

# Carbapenem und Carbacephem: Reaktion von Cycloiminen mit N-[1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl]-glycin-K-salz (*Dane-Salz*)

Thomas Burgemeister, Gerd Dannhardt\*, Monika Mach-Bindl und Heinrich Nöth\*\*

\* Naturwissenschaftliche Fakultät IV – Chemie und Pharmazie – der Universität Regensburg, Postfach 397, D-8400 Regensburg 1

\*\* Institut für anorganische Chemie der Universität München, Meiserstr. 1, D-8000 München 2

Eingegangen am 19. Oktober 1987

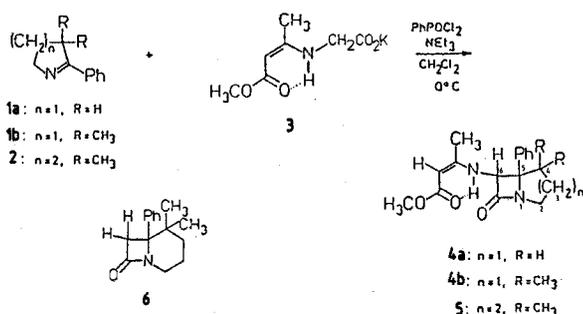
Durch Umsetzung des *Dane*-Salzes mit fünf- bzw. sechsgliedrigen Iminen entstehen Carbapenem bzw. Carbacephem mit Vinylaminoseitenkette. Anhand von NOE-Experimenten und einer Kristallstrukturanalyse wird die *Z*-Konfiguration für die Substituenten am Brückenkopf und an C-6 des Adduktes **4a** gesichert. Nach Abspaltung der Schutzgruppe werden die zugehörigen Amino- bzw. Bromverbindungen zugänglich.

## Carbapenams and Carbacephams: Reaction of Cycloimines with N-[1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl]-glycin-K-Salt (*Dane-Salt*)

Five and six membered imines add to the *Dane* salt to yield carbapenams and carbacephams, respectively, with vinylamino side chains. The configuration of the substituents at the bridgehead atom and at C-6 of the adduct **4a** is shown by NOE experiments and a X-ray analysis. After elimination of the protecting group the corresponding amino and bromo derivatives are available.

Die Resistenzentwicklung<sup>1)</sup> bedingt in der Antibiotica-Therapie die Suche nach neuen Substanzen mit spezifischer bzw. breiter antibakterieller Aktivität, wie z. B. totalsynthetisch hergestellte mono- und bicyclische Verbindungen aus der Monobactam-, Norcardicin-, Carbapenem- bzw. Carbacephem-Reihe<sup>2-7)</sup>.

Die zum Aufbau des  $\beta$ -Lactamringes bewährte (2+2)-Cycloaddition von Ketenen mit Ketenophilen<sup>8)</sup> sollte bei Verwendung von  $\Delta$ 1-Pyrrolinen (3,4-Dihydro-2H-pyrrole) bzw. 1,2-Dehydropiperidinen den Zugang zu Carbapenamen bzw. Carbacephamen – CH<sub>2</sub> ersetzt S – ermöglichen. Da nach *Moll*<sup>9)</sup> die Reaktion von Ketenderivaten mit einigen  $\Delta$ 1-Pyrrolinen nur zu N-Acyl- $\Delta$ 2-pyrrolinen, nicht jedoch zu Cycloaddukten führte, wählten wir nicht tautomeriefähige Cycloimine, sog. fixierte Imine, wie **1b/2**, und das tautomeriefähige **1a** als Edukte für die vorgesehenen Umsetzungen.



Das aus Glycin und Acetessigester dargestellte *Dane* Salz **3**<sup>10)</sup> reagiert mit den Cycloiminen **1** und **2** in Gegenwart von Phenyldichlorophosphat/Et<sub>3</sub>N zu den gut kristallisierenden  $\beta$ -Lactamen **4** und **5**, wobei die beste Ausbeute mit dem hexacyclischen Imin **2** erhalten wird.

Die IR-Spektren von **4/5** weisen NH-Valenzschwingungsbanden zwischen 3230 und 3260 cm<sup>-1</sup>,  $\beta$ -Lactam-Carbonylabsorptionen bei 1750–1755 cm<sup>-1</sup> und Ester-CO-Banden zwischen 1660 und 1670 cm<sup>-1</sup> aus. Die C=O-Absorptionen bei niedriger Wellenzahl lassen auf eine star-

ke Chelatisierung der Methoxycarbonyl-vinylamino-Seitenkette schließen. Weiterhin sind die Spektren durch die Absorptionen der Vinylgruppe bei 1610–1625 cm<sup>-1</sup> gekennzeichnet. Charakteristische <sup>1</sup>H-NMR-Signale sind die beiden Dubletts für NH ( $\delta$  = 7.97–8.17 ppm) und das benachbarte Proton am  $\beta$ -Lactamring ( $\delta$  = 4.66–4.98 ppm), sowie das Singulett des vinylischen Protons ( $\delta$  = 4.34–4.47 ppm). Durch D<sub>2</sub>O-Zusatz werden das NH-Proton und gleichzeitig das vinylische Proton ausgetauscht. Durch den Nachweis nur eines Vinylprotons ist ein mögliches N-acetyliertes  $\Delta$ 2-Pyrrolin auszuschließen. Fehlende Signalverdopplungen im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum lassen bei **4/5** auf das Vorliegen von diastereomerenreinen  $\beta$ -Lactamen schließen. Das <sup>13</sup>C-Spektrum von **4a** (s. exp. Teil) steht mit der vorgeschlagenen Struktur in Einklang.

Da C-5 bzw. C-6 (n = 2) in den Addukten immer arylsubstituiert ist, konnte eine *cis/trans*-Zuordnung aufgrund vicinaler Kopplungskonstanten nicht getroffen werden. Auch die chemische Verschiebung des  $\beta$ -Lactam-Protons (C-6 in Carbapenamen bzw. C-7 in Carbacephamen), das sich in *cis*- oder *trans*-Stellung zur benachbarten Phenylgruppe befinden kann, erlaubt keine eindeutige Zuordnung. Durch den Anisotropie-Effekt der Phenylgruppe wird das *cis*-ständige Proton abgeschirmt, das *trans*-ständige entschirmt, woraus sich Verschiebungsdifferenzen von 0.5–0.8 ppm<sup>11)</sup> ergeben, z. B. von 0.51 ppm beim C-7-unsubstituierten Carbacephem **6**. Eine sichere Entscheidung der *cis*- oder *trans*-Anordnung ist jedoch nur durch Vergleich der chemischen Verschiebungen beider Isomere möglich. Das als Modellsubstanz synthetisierte Carbacephem **6**<sup>12)</sup> besitzt neben dem Phenylsubstituenten zwei H-Atome am  $\beta$ -Lactamring, so daß hier ein direkter Vergleich des NOE von *cis*- und *trans*-ständigem Proton möglich wird. Die am *Dreiding*-Modell ermittelten Kern-Kern-Abstände zwischen dem ortho-Phenyl-H und dem *cis*-H von 1.65 Å bzw. dem *trans*-H von 3.10 Å lassen in **6** nur für das *cis*-Proton einen starken NOE erwarten.

Bei Verbindung **6** wird in die Phenylprotonen an C-6 ( $\delta$  = 7.29 ppm) eingestrahlt, eine Intensitätszunahme findet man an dem bei höherem Feld liegenden Proton *cis*-H-7 ( $\delta$  = 2.89 ppm), *trans*-H-7 ( $\delta$  = 3.40 ppm) zeigt einen negativen

NOE<sup>13</sup>). Eine starke Intensitätszunahme tritt auch bei der Hochfeld-Methylgruppe an C-5 und dem Hochfeld-Proton an C-2 auf. Somit zeigen alle in der gleichen Ringebene liegenden und der Phenylgruppe eng benachbarten Protonen einen positiven NOE und eine durch die Anisotropie des Phenylrings verursachte Hochfeldverschiebung. Aufgrund dieses stark unterschiedlichen NOE des cis-(stark positiv) bzw. trans- $\beta$ -Lactam-protons (schwach negativ) beim Einstrahlen in die Phenylprotonen ist auch ohne Vorliegen beider Diastereomeren eine eindeutige Zuordnung in der Reihe C-7 substituierter Carbacephame mit Hilfe des NOE möglich<sup>12</sup>). Da bei **4a** nur eine mittlere Intensitätserhöhung für das C-6-Proton beobachtet wird, und sich die sterischen Gegebenheiten des Carbacephamsystems **6** nicht unmittelbar auf das Carbapenam **4a** übertragen lassen, wurde eine Kristallstrukturanalyse von **4a** durchgeführt.

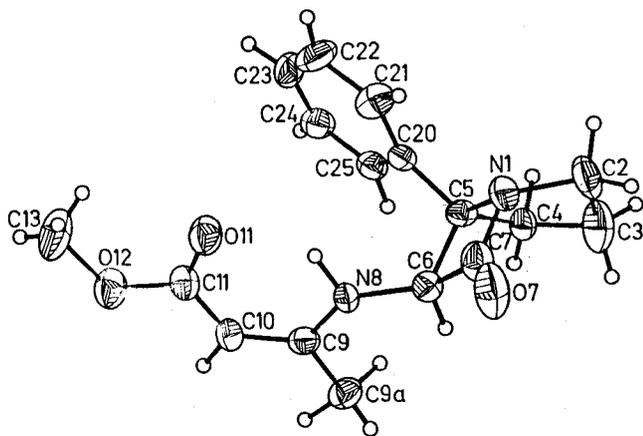
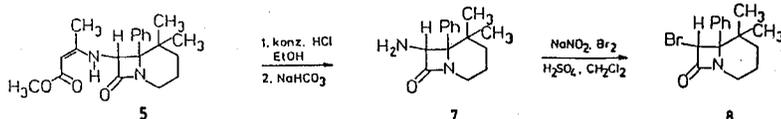


Abb. 2: ORTEP-Plot des **4a**-Moleküls. Thermische Ellipsoide sind mit 30 proz. Wahrscheinlichkeit wiedergegeben. Ausgewählte Bindungslängen (in Å): N1-C2 1.460(7), C2-C3 1.523(11), C3-C4 1.551(9), C4-C5 1.538(8), C5-N1 1.490(6), C5-C6 1.584(7), N1-C7 1.399(7), C6-C7 1.532(8), C6-N8 1.439(7), C7-O7 1.211(7), N8-C9 1.368(6), C9-C10 1.351(7); ausgewählte Bindungswinkel (in °): C2-N1-C5 113.0(3), C5-N1-C7 93.7(4), N1-C5-C6 87.8(4), N1-C7-C6 93.3(4), C5-C6-N8 120.6(4), C6-N8-C9 126.7(4), C6-C5-C20 113.6(4).

Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturanalyse können beim Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 52698, des Autors und des Zeitschriftenzitantes angefordert werden.

Die Kristallstruktur beweist eine Z-Konfiguration für die Substituenten am Brückenkopfatom C(5) und dem C(6)-Atom in **4a**, d. h. der Phenylrest und das H-Atom sind trans-ständig. Aus Abb. 2 folgt eine Winkelung der beiden Ringsysteme zueinander mit  $C(4)/C(5)/C(6) = 87.8^\circ$  und  $C(2)/N(1)/C(7) = 94.1^\circ$ . Das C(3)-Atom knickt aus der  $N(1)/C(2)/C(4)/C(5)$ -Ebene mit  $105.1^\circ C(3)/C(4)/C(5)$  bzw.  $101.0^\circ C(3)/C(2)/N(1)$  ab, die Vinylaminoseitenkette ist Z-konfiguriert mit einer Wasserstoffbrückenbindung (1.94 Å) zwischen NH und dem Carbonyl-O-Atom.



Durch Reaktion des *Dane*-Salzes **3** mit Phenyldichlorophosphat entsteht zunächst ein gemischtes Anhydrid, an das sich das Cycloimin unter Abspaltung von  $C_6H_5PO_2Cl^-$  addiert. Nach Ausbildung der N-C=O-Bindung cyclisiert das Intermediat basenkatalysiert zwischen dem Brückenkopfatom und C-6 bzw. C-7 zum isolierten  $\beta$ -Lactam-Derivat **4a/b** bzw. **5**.

Versuche, die Aminoschutzgruppe von **5** durch p-Toluolsulfonsäure/Aceton<sup>14</sup>) oder 2N HCl/Aceton<sup>10</sup>) abzuspalten, blieben erfolglos. Erst bei Anwendung von konz. HCl/EtOH wird das 7-Amino-carbacepham **7** zu 78 % erhalten.

**7** zeigt im IR-Spektrum das typische Bandenpaar primärer Amine bei 3390 und 3320  $cm^{-1}$ , sowie die  $\beta$ -Lactam-Carbonylschwingung bei 1745  $cm^{-1}$ . Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum weist alle Signale des intakten  $\beta$ -Lactam-Bicyclus aus: Zwei Singulets der diastereotopen Methylgruppen bei 0.96 und 1.25 ppm, ein Multiplett der Protonen an C-3 und C-4 von 1.07–1.87 ppm, zwei Multipletts der diastereotopen Protonen an C-2 bei 3.10–3.63 und 3.93–4.33 ppm, ein Singulett von H-7 bei 4.46 ppm und ein Singulett der Phenylprotonen bei 7.45 ppm. Das Signal der Aminogruppe liegt, wie die Integration und der H/D-Austausch beweisen, unter dem Multiplett der C-3, C-4-Protonen.

Nach Diazotierung und Bromierung von **7** läßt sich ein monobromiertes Produkt **8** in mäßiger Ausbeute (12 %) isolieren. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum wird die Monosubstitution am Signal des H-7 von **8** bei 5.43 ppm (s) deutlich. Beim EI-induzierten Zerfall (70 eV) bildet das Ion  $m/z = 228$  den basepeak, das durch Abspaltung eines Bromradikals aus dem wenig intensiven Molekülion ( $m/z = 307 \approx 1\%$ ) entsteht.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß neben fixierten Cycloimininen auch tautomeriefähige Derivate mit dem *Dane*-Salz zu Carbapenam- bzw. Carbacephamen reagieren, während bei Verwendung von Ketenen neben Cycloaddukten acylierte 2-Pyrroline und  $\omega$ -Acylaminoketone isoliert werden<sup>15</sup>).

Über weitere Untersuchungen zur Darstellung von Carbapenam- und -cephamen werden wir gesondert berichten.

Dem Fonds der Chemischen Industrie gilt unser Dank für die Förderung unserer Arbeiten. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die großzügige Bewilligung einer Sachbeihilfe (Da 175/1-1).

## Experimenteller Teil

Allg. Angaben s.<sup>16</sup>).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 3-N-(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-amino-azetidinonen

Zu einer Suspension von 2.12 g (10 mmol) N-(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-glycin-K-Salz in 25 ml absol.  $CH_2Cl_2$  gibt man 4.2 ml (30 mmol)  $NEt_3$  und 10 mmol Cycloimin **1a**, **1b** bzw. **2**. Nachdem man auf 0 °C gekühlt hat, tropft man langsam eine Lösung von 2.10 g (10 mmol) Phenyldichlorophosphat in 25 ml absol.  $CH_2Cl_2$  zu, rührt noch 1 h bei dieser Temp. und läßt über Nacht auf RT erwärmen. Das Reaktionsge-

misch wird mit 2N HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und H<sub>2</sub>O gewaschen, die org. Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und so aufgearbeitet.

*Z-6-N-(Z-1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-amino-1-aza-5-phenyl-bicyclo[3,2,0]heptan-7-on (4a)*

SC: Essigsäureethylester, Ausb. 32 %, Schmp. 93–95 °C (Petrolether) gelbliche Nadeln. – C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (300.4) Ber. C 67.98 H 6.71 N 9.33 Gef. C 67.71 H 6.72 N 9.39. – IR: 3240 (N–H), 1750, 1665 (C=O), 1610 (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): 1.88 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 1.88–2.49 (m; 4H, C–3, C–4), 2.95–3.25 (m; 1H, C–2), 3.41 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.58–3.92 (m; 1H, C–2), 4.34 (s; 1H, =CH), 4.66 (d, J = 9.9; 1H, C–6), 7.20–7.45 (m; 5H, arom.), 8.17 (d, J = 9.9; 1H, NH). – <sup>13</sup>C-NMR (22.64 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 19.69 (q, CH<sub>3</sub>), 29.13, 36.66 (C–3, C–4), 45.48 (t, C–2), 49.87 (q, OCH<sub>3</sub>), 68.04 (d, C–6), 72.50 (s, C–5), 85.77 (d, CH=), 126.33 (2C, C-arom.), 127.88 (2C, C-arom.), 128.67, 137.75 (C-arom.), 158.53 (s, C=C), 169.46 (s, C=O), 173.53 (s, C=O). – MS: m/z = 300 (2 %, M<sup>+</sup>), 198 (2 %), 185 (4 %), 146 (51 %, C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sup>+</sup>), 145 (66 %, C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sup>+</sup>), 144 (30 %, C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sup>+</sup>), 117 (100 %, C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sup>+</sup>), 104 (22 %, PhCNH<sup>+</sup>), 77 (33 %, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>).

*6-N-(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-amino-1-aza-4,4-dimethyl-5-phenylbicyclo[3,2,0]heptan-7-on (4b)*

SC: Et<sub>2</sub>O: Diisopropylether = 4:1, Ausb. 25 %, Schmp. 105 °C. – C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (328.4) Ber. C 69.5 H 7.37 N 8.5 Gef. C 69.3 H 7.31 N 8.6. – IR: 3260 (N–H), 1755, 1670 (C=O), 1620 (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): 0.83 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–4), 1.23 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–4), 1.60–2.15 (m; 2H, C–3), 1.92 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.05–3.45 (m; 1H, C–2), 3.40 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50–3.92 (m; 1H, C–2), 4.42 (s; 1H, =CH), 4.87 (d, J = 10.5; 1H, C–6), 6.91–7.38 (m; 5H; arom.), 8.06 (d; J = 10.5; 1H, NH). – MS: m/z = 328 (2 %, M<sup>+</sup>), 174 (23 %, C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sup>+</sup>), 173 (77 %, C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sup>+</sup>), 158 (15 %, 173 – CH<sub>3</sub>), \*144.30, 155 (3 %), 117 (78 %, 173 – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>), 104 (42 %, PhCNH<sup>+</sup>), 77 (21 %, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>), 70 (100 %, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub><sup>+</sup>).

*7-N-(1-Methyl-2-methoxycarbonyl-vinyl)-amino-1-aza-5,5-dimethyl-6-phenylbicyclo[4,2,0]octan-8-on (5)*

SC: Essigsäureethylester, Ausb. 74 %, Schmp. 148–149 °C (MeOH), farblose Rhomben. – C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (342.4) Ber. C 70.15 H 7.65 N 8.18 Gef. C 70.15 H 7.11 N 8.19. – IR: 3235, 3190 (N–H), 1755, 1660 (C=O), 1625 (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz): 0.90 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–5), 1.25 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–5), 1.30–1.98 (m; 4H, C–3, C–4), 1.94 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.20–3.52 (m; 1H, C–2), 3.42 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.07 (d vom d, <sup>2</sup>J = 13.5, <sup>3</sup>J = 7.0; 1H, C–2), 4.47 (s; 1H, =CH), 4.98 (d, J = 10.8; 1H, C–7), 7.02–7.37 (m; 5H, arom.), 7.97 (d, J = 10.8; 1H, NH). – MS: 342 (6 %, M<sup>+</sup>), 188 (100 %, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sup>+</sup>), 173 (4 %).

*7-Amino-1-aza-5,5-dimethyl-6-phenylbicyclo[4,2,0]octan-8-on (7)*

1.00 g (3 mmol) **5** werden in 20 ml EtOH suspendiert, mit 10 ml konz. HCl versetzt und 6 h gerührt. Die klare Lösung wird mit NaHCO<sub>3</sub> auf pH 7 gebracht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erschöpfend extrahiert. Nach Trocknen der org. Phase über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgezogen und das Amin durch Umkristallisation in Petrolether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rein erhalten. Ausb. 78 %, Schmp. 129–132 °C (Petrolether/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O (244.3) Ber. C 73.74 H 8.25 N 11.47 Gef. C 73.46 H 8.16 N 11.37. – IR: 3390, 3320

(N–H), 1745 (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR: 0.96 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–5), 1.25 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–5), 1.07–1.87 (m; 6H, C–3, C–4, NH<sub>2</sub>), 3.10–3.63 (m; 1H, C–2), 3.93–4.33 (m; 1H, C–2), 4.46 (s; 1H, C–7), 7.45 (s; 5H, arom.). – MS: m/z = 244 (4 %, M<sup>+</sup>), 188 (100 %, M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>N–C=C=O), 183 (13 %, 188 – CH<sub>3</sub>), 160 (40 %, 188 – C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>), 104 (39 %, PhCNH<sup>+</sup>).

*Darstellung von 1-Aza-7-brom-5,5-dimethyl-6-phenylbicyclo[4,2,0]octan-8-on (8)*

Man kühlt 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf 5 °C und versetzt mit 0.63 ml (12.3 mmol) Brom, 0.56 g (8.2 mmol) NaNO<sub>2</sub> und 1 ml 2.5N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Zu dieser Lösung 4° und 10 °C gehalten wird und rührt dann 30 min bei 0 °C. Nun wird 1M Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung bis zum Verschwinden der Brom-Farbe zugetropft, wobei Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung bis zum verschwinden der Brom-Farbe zugetropft, wobei die Temp. 15 °C nicht übersteigen soll und anschließend trennt man die org. Phase ab. Die wäßrige Phase wird zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten org. Phasen werden zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein gelbes Öl, das durch SC (Et<sub>2</sub>O) gereinigt wird. Ausb. 12 %, Schmp. 103–108 °C (PE/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). – C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>BrNO (308.23). MS (HR): Ber. 306.04944 (M–H)<sup>+</sup> Gef. 306.04959. – IR: 1760 (C=O). – <sup>1</sup>H-NMR: 0.97 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–5), 1.29 (s; 3H, CH<sub>3</sub> an C–5), 1.20–1.98 (m; 4H, C–3, C–4), 3.17–3.68 (m; 1H, C–2), 4.27 (d vom d, <sup>2</sup>J = 13.5, <sup>3</sup>J = 7.0; 1H, C–2), 5.40 (s; 1H, C–7), 7.60 (s; 5H, arom.). – MS: m/z = 307 (1 %, M<sup>+</sup>), 306 (2 %, M<sup>+</sup> – H), 292 (1 %, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>), 228 (100 %, M<sup>+</sup> – Br).

## Literatur

- 1 C. M. Cimarusti, J. Med. Chem. 27, 247 (1984).
- 2 A. K. Mukerjee und R. C. Srivastava, Synthesis 1973, 327.
- 3 M. Mori, K. Chiba, M. Okita, I. Kayo und Y. Ban, Tetrahedron 41, 375 (1985).
- 4 G. Simig, G. Doleschall und G. Hornyak, Tetrahedron 41, 479 (1985).
- 5 K. Chiba, M. Mori und Y. Ban, Tetrahedron 41, 387 (1985).
- 6 T. Kametani, Heterocycles 17, 463 (1982).
- 7 J. E. Baldwin (Guest Editor): Recent Aspects of the Chemistry of β-Lactams, Tetrahedron 39, 2445 (1983).
- 8 J. C. Sheehan und E. J. Corey, Org. React. 9, 388 (1957).
- 9 F. Moll und H. J. Wieland, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 136 (1974).
- 10 E. Dane, F. Drees, P. Konrad und T. Dockner, Angew. Chem. 74, 873 (1962); E. Dane und T. Dockner, ibid. 76, 342 (1964); E. Dane und T. Dockner, Chem. Ber. 98, 789 (1965).
- 11 J. L. Luche und H. B. Kagan, Tetrahedron 24, 1275 (1968).
- 12 Th. Burgemeister, G. Dannhardt und M. Mach-Bindl, Arch. Pharm. (Weinheim) im Druck.
- 13 J. K. M. Sanders und J. D. Merish in Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Bd. 15, S. 361, Pergamon Press, Oxford 1982.
- 14 A. K. Bose, B. Ram, S. G. Amin, L. Mukkavilli, J. E. Vincent und M. S. Manhas, Synthesis 1979, 543.
- 15 T. Burgemeister, G. Dannhardt, M. Mach-Bindl und H. Nöth, Chemiker-Ztg. im Druck.
- 16 G. Dannhardt, A. Grobe und R. Obergrusberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 582 (1987).

[Ph 414]