddition **6** liefert.

Auch das Auftreten der Verbindung **7** (*Schema 3*), welche zwei Dichlorketen-Molekeln inkorporiert hat, spricht für einen zweistufigen Mechanismus der Addition von **3a** mit **5a**. Dabei würde das primär gebildete **B** als Konkurrenz zum β-Lactam-Ringschluss (→ **6**) mit einer zweiten Molekel **5a** zu **C** reagieren, welches sich anschliessend zu **7** cyclisiert²⁾. Die Bildung dieses Nebenproduktes kann weitgehend unterdrückt werden, wenn **5a** äquimolar oder im Unterschuss eingesetzt wird. Mit 2 Äquivalenten **5a** wird dagegen aus der Umsetzung mit **3a** nur **7** und kein **6a** mehr isoliert (Tab. 1; vgl. dazu [23]).

²⁾ Auch für die Addition von Ketenen mit Iminen ist ein zweistufiger Mechanismus *via* ein Zwitterion vorgeschlagen worden (vgl. dazu [9] [21] [22]). In einigen Fällen konnte der intermediär auftretende 1,4-Dipol abgefangen werden [23–25] (vgl. auch [26]).

³⁾ Die Bildung von (2:1)-Addukten bei der Umsetzung von Ketenen mit (C=N)-Bindungen wurde zuerst von *Staudinger et al.* (s. z. B. [27]), später von *Kimbrough* [28] beschrieben (vgl. auch [2]). Die dabei postulierten Piperidindion-Strukturen wurden von *Martin et al.* [29] und *Taylor* und Mitarbeitern [30] im Sinne von Methylene-1,3-oxazinonen revidiert (vgl. [31]). Erst vor kurzem sind Keten-Additionen an Imine [32] und Thiazole [33] beschrieben worden, bei denen für (2:1)-Addukte eine Piperidindion-Struktur bewiesen wurde. Dem (2:1)-Addukt **7** wurde die Struktur eines 2-Methylene-1,3-oxazin-6-ons aufgrund des Vergleichs seiner spektralen Daten mit denjenigen der in [29–33] beschriebenen Verbindungen zugeordnet. *Wir danken dem Referee für einen entsprechenden Hinweis.*



Die Zuordnung der relativen Konfigurationen der Penam-Derivate **6** erfolgte vor allem mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und aufgrund der Röntgenkristallstrukturanalyse von **6f** (s. Fig. 2). Die wichtigsten chemischen Verschiebungen der ¹H-NMR-Spektren der Penam-Derivate **6** sowie von **7** sind in Fig. 1 zusammengestellt.

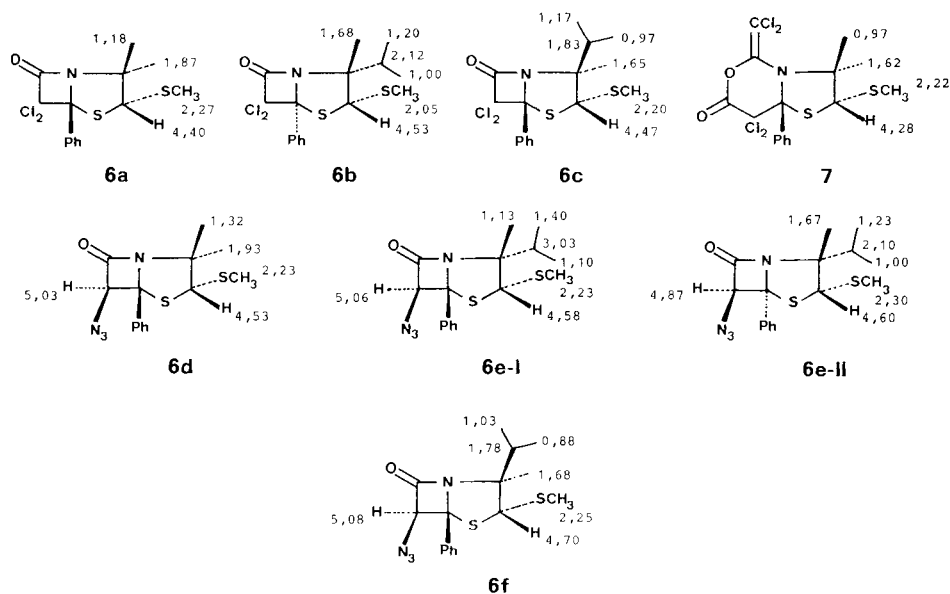
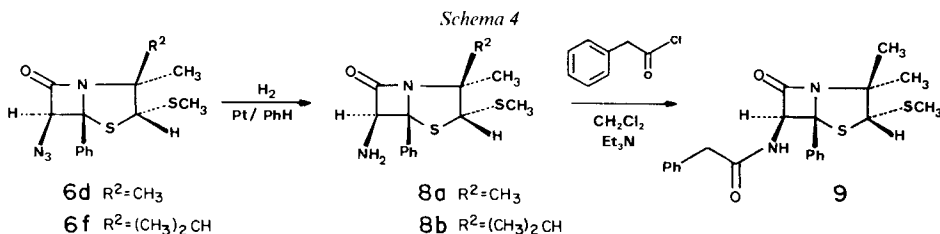


Fig. 1. Chemische Verschiebungen der aliphatischen Protonen von **6a-f** sowie von **7** in CDCl₃

Die Röntgenstrukturanalyse von **6f** zeigt, dass die Ph- und N₃-Gruppe des β-Lactam-Ringes *cis* zueinander und die MeS-Gruppe im 5gliedrigen Ring *trans* zum (i-Pr)- und zum Ph-Rest stehen. Die chemische Verschiebung der MeS-Gruppe von **6f** beträgt 2,25 ppm. Im gleichen Bereich absorbieren CH₃S von **6a**, **6c**, **6d**, **6e-I** und **7**, während das entsprechende Signal von **6b** und **6e-II** bei ca. 2,05 ppm erscheint, d.h. um ca. 0,2 ppm nach höherem Feld verschoben. Dies legt den Schluss nahe, dass die MeS-Gruppe in den Penamen **6** – ausser in **6b** und **6e-II** – *trans* zur Ph-Gruppe (d.h. *endo*) steht. Diese Argumentation wird bestärkt durch die chemischen Verschiebungen der Protonen der Substituenten an C(2). Die CO-Funktion des β-Lactams kommt je nach relativer Konfiguration der Ph-Gruppe an C(5) in die Nähe eines dieser Substituenten an C(2) zu liegen und bewirkt demzufolge eine Tieffeldverschiebung der Absorption. Besonders deutlich ist dieser Effekt in den Verbindungen **6e-I** und **6e-II** zu erkennen: Bei *endo*-ständiger (i-Pr)-Gruppe an C(2) erscheint (CH₃)₂CH bei 3,03 ppm, d.h. gegenüber *exo*-(CH₃)₂CH um fast 1 ppm nach tiefem Feld verschoben (Fig. 1). Für die (CH₃)₂CH-Absorption ist diese Verschiebung viel weniger ausgeprägt. In **6f** kommt statt dessen die *endo*-ständige CH₃-C(2) in den entscheidenden Bereich der CO-Gruppe zu liegen; die chemische Verschiebung beträgt 1,68 ppm. Auch in den 2,2-Dimethyl-Derivaten **6a**

und **6d** absorbiert jeweils eine CH_3 -Gruppe bei tiefem Feld (1,87 bzw. 1,93 ppm), während die zweite bei 1,18 bzw. 1,32 ppm erscheint. Aus diesem Grunde schreiben wir auch den Penamen **6b**, **6c** und **6e-II** eine Konfiguration mit *endo*-ständiger CH_3 -C(2) zu. Das H-C(6) von **6d**, **6e-I** und **6f** absorbiert bei $(5,05 \pm 0,03 \text{ ppm})$; in **6e-II** ist für H-C(6) eine markante Verschiebung nach hohem Feld (4,87 ppm) zu erkennen. In Analogie zu **6f** muss deshalb H-C(6) auch in **6d** und **6e-I** die *endo*-, in **6e-II** dagegen die *exo*-Position einnehmen.

Wie die Additionsreaktionen mit den 4,5-Dihydro-1,3-thiazolen *cis*- und *trans*-**3b** zeigten, ändert sich die relative Konfiguration an C(2) und C(3) bei der Bildung der Penam-Derivate **6** erwartungsgemäss nicht. Im weiteren muss erwähnt werden, dass die β -Lactame **6** gegenüber Säuren nicht stabil sind. So wird z.B. bei der Chromatographie an Kieselgel oder beim Stehen in HCl-haltigem CDCl_3 das β -Lactam gespalten und das entsprechende 4,5-Dihydro-5-(methylthio)-1,3-thiazol **3** zurückgebildet.



Die 6-Azidopename **6d** und **6f** wurden in Analogie zu [12] [19] durch katalytische Hydrierung in Benzol in die 6-Aminopename **8a** bzw. **8b** übergeführt (Schema 4). Dabei musste der Katalysator mehr als äquimolar zugegeben werden, da die S-Atome offenbar Komplexe mit dem Katalysator bilden und diesen dadurch desaktivieren.

Umsetzung von **8a** mit Phenylglyoxylsäure-chlorid und Et_3N lieferte in Analogie zu [34] in 63% Ausbeute das Amid **9** (Schema 4).

3. Röntgen-Kristallstrukturbestimmung von 6f. – Farblose Kristalle aus Pentan/ Et_2O / CH_2Cl_2 ; Formel in der asymmetrischen Einheit $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}_2$; Formelgewicht 348,48; trikline Raumgruppe *P*1; Gitterkonstanten⁴⁾ (in Å und Grad): $a = 9,479(1)$, $b = 9,504(1)$, $c = 9,866(1)$, $\alpha = 101,86(1)$, $\beta = 100,06(1)$, $\gamma = 102,23(1)$, $V = 827,73 \text{ Å}^3$, $Z = 2$; $D_{\text{ber.}} = 1,40 \text{ g/cm}^3$.

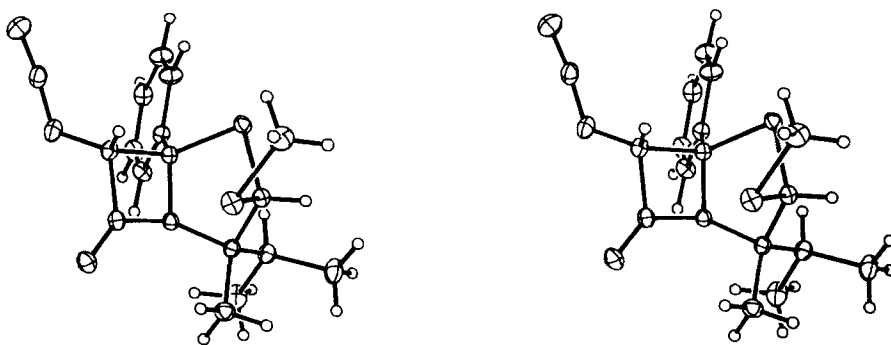


Fig. 2. Stereoprojektion der Molekülstruktur **6f**

⁴⁾ Zur Berechnung wurden 88 automatisch zentrierte Reflexe einer Hemisphäre mit $41 < |2\theta| < 49^\circ$ verwendet.

Tab. 2. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von **6f** ohne H-Atome

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>U_{eq}^{a)}</i>
S(1)	2357(1)	5591(1)	1115(1)	16(1)
C(2)	1191(1)	5806(1)	2388(1)	15(1)
S(2)	1111(1)	4411(1)	3410(1)	19(1)
C(3)	1863(1)	7415(1)	3381(1)	14(1)
N(4)	3476(1)	7519(1)	3644(1)	14(1)
C(5)	4020(1)	6831(1)	2418(1)	14(1)
C(6)	4929(1)	6100(1)	3453(1)	16(1)
C(7)	4289(1)	6921(1)	4603(1)	15(1)
O(7)	4418(1)	7045(1)	5864(1)	21(1)
C(8)	228(1)	2790(1)	1967(1)	24(1)
C(9)	1558(1)	8609(1)	2583(1)	17(1)
C(10)	-96(1)	8451(1)	2021(1)	26(1)
C(11)	2296(1)	10190(1)	3515(1)	25(1)
C(12)	1335(1)	7620(1)	4769(1)	19(1)
N(13)	6541(1)	6501(1)	3716(1)	21(1)
N(14)	7052(1)	5530(1)	3078(1)	20(1)
N(15)	7658(1)	4739(1)	2565(1)	32(1)
C(16)	4939(1)	7839(1)	1720(1)	15(1)
C(17)	5560(1)	9346(1)	2366(1)	18(1)
C(18)	6446(1)	10228(1)	1705(1)	21(1)
C(19)	7643(1)	9608(1)	419(1)	21(1)
C(20)	6135(1)	8099(1)	-229(1)	23(1)
C(21)	5235(1)	7225(1)	419(1)	21(1)

^{a)} Der äquivalente isotrope Temperaturfaktor ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten *U*-Tensors.

Die Intensitäten von 8725 symmetrie-unabhängigen Reflexen bis $2\theta(\text{max.}) = 75^\circ$ wurden mit MoK_α -Strahlung (Graphit-Monochromator) auf einem Nicolet-R3-Vierkreisdiffraktometer mit Tieftemperaturzusatz *LT-1* bei ca. -140°C in ω -scan-Modus gemessen und den üblichen Korrekturen unterworfen (ohne Absorptionskorrektur). Jene Reflexe, deren Intensität $I < 0,5\sigma(I)$ war, wurden auf $I = 0,25\sigma(I)$ gesetzt. Die Strukturauflösung mit der Patterson-Methode und die Verfeinerungen erfolgten mit dem Programmsystem SHELXTL [35]. Alle H-Atome wurden durch Differenzelektronendichteberechnungen lokalisiert. Sie wurden mit isotropen, die übrigen Atome mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. In der letzten geblockten Kaskadenverfeinerung (mit ca. 100 Variablen/Block) wurden die 288 Variablen unter Einschluss aller 8725 symmetrieunabhängigen Reflexe bei $R = 0,037$ ($R_w = 0,049$, $1/w = \sigma^2(F) + 0,0005F^2$) zur vollständigen Konvergenz gebracht. Die Atomkoordinaten sind in Tab. 2 wiedergegeben. Die Stereoprojektion der Molekülstruktur ist in Fig. 2⁵⁾, die bei der Kristallstruktur verwendete Numerierung der Atome in Fig. 3 angegeben.

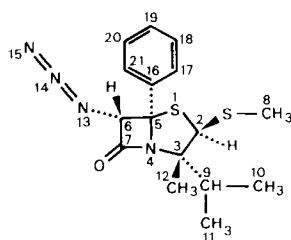


Fig. 3. Bei der Kristallstrukturbestimmung verwendete Numerierung der Atome von **6f**, die der für das Penam-Gerüst häufig verwendeten entspricht

⁵⁾ Bindungslängen und Bindungswinkel von **6f** sind in guter Übereinstimmung mit denjenigen anderer Penam-Derivate (vgl. [1] [34]).

4. Diskussion. – Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen, als Modellreaktionen durchgeführten Experimente zeigen, dass Ketten-Additionen an 4,5-Dihydro-5-(methylthio)-1,3-thiazole **3** sich für den Aufbau von (Methylthio)-substituierten Penam-Gerüsten gut eignen. Pename mit Alkylthio-Substituenten sind bisher offenbar nicht synthetisiert worden. Dagegen sind (Alkylthio)penem-Derivate bekannt [36] [37]. Einen Alkylthio-Substituenten tragen auch die ebenfalls als Antibiotica wirksamen Thienamycin- und Olivansäure-Derivate (Carbapeneme; s. z. B. [38] [39]).

Die Additionen von Dichloressigsäure-chlorid (**5a**) mit *cis*- und *trans*-**3b** verlaufen stereospezifisch zum Penam mit *exo*-ständiger (i-Pr)-Gruppe, d.h. die Addition erfolgt von der sterisch weniger gehinderten Seite. Während jedoch mit *cis*-**3b** eine glatte Reaktion eintritt (94% **6b**), sind für die Umsetzung mit *trans*-**3b** energischere Reaktionsbedingungen erforderlich; die Ausbeute an **6c** beträgt nur 28% (Tab. 1, s. auch *Exper. Teil*). Dieser Reaktivitätsunterschied lässt sich ebenfalls mit sterischen Effekten erklären: Im reaktionsträgeren *trans*-**3b** wird der Angriff auf der der (i-Pr)-Gruppe abgewendeten Seite durch die MeS-Gruppe erschwert.

Auch die Reaktion von *trans*-**3b** mit Azidoessigsäure-chlorid (**5b**) erfolgt stereospezifisch zu **6f**. Überraschend ist jedoch die hohe Ausbeute (84%), mit der das Cycloaddukt gebildet wird, verläuft doch die entsprechende Reaktion mit **5a** wie erwähnt unbefriedigend (Tab. 1). Die relative Konfiguration von **6f** mit *exo*-ständiger N₃-Gruppe (s. Fig. 2) entspricht denjenigen früher beschriebener Azidoketen-Addukte von 4,5-Dihydro-1,3-thiazolen [12] [13] (vgl. auch [19] [40])⁶.

Ungewöhnlich ist der Verlauf der Umsetzung von *cis*-**3b** mit **5b**, die in einer langsamen Reaktion in 35% Ausbeute ein (1:2)-Gemisch der zwei stereoisomeren Pename **6e-I** und **6e-II** liefert. Dabei erfolgt die Bildung von **6e-I** (6-*epi*-Konfiguration) *via* einen Angriff an das Thiazol-Derivat *cis*-**3b** von der sterisch gehinderten Seite, während die Addition von der ungehinderten Seite (bevorzugt) zum Isomer **6e-II** mit einer *endo*-ständigen N₃-Gruppe führt. Der letztere Additionsmodus, der direkt zur gewünschten Konfiguration an C(6) führt, scheint bisher noch nicht beobachtet worden zu sein⁷; auch nicht stereospezifisch verlaufende Additionen mit Azidoketen sind ungewöhnlich.

Das Ziel weiterer Untersuchungen muss nun die Verallgemeinerung dieser Additionsreaktion sein, wobei insbesondere die Variation der Substituenten an C(2) und C(5) von **6**, die bei der Synthese der entsprechenden 1,3-Thiazol-5(4*H*)-thione eingeführt werden [41], von Bedeutung ist.

Wir danken Herrn H. Frohofer für IR-Spektren und Elementaranalysen, Frau Dr. A. Lorenzi für Massenspektren und Dr. R. W. Kunz für ¹³C-NMR-Spektren. Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, unterstützt.

⁶) Die antibiotisch wirksamen Penicilline weisen alle eine *endo*-konfigurierte 6-Amino-Gruppe auf. Die bei Totalsynthesen *via* Azidoketen-Addition anfallenden 6-*exo*-Azidopename (6-*epi*-Konfiguration) müssen über eine basenkatalysierte Epimerisierung in die gewünschten Stereoisomeren übergeführt werden (vgl. z. B. [12]).

⁷) Eine primäre Bildung des 6-*epi*-Isomeren, gefolgt von rascher Epimerisierung an C(6), kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [41] [42].

1. 6,6-Dichlor-2,2-dimethyl-3-endo-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**6a**). Zu 270 mg (1,1 mmol) 4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-5-(methylthio)-2-phenyl-1,3-thiazol (**3a**) in 50 ml Hexan wurden 168 mg (1,1 mmol) Dichloressigsäure-chlorid (**5a**) zugetropft, 2 h unter Rückfluss erhitzt und dann 250 mg (2,5 mmol) Et₃N in 5 ml Hexan während 1 h zugetropft. Die Lsg. wurde weitere 3 h unter Rückfluss gehalten. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand in Et₂O aufgenommen und mit Et₂O über eine kurze SiO₂-Säule filtriert. Nach erneutem Abdampfen des Lsgm. wurde an SiO₂ mit Hexan/Et₂O 5:1 chromatographiert: 102 mg (37%) **3a**, 73 mg (14%) **7** und 122 mg (30%) **6a** als farblose Kristalle vom Schmp. 130,3–130,7°. IR: 3060_w, 3030_w, 2990_w, 2920_w, 1795_s, 1450_m, 1390_w, 1372_m, 1160_m, 1050_w, 1030_w, 1015_w, 1000_w, 952_w, 820_m, 695_m. ¹H-NMR: 7,37 (br. s, 5 arom. H); 4,40 (s, H–C(3)); 2,27 (s, CH₃S); 1,87 (s, endo-CH₃–C(2)); 1,18 (s, exo-CH₃–C(2)). ¹³C-NMR: 165,2 (s, C(7)); 138,5, 128,9, 127,8, 125,6 (6 arom. C); 91,2 (s, C(5)); 88,6 (s, C(6)); 70,5 (d, C(3)); 69,6 (s, C(2)); 22,2, 22,1 (2 q, (CH₃)₂C(2)); 17,6 (q, CH₃S). MS: 351 (1), 349 (7), 347 (10, M⁺), 312 (21), 257 (32), 255 (51), 229 (45), 227 (68), 222 (30), 221 (14), 220 (86), 171 (14), 146 (11), 145 (100), 144 (21), 136 (15), 134 (30), 121 (16), 116 (12), 112 (17), 110 (28), 105 (12), 104 (52), 103 (18), 102 (24), 101 (39), 96 (15), 89 (40), 87 (44), 86 (39), 85 (11), 84 (39), 77 (20), 75 (11), 59 (15), 55 (18), 53 (32), 51 (14). Anal. ber. für C₁₄H₁₅Cl₂NOS₂ (348,32): C 48,28, H 4,34, Cl 20,36, N 4,02, S 18,41; gef.: C 48,10, H 4,20, Cl 20,10, N 3,96, S 18,21.

2. 6,6-Dichlor-2-exo-isopropyl-2-endo-methyl-3-exo-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**6b**). Eine Lsg. von 600 mg (2,26 mmol) cis-4-Isopropyl-4,5-dihydro-4-methyl-5-(methylthio)-2-phenyl-1,3-thiazol (cis-**3b**) in 100 ml Hexan wurde analog zu *Exper. 1* mit 670 mg (4,5 mmol) **5a** und 550 mg (5,4 mmol) Et₃N umgesetzt. Nach Chromatographie an SiO₂ mit Hexan/Et₂O 15:1 wurden 803 mg (94%) **6b** als farblose Kristalle vom Schmp. 92–93,5° erhalten. IR: 3060_w, 3030_w, 2970_w, 2910_w, 1792_s, 1448_m, 1390_m, 1375_w, 1175_w, 1095_w, 1050_w, 1030_w, 815_m, 710_m. ¹H-NMR: 7,37 (br. s, 5 arom. H); 4,53 (s, H–C(3)); 2,12 (sept., J = 7,5, (CH₃)₂CH); 2,05 (s, CH₃S); 1,68 (s, CH₃–C(2)); 1,20, 1,00 (2d, J = 7,5, (CH₃)₂CH). ¹³C-NMR (50,4 MHz): 164,9 (s, C(7)); 139,3, 128,9, 127,9, 126,5 (6 arom. C); 90,9 (s, C(5)); 88,2 (s, C(6)); 78,0 (s, C(2)); 74,1 (d, C(3)); 32,9 (d, (CH₃)₂CH); 20,5 (q, CH₃–C(2)); 18,2, 17,8 (2q, (CH₃)₂CH); 17,7 (q, CH₃S). MS: 379 (< 1), 377 (3), 375 (4, M⁺), 285 (39), 284 (11), 283 (57), 257 (61), 256 (14), 255 (94), 250 (27), 249 (13), 248 (81), 222 (15), 220 (33), 218 (16), 215 (16), 214 (22), 213 (11), 212 (26), 176 (23), 175 (15), 173 (48), 172 (15), 171 (28), 158 (26), 144 (33), 136 (31), 131 (17), 130 (37), 129 (100), 121 (34), 119 (12), 117 (11), 115 (47), 114 (14), 113 (25), 112 (27), 110 (42), 105 (12), 104 (55), 103 (12), 102 (14), 101 (12), 99 (26), 89 (19), 87 (15), 83 (24), 81 (36), 79 (10), 77 (29), 75 (41), 73 (15), 72 (25), 71 (24), 70 (21), 69 (47), 67 (14), 61 (21), 59 (43), 55 (49), 53 (18), 51 (18). Anal. ber. für C₁₆H₁₉Cl₂NOS₂ (376,37): C 51,06, H 5,09, Cl 18,84, N 3,72, S 17,04; gef.: C 51,11, H 5,16, Cl 18,62, N 3,62, S 17,25.

3. 6,6-Dichlor-2-exo-isopropyl-2-endo-methyl-3-endo-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**6c**). Eine Lsg. von 300 mg (1,1 mmol) trans-**3b** in 100 ml Hexan wurde analog zu *Exper. 1* mit 1,6 g (11 mmol) **5a** und 1,0 g (10 mmol) Et₃N umgesetzt und 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Chromatographie an SiO₂ mit Hexan/Et₂O 15:1 wurden 180 mg eines Gemisches trans-**3b**/**6c** erhalten. Aus CH₂Cl₂/Et₂O/Pentan kristallisierten dann 125 mg (28%) **6c** als farblose Kristalle vom Schmp. 117,5–118,1° aus. IR: 3060_w, 3030_w, 2970_m, 2920_w, 1792_s, 1448_m, 1395_w, 1380_w, 1370_w, 1178_w, 1120_w, 1098_w, 1053_w, 1030_w, 815_m, 708_w, 695_m. ¹H-NMR: 7,6–7,3 (m, 5 arom. H); 4,47 (s, H–C(3)); 2,20 (s, CH₃S); 1,83 (sept., J = 7,5, (CH₃)₂CH); 1,65 (s, CH₃–C(2)); 1,17, 0,97 (2d, J = 7,5, (CH₃)₂CH). ¹³C-NMR (50,4 MHz): 164,8 (s, C(7)); 138,0, 129,3, 127,9, 126,9 (6 arom. C); 89,0 (s, C(5)); 87,8 (s, C(6)); 77,6 (s, C(2)); 69,6 (d, C(3)); 35,7 (d, (CH₃)₂CH); 19,9, 17,5 (2q, (CH₃)₂CH); 17,3 (q, CH₃S); 12,8 (q, CH₃–C(2)). MS: 379 (1), 377 (9), 375 (13, M⁺), 340 (14), 285 (21), 283 (30), 257 (38), 255 (56), 250 (18), 248 (54), 220 (17), 218 (16), 215 (14), 214 (15), 213 (10), 212 (16), 176 (21), 175 (20), 173 (66), 172 (15), 171 (21), 158 (35), 144 (23), 136 (22), 131 (18), 130 (41), 129 (100), 121 (30), 119 (17), 115 (40), 113 (19), 112 (11), 110 (25), 104 (54), 103 (18), 102 (14), 99 (19), 89 (13), 87 (11), 83 (21), 81 (24), 77 (22), 75 (37), 73 (12), 72 (24), 71 (21), 70 (11), 69 (29), 67 (12), 61 (16), 59 (26), 55 (36), 53 (13), 51 (17). Anal. ber. für C₁₆H₁₉Cl₂NOS₂ (376,37): C 51,06, H 5,09, Cl 18,84, N 3,72, S 17,04; gef.: C 50,95, H 5,01, Cl 18,57, N 3,51, S 16,83.

4. 6-exo-Azido-2,2-dimethyl-3-endo-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**6d**). Eine Lsg. von 800 mg (3,4 mmol) **3a** in 100 ml CH₂Cl₂ wurde analog zu *Exper. 1* mit 800 mg (6,7 mmol) Azidoessigsäure-chlorid (**5b**) [12] [18] und 700 mg (6,9 mmol) Et₃N umgesetzt. Nach Abdampfen des Lsgm. wurde der Rückstand mit Et₂O über eine kurze SiO₂-Säule filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, mit wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und aus Et₂O/Pentan umkristallisiert: 450 mg (41%) **6d** als farblose Kristalle vom Schmp. 130,8–131,5°. Die Mutterlauge wurde dann eingeeengt und ebenfalls chromatographiert (SiO₂; Hexan/Et₂O 30:1): 70 mg (9%) **3a** und 90 mg (9%) **6d**. IR: 3060_w, 3025_w, 2985_w, 2920_w, 2105_s, 1778_s, 1490_w, 1448_m, 1390_w, 1370_m, 1175_m, 1065_w, 1030_w,

1005w, 955w, 845w, 702m. $^1\text{H-NMR}$: 7,40 (br. s, 5 arom. H); 5,03 (s, H–C(6)); 4,53 (s, H–C(3)); 2,23 (s, CH_3S); 1,93 (s, *endo*- CH_3 -C(2)); 1,32 (s, *exo*- CH_3 -C(2)). $^{13}\text{C-NMR}$: 168,4 (s, C(7)); 138,1, 128,7, 128,5, 125,9 (6 arom. C); 80,8 (s, C(5)); 77,8 (d, C(6)); 73,3 (d, C(3)); 71,1 (s, C(2)); 27,9, 21,5 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$); 16,9 (q, CH_3S). **MS**: 200 (24), 146 (16), 145 (100), 104 (40), 87 (18), 77 (11), 53 (11). **CI**: 321 ($M^+ + 1$). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (320,44): C 52,48, H 5,03, N 17,48, S 20,01; gef.: C 52,24, H 4,79, N 17,75, S 19,78.

5. 6-*exo*-Azido-2-*endo*-isopropyl-2-*exo*-methyl-3-*endo*-(methylthio)-5-phenyl- (6e-I) und 6-*endo*-Azido-2-*exo*-isopropyl-2-*endo*-methyl-3-*exo*-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (6e-II). Eine Lsg. von 400 mg (1,5 mmol) *cis*-3b in 100 ml CH_2Cl_2 wurde analog zu *Exper. 1* mit 360 mg (3 mmol) 5b und 310 mg (3,1 mmol) Et_3N umgesetzt. Nach Abdampfen des Lsgm. und Filtration mit Et_2O über SiO_2 wurde das Filtrat eingengt und mit 'flash'-Chromatographie [20] an SiO_2 chromatographiert (Hexan/ Et_2O 40:1): 170 mg (42%) *cis*-3b, 74 mg (14%) 6e-I und 113 mg (21%) 6e-II als wenig stabile Öle.

6e-I: IR: 3060w, 3025w, 3005w, 2970m, 2920w, 2880w, 2105s, 1780s, 1490w, 1470w, 1450m, 1394m, 1380w, 1370w, 1175m, 1160w, 1140w, 1113w, 1047w, 1025w, 870w, 850w, 700m. $^1\text{H-NMR}$: 7,40 (s, 5 arom. H); 5,06 (s, H–C(6)); 4,58 (s, H–C(3)); 3,03 (*sept.*, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,23 (s, CH_3S); 1,40, 1,10 (2d, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz): 168,5 (s, C(7)); 138,6, 128,6, 128,5, 125,8 (6 arom. C); 81,0 (s, C(5)); 79,0 (s, C(2)); 78,2 (d, C(6)); 74,3 (d, C(3)); 30,7 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 20,5, 17,2 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 18,0 (q, CH_3 -C(2)); 17,2 (q, CH_3S). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (348,49): C 55,15, H 5,78, N 16,08, S 18,40; gef.: C 55,28, H 6,00, N 15,99, S 18,15.

6e-II: IR: 3060w, 3030w, 3000w, 2970m, 2915w, 2880w, 2053s, 1770s, 1492w, 1468w, 1448m, 1392m, 1365w, 1177w, 1152w, 1140w, 1115w, 1030w, 855w, 700m. $^1\text{H-NMR}$: 7,55–7,35 (m, 5 arom. H); 4,87 (s, H–C(6)); 4,60 (s, H–C(3)); 2,10 (*sept.*, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 2,03 (s, CH_3S); 1,67 (s, CH_3 -C(2)); 1,23, 1,00 (2d, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz): 166,4 (s, C(7)); 138,9, 128,4, 128,1, 126,8 (6 arom. C); 82,3 (s, C(5)); 77,3 (s, C(2)); 76,2 (d, C(6)); 74,0 (d, C(3)); 33,2 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 20,7, 18,8 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 17,8 (q, CH_3 -C(2)); 17,6 (q, CH_3S). **MS**: 174 (14), 173 (100), 158(57), 131 (17), 104 (51), 77 (12), 72 (13), 71 (12), 59 (11), 57 (11), 56 (13), 55 (23). **CI**: 349 ($M^+ + 1$). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (348,49): C 55,15, H 5,78, N 16,08, S 18,40; gef.: C 55,45, H 5,90, N 15,95, S 18,20.

6. 6-*exo*-Azido-2-*exo*-isopropyl-2-*endo*-methyl-3-*endo*-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (6f). Eine Lsg. von 400 mg (1,5 mmol) *trans*-3b in 100 ml CH_2Cl_2 wurde analog zu *Exper. 1* mit 360 mg (3 mmol) 5b und 310 mg (3 mmol) Et_3N umgesetzt. Nach Aufarbeitung wie in *Exper. 5* wurden 47 mg (11%) *trans*-3b und 443 mg (84%) 6f als farblose Kristalle vom Schmp. 74,1–74,6° erhalten. IR: 3060w, 3030w, 3000w, 2970m, 2920w, 2880w, 2103s, 1775s, 1490w, 1465w, 1448m, 1393m, 1380w, 1370w, 1177w, 1145w, 1020w, 870w, 830w, 702m. $^1\text{H-NMR}$: 7,55–7,35 (m, 5 arom. H); 5,08 (s, H–C(6)); 4,70 (s, H–C(3)); 2,25 (s, CH_3S); 1,78 (*sept.*, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,68 (s, CH_3 -C(2)); 1,03, 0,88 (2d, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz): 168,3 (s, C(7)); 137,7, 128,8, 128,3, 126,6 (6 arom. C); 80,6 (s, C(5)); 77,6 (s, C(2)); 76,4 (d, C(6)); 70,5 (d, C(3)); 33,7 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 19,1, 17,2 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 16,9 (q, CH_3S); 12,9 (q, CH_3 -C(2)). **MS**: 174 (15), 173 (100), 158 (51), 131 (17), 119 (16), 104 (44), 72 (12), 71 (10), 55 (15). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (348,49): C 55,15, H 5,78, N 16,08, S 18,40; gef.: C 54,99, H 5,68, N 15,99, S 18,64.

Für die Röntgen-Kristallstrukturanalyse wurden Einkristalle von 6f aus Pentan/ Et_2O / CH_2Cl_2 gewonnen.

7. 8,8-Dichlor-3,3-dimethyl-5-(dichlormethyliden)-2-*endo*-(methylthio)-8a-phenyl-1,3-thiazolo[3.2-c]-1,3-oxazin-7-on (7). Eine Lsg. von 600 mg (2,5 mmol) 3a in 100 ml Hexan wurde analog zu *Exper. 1* mit 740 mg (5 mmol) 5a und 510 mg (5 mmol) Et_3N umgesetzt. Nach Chromatographie an SiO_2 mit Hexan/ Et_2O 5:1 wurden 661 mg (57%) 7 als farblose Kristalle vom Schmp. 128,8–130,2° erhalten. IR: 3060w, 3030w, 2990w, 1810s, 1795m, 1665m, 1485w, 1460w, 1448m, 1390m, 1370m, 1153s, 1140m, 1070w, 1030m, 1010s, 955s, 940m, 870w, 810m, 695m, 650m. $^1\text{H-NMR}$: 8,1–7,8 (m, 2 arom. H); 7,55–7,30 (m, 3 arom. H); 4,28 (s, H–C(2)); 2,22 (s, CH_3S); 1,62, 0,97 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(3)$). $^{13}\text{C-NMR}$: 158,2 (s, C(7)); 141,6 (s, C(5)); 136,5, 130,3, 129,4, 127,0 (6 arom. C); 114,0 (s, = CCl_2); 87,4, 84,5 (2s, C(8), C(8a)); 77,8 (s, C(3)); 66,3 (d, C(2)); 24,5, 23,2 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(3)$); 17,6 (q, CH_3S). **MS**: 459, 457 (< 1, M^+), 424 (10), 422 (10), 334 (12), 332 (40), 330 (41), 220 (10), 212 (18), 150 (11), 145 (42), 137 (16), 136 (29), 135 (15), 134 (100), 112 (20), 110 (27), 105 (10), 104 (41), 103 (12), 102 (30), 101 (56), 89 (60), 87 (68), 86 (64), 85 (26), 84 (28), 83 (28), 77 (18), 71 (16), 59 (25), 55 (24), 53 (31). Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_4\text{NO}_2\text{S}_2$ (459,24): C 41,84, H 3,29, Cl 30,88, N 2,20, S 13,96; gef.: C 42,05, H 3,13, Cl 30,61, N 2,24, S 13,75.

8. 6-*exo*-Amino-2,2-dimethyl-3-*endo*-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (8a). Eine Suspension von 500 mg (1,6 mmol) 6d und 500 mg (2,2 mmol) PtO_2 in 100 ml Benzol wurde während 14 h bei 3,4 atm. H_2 hydriert. Danach wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingengt und mit Et_2O an einer kurzen SiO_2 -Säule chromatographiert: 448 mg (97%) 8a als farbloses, zähes Öl. IR: 3410w, 3340w, 3060w, 3025w, 3000m, 2990m, 2920w, 1765s, 1620w, 1487w, 1460w, 1446m, 1390w, 1370m, 1175m, 1062w, 1030w, 1003w, 968w, 870w,

850w, 702s, 662w, 645w. $^1\text{H-NMR}$: 7,36 (s, 5 arom. H); 4,72 (s, H-C(6)); 4,50 (s, H-C(3)); 2,20 (s, CH_3S); 1,90 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,28 (br. s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$, NH_2 ; letztere werden bei Zugabe von D_2O ausgetauscht). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz): 174,5 (s, C(7)); 139,3, 128,5, 128,1, 126,0 (6 arom. C); 81,9 (s, C(5)); 75,6 (d, C(6)); 73,1 (d, C(3)); 70,0 (s, C(2)); 28,0, 21,4 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$); 16,9 (q, CH_3S). MS: 294 (1, M^+), 239 (11), 238 (77), 159 (11), 146 (12), 145 (100), 144 (23), 121 (21), 117 (22), 104 (99), 103 (12), 102 (22), 101 (16), 96 (15), 91 (11), 89 (15), 87 (71), 86 (11), 77 (32), 71 (12), 61 (12), 59 (15), 57 (16), 55 (17), 53 (34), 51 (18). Anal. ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (294,44): C 57,11, H 6,16, N 9,51, S 21,78; gef.: C 56,93, H 6,01, N 9,70, S 21,52.

9. 6-exo-Amino-2-exo-isopropyl-2-endo-methyl-3-endo-(methylthio)-5-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**8b**). 400 mg (1,1 mmol) **6f** und 400 mg (1,8 mmol) PtO_2 in 100 ml Benzol wurden analog zu *Exper. 8* hydriert und aufgearbeitet: 347 mg (94%) **8b** als farbloses Harz. IR: 3410w, 3340w, 3060w, 3030w, 3005m, 2970m, 2920w, 2880w, 1760s, 1620w, 1492w, 1448m, 1395w, 1380w, 1372w, 1178w, 1020w, 953w, 910w, 705m, 667w, 653w. $^1\text{H-NMR}$: 7,43 (br. s, 5 arom. H); 4,72, 4,66 (2s, H-C(6), H-C(3)); 2,23 (s, CH_3S); 1,73 (*sept.*, $J = 7,5$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 1,68 (s, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 1,2-1,15 (br., NH_2); 1,03, 0,90 (2d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). $^{13}\text{C-NMR}$: 174,1 (s, C(7)); 139,1, 128,4, 128,2, 126,4 (6 arom. C); 81,9 (s, C(5)); 76,3 (s, C(2)); 74,0 (d, C(6)); 70,5 (d, C(3)); 34,4 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 19,4, 17,5 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); 17,2 (q, CH_3S); 13,0 (q, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$). MS: 266 (4), 265 (4), 202 (16), 176 (18), 175 (36), 174 (14), 173 (100), 158 (55), 131 (18), 119 (15), 104 (66), 103 (28), 77 (20), 76 (15), 75 (12), 73 (11), 72 (54), 71 (35), 61 (10), 59 (14), 55 (22), 51 (12).

10. N-[2,2-Dimethyl-3-endo-(methylthio)-7-oxo-6-exo-phenyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-6-yl]phenylacetamid (**9**). Eine Lsg. von 140 mg (0,48 mmol) **8a** in 20 ml CH_2Cl_2 wurde unter Eiskühlung mit 90 mg (0,9 mmol) Et_3N versetzt und dann 113 mg (0,73 mmol) Phenylessigsäure-chlorid in 5 ml CH_2Cl_2 zugetropft. Nach Entfernung des Kühlbades wurde 3 h bei RT. gerührt, $3 \times$ mit ges. NaHCO_3 -Lsg. ausgeschüttelt, die org. Phase getrocknet (MgSO_4), eingengt und an SiO_2 mit Hexan/ Et_2O 3:1 chromatographiert: 124 mg (63%) **9** als farblose Kristalle vom Schmp. 124,6-124,9°. IR: 3410w, 3060w, 3030w, 3010m, 2990w, 2920w, 1770s, 1680s, 1505s, 1448m, 1392w, 1372w, 1175w, 1077w, 1063w, 1030w, 880w, 702m. $^1\text{H-NMR}$: 7,4-7,05 (m, 8 arom. H); 6,75-6,6 (m, 2 arom. H); 5,75 (s, H-C(6), NH); 4,50 (s, H-C(3)); 3,26 (s, PhCH_2CONH); 2,23 (s, CH_3S); 1,88, 1,28 (2s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$). $^{13}\text{C-NMR}$ (50,4 MHz): 170,9 (s, C(7)); 170,3 (s, CONH); 138,8, 133,4, 129,9, 128,9, 128,5, 128,2, 127,2, 125,7 (12 arom. C); 81,0 (s, C(5)); 73,0 (d, C(3)); 70,4 (s, C(2)); 69,8 (d, C(6)); 45,2 (t, PhCH_2); 27,9, 21,4 (2q, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(2)$); 16,7 (q, CH_3S). MS: 237 (10), 175 (16), 146 (13), 145 (100), 104 (43), 91 (54), 87 (10). Anal. ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ (412,58): C 64,04, H 5,86, N 6,78, S 15,54; gef.: C 63,96, H 6,00, N 6,65, S 15,61.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. N. McGregor, in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Eds. A. R. Katritzky und C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 7, S. 299.
- [2] H. T. Clarke, J. R. Johnson, R. Robinson, 'The Chemistry of Penicillin', Princeton University Press, Princeton, N.J., 1949.
- [3] Th. Wieland, in 'Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl', Ed. E. Müller, G. Thieme, Stuttgart, 1958, Band XI/2, S. 518.
- [4] K. Heusler, in 'Cephalosporins and Penicillins', Ed. H. Flynn, Academic Press, New York, 1972, S. 255.
- [5] P. G. Sammes, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 113.
- [6] A. K. Mukerjee, A. K. Singh, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1731.
- [7] F. A. Jung, W. R. Pilgrim, J. P. Poyser, P. J. Siret, in 'Topics in Antibiotic Chemistry', Ed. P. G. Sammes, Ellis Horwood, Chichester, 1980, Vol. 4, S. 13.
- [8] K. G. Holden, in 'Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics', Eds. R. B. Morin und M. Gorman, Academic Press, New York, 1982, Vol. 2, S. 99.
- [9] A. K. Mukerjee, R. C. Srivastava, *Synthesis* **1973**, 327.
- [10] G. A. Koppel, in 'The Chemistry of Heterocyclic Compounds', Ed. A. Hassner, J. Wiley & Sons, New York, 1983, Vol. 42, Part 2, S. 219.
- [11] J. C. Sheehan, E. J. Corey, 'The Synthesis of β -Lactams', in 'Organic Reactions', Ed. R. Adams, New York, 1957, Vol. 9, S. 388.
- [12] H. Vanderhaeghe, J. Thomis, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 486; R. J. Claes, G. Janssen, H. Vanderhaeghe, *Eur. J. Med. Chem.* **1977**, *12*, 521.

- [13] A. K. Bose, M. S. Manhas, J. S. Chib, H. P. S. Chawla, B. Dayal, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2877.
- [14] Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 773.
- [15] R. Hull, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1154.
- [16] F. Duran, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 245.
- [17] A. K. Bose, C. S. Narayanan, M. S. Manhas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 975.
- [18] A. K. Bose, V. Sudarsanam, B. Anjaneyulu, M. S. Manhas, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1191.
- [19] R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4649.
- [20] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [21] D. E. Davies, R. C. Storr, in 'Comprehensive Heterocyclic Chemistry', Eds. A. R. Katritzky und C. W. Rees, Pergamon Press, Oxford, 1984, Vol. 7, S. 237; A. K. Bose, G. Spiegelman, M. S. Manhas, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3167; A. K. Bose, Y. H. Chiang, M. S. Manhas, *ibid.* **1972**, 4091.
- [22] W. T. Brady, C. H. Shieh, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2499.
- [23] R. Huisgen, B. A. Davies, M. Morikawa, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 802.
- [24] H. B. Kagan, J. L. Luche, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 3093.
- [25] A. Gomes, M. M. Jouillé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1967**, 935.
- [26] R. Huisgen, K. Herbig, M. Morikawa, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1107.
- [27] H. Staudinger, H. W. Klever, P. Kober, *Liebigs Ann. Chem.* **1910**, *347*, 1 und dort zit. Lit.
- [28] R. D. Kimbrough, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1242.
- [29] J. C. Martin, V. A. Hoyle, Jr, K. C. Brannock, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3589; J. C. Martin, K. C. Brannock, R. D. Burpitt, P. G. Gott, V. A. Hoyle, Jr., *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2211.
- [30] R. N. Pratt, G. A. Taylor, S. A. Proctor, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1569.
- [31] H. Ulrich, 'Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes', Academic Press, New York, 1967.
- [32] E. Schaumann, H. Mrotzek, *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 661.
- [33] A. Medici, G. Fantin, M. Fogagnolo, P. Pedrini, A. Dondoni, G. D. Andreotti, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 590.
- [34] P. H. Bentley, J. P. Clayton, M. O. Boles, R. J. Girven, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2455.
- [35] G. M. Sheldrick, 'SHELXTL, an Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data', Universität Göttingen, BRD, Version 4.1 (1983).
- [36] S. Oida, in 'Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics', Ed. G. I. Gregory, The Royal Society of Chemistry, London, 1981, S. 330.
- [37] V. M. Girijavallabhan, A. K. Ganguly, S. W. McCombie, P. Pinto, R. Rizvi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3485; S. W. McCombie, A. K. Ganguly, V. M. Girijavallabhan, P. D. Jeffrey, S. Lin, P. Pinto, A. T. McPhail, *ibid.* **1981**, *22*, 3489.
- [38] W. J. Leanza, K. J. Wildonger, J. Hannah, D. H. Shih, R. W. Ratcliffe, L. Barash, E. Walton, R. A. Firestone, G. F. Patel, F. M. Kahan, J. S. Kahan, B. G. Christensen, in 'Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics', Ed. G. I. Gregory, The Royal Society of Chemistry, London, 1981, S. 240.
- [39] J. H. Bateson, A. J. G. Baxter, K. H. Dickinson, R. I. Hickling, R. J. Ponsford, P. M. Roberts, T. C. Smale, R. Southgate, in 'Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics', Ed. G. I. Gregory, The Royal Society of Chemistry, London, 1981, S. 291; A. G. Brown, D. F. Corbett, A. J. Eglinton, T. T. Howarth, *ibid.* S. 255.
- [40] M. D. Bachi, S. Sasson, J. Vaya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2228.
- [41] Ch. Jenny, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 374.
- [42] K. Dietliker, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 262.