

Neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der β -Lactam-Antibiotica

Von Walter Dürckheimer*, Jürgen Blumbach, Rudolf Lattrell und
Karl Heinz Scheunemann

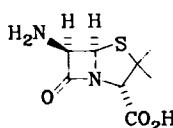
Professor Rolf Sammet zum 65. Geburtstag gewidmet

Vor mehr als 50 Jahren begann mit der Entdeckung von Penicillin G die Ära der β -Lactam-Antibiotica, die bis heute die wichtigste Wirkstoffklasse gegen bakterielle Infektionskrankheiten bilden. Die Weiterentwicklung durch Isolierung und Strukturaufklärung natürlicher Verbindungen und durch deren systematische chemische Abwandlung ist ein eindrucksvolles Beispiel dafür, welchen Beitrag die Chemie zum Fortschritt der medikamentösen Therapie zu leisten vermag. Der komplizierte Zusammenhang zwischen Struktur und Wirksamkeit erfordert auch heute noch ein weitgehend empirisches Vorgehen. Die minimale strukturelle Einheit für die Wirksamkeit mußte im Laufe der Jahrzehnte mehrfach revidiert werden. Nicht nur der aktivierte β -Lactamring mit einer aciden Gruppe, sondern auch Natur und räumliche Anordnung der übrigen Substituenten und Ringe beeinflussen entscheidend die Wirkungsstärke, Wirkungsbreite, Pharmakokinetik und Verträglichkeit. Zu den klassischen Präparategruppen, die durch Partialsynthese aus 6-Aminopenicillansäure und 7-Aminocephalosporansäure gewonnen werden, gesellen sich zunehmend totalsynthetisch hergestellte mono- und bicyclische Verbindungen aus der Reihe der Monobactame, Peneme, Carabapeneme sowie 1-Oxa- und 1-Carbacepheme.

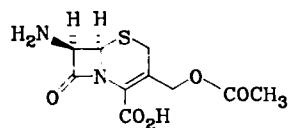
1. Einleitung

Die vorliegende Übersicht versucht, Chemie und biologische Wirksamkeit solcher β -Lactam-Antibiotica zusammenzufassen, die in den letzten zehn Jahren in der Klinik Bedeutung erlangt haben oder die sich in klinischer Prüfung befinden. Daneben werden auch Wirkstrukturen vorgestellt, die für zukünftige Entwicklungen richtungsweisend sein könnten. Wirkstoffkombinationen und Prodrug-Formen bleiben weitgehend unberücksichtigt, obwohl zweifellos auch mit ihnen gewisse Fortschritte in der Therapie erzielbar sind. Über das sehr umfangreiche Gebiet der β -Lactam-Antibiotica gibt es ausführliche Monographien und Übersichten, welche die Chemie, antibakterielle Wirksamkeit, Biosynthese und Mikrobiologie sowie den Wirkungsmechanismus betreffen^[1-26].

Die Entwicklung des Antibiotica-Gebietes ist dadurch gekennzeichnet, daß sich die klinisch bedeutenden Verbindungen trotz Entdeckung und Strukturaufklärung tausender neuer Antibiotica von nur wenigen Grundstrukturen ableiten. Penicillin G hat seine von Anfang an dominierende Rolle an die Gruppe strukturverwandter β -Lactame weitergegeben, die heute circa 60% des Antibiotica-Marktes ausmachen und sich durch hohe antibakterielle Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und therapeutische Sicherheit auszeichnen.



6-APS



7-ACS

Die Weiterentwicklung der β -Lactam-Antibiotica wurde durch die leichte technische Zugänglichkeit der Stammverbindungen der Penicilline und Cephalosporine – 6-Aminopenicillansäure (6-APS) bzw. 7-Aminocephalosporansäure (7-ACS) – sehr gefördert. Zahlreiche partialsynthetische Derivate wurden hergestellt und getestet. Die Trefferquote an Präparaten, die in der Klinik neue Maßstäbe gesetzt haben, war relativ gering. Ein wesentlicher Grund dafür liegt im komplizierten Wirkungsmechanismus. Die Zusammenhänge zwischen Struktur und biologischer Wirkung sind schwer quantifizierbar und ermöglichen kein „rational design“. Wesentliche Fortschritte gehen auf Zufallsbeobachtungen oder auf Erkenntnisse zurück, die uns die Natur bei der Aufklärung neuer Antibiotica-Strukturen zuspielt. So gab ein zufällig hergestelltes Acylierungsprodukt von 7-ACS den Anstoß zur Synthese der hochwirksamen Gruppe der Aminothiazolycephalosporine. Die intensive Bearbeitung von Carbapenemen und monocyklischen β -Lactamen begann Mitte der siebziger Jahre mit der Isolierung von Thienamycin-Derivaten und Monolactamen aus Bakterien.

Das biologisch wirksame Prinzip aller β -Lactam-Antibiotica ist der β -Lactamring, dessen Reaktivität und Selektivität gegenüber biologischen Substraten durch Substituenten oder anellierte Ringe entscheidend beeinflußt werden kann^[21]. Die antibakteriellen Eigenschaften basieren auf der Fähigkeit, unter Aufspaltung des β -Lactamrings selektiv Enzyme zu hemmen, die für den Aufbau des Stützgerüstes der Bakterienzellwand, des Peptidoglykans, essentiell sind.

In den letzten Jahren gelang es, den Wirkungsmechanismus β -lactambindender Enzyme, die als PBPs („penicillin binding proteins“) bezeichnet werden, besser zu verstehen. Es sind Transpeptidasen, die im allgemeinen an Membranen gebunden sind^[22]. Einige Streptomyces scheiden wasserlösliche D-Alanyl-D-alanin-Peptidasen während des

[*] Dr. W. Dürckheimer, Dr. J. Blumbach, Dr. R. Lattrell,
Dr. K. H. Scheunemann
Hoechst Aktiengesellschaft, Pharma-Synthese
Postfach 800320, D-6230 Frankfurt am Main 80

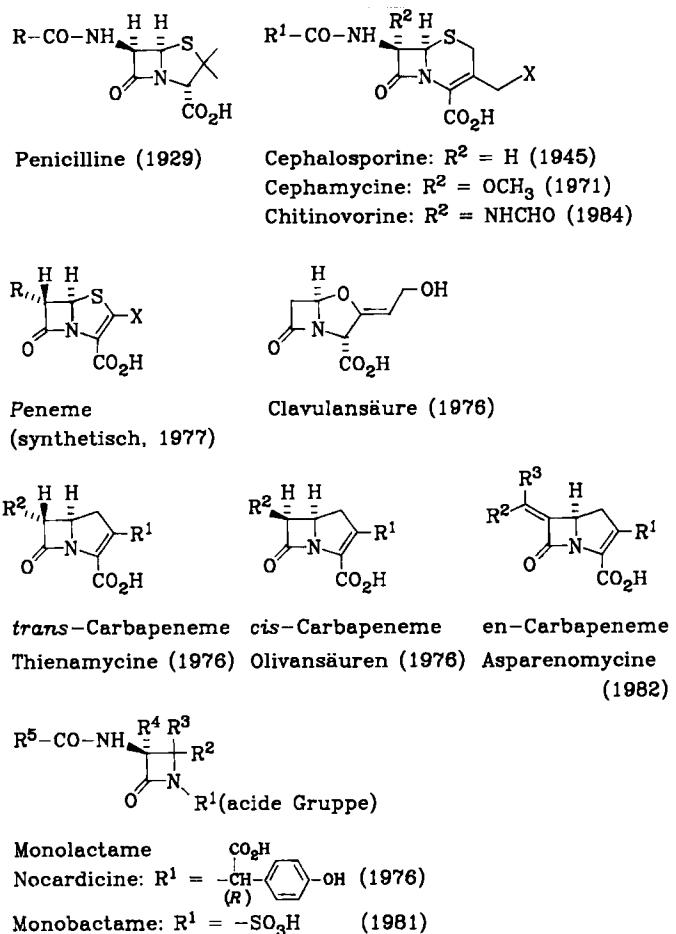


Abb. 1. Grundstrukturen wichtiger Klassen von β -Lactam-Antibiotica (in Klammern Entdeckungsjahr der ersten Verbindung dieses Typs).

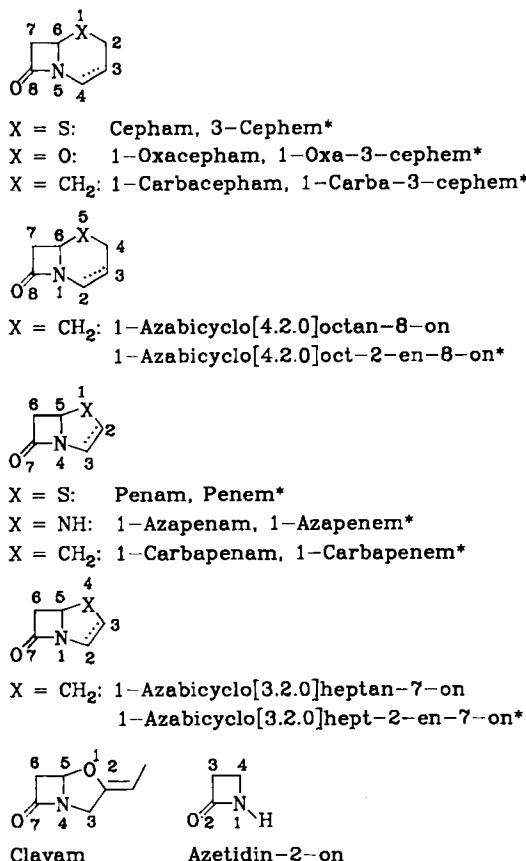


Abb. 2. Nomenklatur und Numerierung von β -Lactam-Gerüsten. Namen, denen ein Sternchen folgt, gelten für Verbindungen mit der markierten Doppelbindung im sechs- oder fünfgliedrigen Ring.

Wachstums aus. Mehrere Autoren haben solche Enzyme als Modelle für membrangebundene Systeme herangezogen und die Bindungskinetik mit β -Lactam-Antibiotica und β -Lactamase-Inhibitoren untersucht. Aus diesen kinetischen Daten läßt sich ableiten, daß β -Lactame im ersten Schritt reversibel an die Zielenzyme gebunden werden. Der folgende irreversible Acylierungsschritt ist von der Natur der Substituenten am β -Lactam abhängig, die durch zusätzliche Bindungsstellen am Enzym stark induzierend wirken können. Kürzlich gelang es, die dreidimensionale Struktur einer D-D-Carboxypeptidase/Transpeptidase aus *Streptococcus R. 61* mit einer Auflösung von 2.8 Å aufzuklären und auch die spezifische Bindungsstelle für β -Lactam-Antibiotica zu lokalisieren^[23].

In Mikroorganismen sind die Wechselwirkungen mit den β -Lactam-Antibiotica kompliziert und variieren von Spezies zu Spezies. Bei gramnegativen Bakterien, deren Zellwand aus mehreren Schichten aufgebaut ist, wird dadurch häufig ein Eindringen von Wirkstoffen in die Zelle verhindert. Erschwerend kommt hinzu, daß spezifische Enzyme (β -Lactamasen) die β -Lactam-Antibiotica spalten, bevor die Zielenzyme erreicht werden^[17, 24, 25]. Um antibakteriell zu wirken, müssen β -Lactame folgende Grundeigenschaften haben:

- gute Permeation durch die äußeren Schichten der Zellwand;
- hohe Stabilität gegenüber desaktivierenden Enzymen, besonders β -Lactamasen;
- hohe Affinität zu den für das Bakterienzellwachstum essentiellen Zielenzymen (PBPs).

Das Zusammenspiel dieser Eigenschaften, die sich heute durch spezielle Versuchsanordnungen einzeln abschätzen lassen, bestimmt die antibakterielle Wirksamkeit. Ein Beurteilungskriterium für die Wirkungsstärke sind minimale Hemmkonzentration (MHK) und minimale baktericide Konzentration (MBK). Diese Parameter werden *in vitro* bestimmt.

Für die Wirksamkeit im Menschen sind die Pharmakokinetik und Verträglichkeit der Antibiotica von ausschlaggebender Bedeutung^[26].

Klinisch-pharmakologische Parameter für die Beurteilung und optimale Dosierung sind Art der Applikation (enteral oder parenteral), Verteilung bis zum Ort der Infektion, Serum- und Gewebekonzentration, Serumbindung, Halbwertszeit der Eliminierung aus dem Serum, Biotransformation (Metabolismus) und Ausscheidung sowie Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen.

In Abbildung 1 sind die Grundstrukturen wichtiger β -Lactam-Antibiotica zusammengestellt. Nomenklatur und Numerierung erläutert Abbildung 2. Alternativ zur systematischen Nomenklatur verwendet man häufig die dort aufgeführten Kurzbezeichnungen für das β -Lactamgerüst.

2. Penicilline und Cephalosporine

2.1. Struktur und Wirkung

Die β -Lactamforschung erzielte im letzten Jahrzehnt größere Fortschritte. Die antibakterielle Aktivität konnte

wesentlich verbessert und das Wirkungsspektrum beträchtlich erweitert werden, so daß Erreger, die gegenüber älteren Antibiotica resistent sind, von den neuen Präparaten gehemmt werden. Außerdem wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften verbessert und die Nebenwirkungen verringert. Hauptträger dieser Entwicklung waren die halbsynthetischen Penicilline und Cephalosporine. Zehntausende solcher Derivate wurden hergestellt, vorwiegend durch Reacylierung der Aminogruppe in 6-APS und 7-ACS und bei den Cephalosporinen zusätzlich durch nucleophilen Austausch der 3'-Acetoxygruppe. Die 6 β - bzw. 7 β -Acylamido-Seitenkette^[*] hat zentrale Bedeutung für die antibakterielle Wirksamkeit, wobei Natur und räumliche Orientierung der Substituenten eine Rolle spielen. Aromatisch und heteroaromatisch substituierte Essigsäurereste mit polaren Substituenten, z. B. Hydroxy, Carboxy, Sulfo, Ureido, erwiesen sich als besonders vorteilhaft. In Cephalosporinen sind die Substituenten in 3-Stellung weitgehend variierbar; sie beeinflussen antibakterielle Aktivität, Metabolismus, Pharmakokinetik und Verträglichkeit.

Über Klassifizierung und biologische Wirksamkeit der parenteral und oral anwendbaren Penicilline und Cephalosporine liegen mehrere Übersichten vor^[1-3], die den Stand bis etwa 1981 wiedergeben. Die Neuentwicklungen bei den Penicillinen halten sich seit dieser Zeit in Grenzen. Bei den parenteral anwendbaren Cephalosporinen und bei den „nichtklassischen“ β -Lactamen hat eine dynamische Weiterentwicklung stattgefunden.

2.1.1. Penicilline

Eine erfolgreiche Weiterentwicklung auf dem Penicillin-gebiet war die Strukturvariation des ersten Breitband- β -Lactam-Antibioticums Ampicillin 1, das nach wie vor das wichtigste oral anwendbare Standardpräparat ist. Verbesserungen hinsichtlich der Resorption und eines rascheren baktericiden Effekts brachte die *p*-Hydroxylierung zum Amoxicillin 2 (siehe Tabelle 1). Ampicillin und Amoxicillin sind unwirksam gegenüber β -lactamasebildenden Keimen. Erfolgreich war deshalb eine Kombination mit β -Lactamase-Inhibitoren^[18], z. B. Clavulansäure 8 und Sulbactam 9, die selbst nur geringe antibiotische Wirksamkeit zeigen, aber durch Hemmung der β -lactamspaltenden Enzyme die Wirksamkeit dieser Antibiotika verbessern.

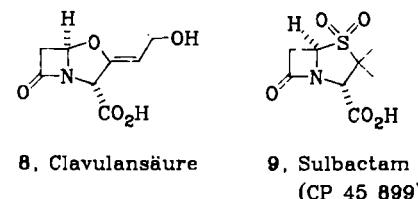
Eine erhebliche Ausweitung des antibakteriellen Spektrums auf viele Bakteriengattungen, sofern sie keine stark β -lactamasebildenden Keime sind, brachten die Acylieungsprodukte von Ampicillin und Amoxicillin. Aus der Bayer-Forschung kamen die parenteral anwendbaren Ureidopenicilline Azlocillin 3 und Mezlocillin 4, die grampositive Kokken, Enterobacterien, Bacteroides, Haemophilus und besonders Pseudomonaden erfassen. Piperacillin 5 (Toyama/Pfizer) wirkt gegen Pseudomonaden ähnlich wie Azlocillin; das Wirkungsspektrum ist sehr breit und schließt auch das von Mezlocillin ein, dessen Hauptaktivität bei Enterobacterien und bei Klebsiellen liegt.

[*] β und α kennzeichnen die räumliche Anordnung der Substituenten („nach oben“ bzw. „nach unten“) in Penicillinen und Cephalosporinen, wenn die Gerüste wie hier gezeichnet sind (N unten, S oben rechts).

Tabelle 1. Penicilline. Unter der wissenschaftlichen Kurzbezeichnung ist das Entdeckungsjahr angegeben.

Nr.	R ¹	R ²	Wiss. Kurzbezeichnung
1		H	Ampicillin (1962)
2		H	Amoxicillin (1971)
3		H	Azlocillin (1974)
4		H	Mezlocillin (1974)
5		H	Piperacillin (1977)
6		OCH ₃	Temocillin (1982)
7		NHCHO	BRL 36650 (1984)

Zur Lösung des Resistenzproblems von Penicillinen gegenüber gramnegativen Organismen, die zahlreiche β -Lactamasen bilden, gibt es neue Ansätze durch Einführung einer Methoxygruppe in 6-Stellung des Ringgerüstes, charakteristisch für Cephamycine (vgl. Abb. 1). Temocillin 6 (6-Methoxyticarcillin) wirkt gegen β -lactamasebildende Enterobacterien, ist allerdings gegen grampositive Bakterien und Pseudomonaden wirkungslos.



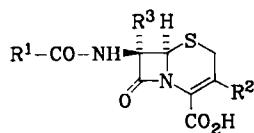
Eine breitangelegte Untersuchung von 6 α -substituierten Penicillinen wurde bei Beecham durchgeführt. Das in dieser Reihe wirksamste Präparat BRL 36650 7^[27] enthält eine 6 α -Formylaminogruppe. Es ist stabil gegen plasmid-

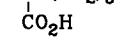
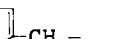
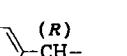
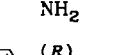
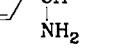
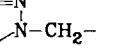
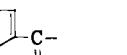
codierte und chromosomal codierte β -Lactamasen und im Wirkungsspektrum mit den Cephalosporinen der dritten Generation vergleichbar. 7-(Formylamino)cephalosporine wurden kürzlich als natürliche Fermentationsprodukte von *Flavobacterium sp.* bei Squibb^[28a] und bei Shionogi isoliert und von der letztgenannten Gruppe als Chitinovorine bezeichnet^[28b,c].

2.1.2. Cephalosporine

Die Entwicklung der Cephalosporine begann 1945 mit der Isolierung von Cephalosporin C 10 aus einem *Cephalosporium-acremonium*-Stamm durch Brotzu und der Strukturaufklärung durch Newton und Abraham (1953). Cephalosporin C bedurfte wesentlicher Verbesserungen des antibakteriellen Spektrums, wobei man auf die großen Erfahrungen der Penicillinchemie zurückgreifen konnte. Eine wichtige Strukturvariante wurde in Cephamycinen gefunden (1971); dies sind 7α -Methoxycephalosporine mit hervorragender Stabilität gegen β -Lactamasen. Die wertvollste Eigenschaft des ersten semisynthetischen Cephalosporins, Cefalotin 11, war die hohe Wirksamkeit gegen penicillinresistente Staphylokokken. Die Weiterentwicklung brachte oral wirksame Präparate (Tabelle 2), z.B. Cefalexin 12 oder Cefaclor 13. Trotzdem reichte die Wirksamkeit dieser Produkte der ersten Generation gegen gramnegative Problemkeime wie Proteus, Klebsiellen, Shigellen, Serratia, Bacteroides, Haemophilus und Pseudomonaden nicht aus.

Tabelle 2. Cephalosporine der ersten und zweiten Generation. Unter der wissenschaftlichen Kurzbezeichnung ist das Entdeckungsjahr angegeben.



Nr.	R ¹	R ²	R ³	Wiss. Kurzbezeichnung
10	(R) 	-CH ₂ -O-COCH ₃	H	Cephalosporin C (1945)
11		-CH ₂ -O-COCH ₃	H	Cefalotin (1962)
12	(R) 	-CH ₃	H	Cefalexin (1967)
13		-Cl	H	Cefaclor (1974)
14		-CH ₂ -S-C(=S)-C1=NN=C1CH ₃	H	Cefazolin (1970)
15		-CH ₂ -O-COCONH ₂	H	Cefuroxim (1975)
16		-CH ₂ -O-COCONH ₂	OCH ₃	Cefoxitin (1972)

Hauptursache waren aggressive β -Lactamasen in diesen Keimen und die unzureichende Penetration zu den Zielenzymen. Die zweite Generation umfaßt eine Anzahl von parenteral wirksamen Cephalosporinen, die aufgrund weitgehender β -Lactamase-Stabilität auch gegen gramnegative Bakterien gut wirken. Dazu gehören z. B. Cefazolin 14, Cefuroxim 15 und Cefoxitin 16, die heute eine große Rolle in der Klinik spielen.

2.1.3. Aminothiazol-cephalosporine: Cefotaxim

Ausführlicher wird hier auf die jüngste Generation von Cephalosporinen eingegangen, die seit wenigen Jahren Eingang in die Klinik gefunden haben. Erstes Beispiel war Cefotaxim 17. Dieses Antibioticum wurde 1975 von Heymès et al.^[29] während eines von Hoechst und Roussel/Uclaf gemeinsam durchgeföhrten Forschungsprogramms entdeckt. Nachdem man bereits zahlreiche Carbonsäuren mit 7-ACS verknüpft hatte, war es sehr überraschend, daß dessen Acylierung mit der einfach zugänglichen 2-Aminothiazol-4-yl-essigsäure eine hochwirksame Schlüsselverbindung lieferte. Sie mußte noch modifiziert werden, weil die β -Lactamase-Stabilität nicht völlig befriedigte. Den entscheidenden Schritt zur Überwindung dieser Hürde brachte die Einföhrung einer *syn*-Methoxyimino-Gruppe an C-2 der 7-Seitenkette. Die *syn*-Konfiguration ist essentiell.

Es sei erwähnt, daß die Firma Takeda (Japan) unabhängig das *anti*-Methoxyimino-Isomer sowie die daraus durch Reduktion entstehende Aminoverbindung synthetisiert hat. Beide Präparate haben nur geringe antibiotische Wirksamkeit. Mit Cefotaxim ist es gelungen, die Wirkintensität und Wirkungsbreite der parenteral anwendbaren Cephalosporine entscheidend zu verbessern. Während es gegen grampositive Keime ähnlich wirksam wie die älteren Cephalosporine (Tabelle 2) ist, wird bei vielen gramnegativen Keimen eine Verbesserung um den Faktor 10–100 erreicht. Die *Serratia*-Gruppe, Indolpositive *Proteus*- sowie viele andere multipel resistente *E.-coli*-, *Proteus*-, *Klebsiella*- und *Enterobacter*-Stämme werden erfaßt. Cefotaxim war das erste Cephalosporin mit klinisch relevanter Wirksamkeit gegenüber Bakterien der *Pseudomonas*-Gruppe^[30].

2.1.4. Cefotaxim-Nachfolgepräparate

Die überraschend guten antibiotischen Eigenschaften von Cefotaxim lösten eine Lawine von Untersuchungen über die weitere Modifizierung dieses Moleküls aus. Alle Positionen im Cefotaximmolekül, die chemisch abwandelbar sind, wurden vielfältig variiert (Abb. 3). Es ist gelungen, die 2-Aminothiazol-4-yl-acetyl-Seitenkette auch mit anderen β -Lactam-Stammverbindungen erfolgreich zu kombinieren, z.B. mit dem 1-Carba- und 1-Oxacephem-Gerüst^[12,32] sowie mit Monolactamsulfonsäuren (vgl. Abschnitt 6).

Unter tausenden von Derivaten hat man eine Reihe von Nachfolgepräparaten ausgewählt, von denen einige bereits im Handel oder in klinischer Prüfung sind. Die Tabellen 3 und 4 enthalten wichtige neuere Aminothiazol-cephalosporine.

Modifikationen in 3-Stellung und im Oximteil: Die Präparate 18–25 in Tabelle 3 unterscheiden sich von Cefotaxim

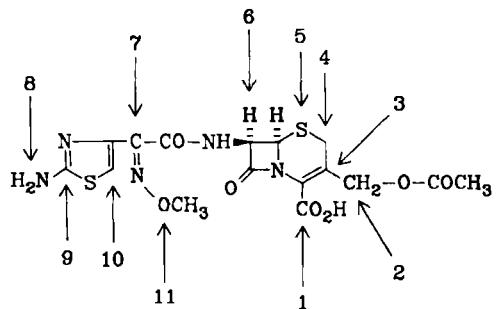


Abb. 3. Strukturabwandlung von Cefotaxim 17. Die numerierten Pfeile verweisen auf die elf Angriffsstellen.

17 in der 3-Stellung; bei **25** ist außerdem die Oximgruppe verändert. Die 1-Methyltetrazol-5-yl-thiomethyl-Gruppe von Cefmenoxim **18** findet man auch in anderen Cephalosporinen, z. B. Cefoperazon **35**, Cefotetan **40** oder Lata-

Tabelle 3. Aminothiazol-cephalosporine.

Nr.	R	Wiss. Kurzbezeichnung	Lit.
17	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{COCH}_3$	Cefotaxim (HR 756)	[29, 30, 31, 41, 76, 78, 79, 80, 81]
18	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)=\text{N}$	Cefmenoxim (SCE-1365, A 50912)	[33]
19	-H	Ceftizoxim (FK 749, FR 13749)	[34, 42, 77, 96]
20	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	Ceftriaxon (RO 139904)	[35]
21	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	Cefodizim (HR 221)	[36]
22	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{S})-\text{N}$	L 105 (CL 251931)	[37]
23	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{N}=\text{N})-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$	Ceftiolen (RP 42980)	[38]
24	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)=\text{N}$	T 2525	[39]
25[a]	$-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cefotiam (SCE 963)	[40]

[a] Enthält $-\text{CH}_2-$ anstelle von $-\text{C}(=\text{N}-\text{OCH}_3)-$.

moxef (Schema 3); sie beeinflußt die antibakterielle Wirksamkeit besonders günstig. Neuere Untersuchungen ergaben, daß diese Gruppe als 1-Methyltetrazol-5-thiol in geringer Menge als Metabolit beim Menschen auftritt und eine Alkoholunverträglichkeit (Antabuseffekt) und Blutgehrinnungsstörungen auslösen kann. Letztere sind durch Vitamin-K-Gabe weitgehend vermeidbar. Die über Schwefel gebundenen 3'-Substituenten verändern das antibakterielle Spektrum (im Vergleich zu Cefotaxim) nicht wesentlich, wirken sich aber auf Pharmakokinetik, β -Lactamase-Stabilität und Metabolismus aus. Cefotaxim wird beim Menschen zu ca. 20% enzymatisch zu 3'-Desacetylcefotaxim **17**, $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$, gespalten^[41]. Ceftriaxon **20**^[35] und Cefodizim **21**^[36], die eine zusätzliche acide Funktion enthalten, zeichnen sich durch hohe Eiweißbindung und eine lange Serumeliminationszeit (8 bzw. 3 h) aus.

Polare Aminothiazol-cephalosporine faßt Tabelle 4 zusammen. Den günstigen Einfluß einer 3'-Pyridiniumgruppe in Cephalosporinen auf die antibakterielle Wirksamkeit kennt man bereits von den älteren Präparaten Cephaloridin **32**^[49] und Cefsulodin **33**^[50]. Letzteres ist durch die zusätzliche Sulfogruppe stark polar, penetriert leicht durch die Zellwand von Pseudomonaden und hat speziell gegen diese Keimgruppe sehr gute Hemmwerte, ist aber gegen grampositive Erreger fast unwirksam. Die Substitution von Aminothiazol-cephalosporinen mit einem Pyridiniumrest führt zunächst zur Entwicklung von Cefazidim **26**^[43], das ebenfalls sehr gute Hemmwerte gegen Pseudomonaden und viele andere gramnegative Erreger aufweist. Ein deutlicher Wirkungsabfall gegenüber Cefotaxim zeigt sich bei Staphylokokken und anderen grampositiven Erregern.

Die Kombination von neutraler Methoxyiminogruppe mit einem 3'-Cyclopentenopyridiniumrest führte zu Cespiron **27** mit einem sehr breiten antimikrobiellen Spektrum, das Isolate der Genera *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Staphylococcus* und *Enterococcus* bei sehr niedrigen Konzentrationen im Wachstum hemmt. Cespiron ist sehr stabil gegen Hydrolyse durch plasmidcodierte und chromosomal codierte β -Lactamasen^[44]. Ähnliche Keimspektren haben auch die Nachfolgepräparate **28**^[45], **29**^[46], **30**^[47] und **31**^[48]. Der Einbau einer Pyridiniumfunktion in die 7-Seitenkette wie in **34**^[51] bringt dagegen nicht die Steigerung der antibakteriellen Aktivität wie bei den 3'-Pyridiniumverbindungen.

Der Einfluß der Substitution im Oximteil wurde in den Reihen Cefotaxim **17**^[29, 31], Ceftizoxim **19**^[42] und Cespiron **27**^[44c, d] breit untersucht. Günstig sind niedere Alkylgruppen; die Einführung acider Gruppen steigert die Aktivität gegenüber Pseudomonaden. Cefotiam **25**, eine Verbindung ohne Oximgruppe, hat verminderte β -Lactamase-Stabilität^[40].

Ebenfalls eingehend untersucht wurde der Einfluß der Substitution im Pyridiniumteil in der Cespiron-Reihe^[44c, d, 47b]. Hohe Aktivität bewirken anellierte Ringe (Cyclopenteno- und Cyclohexenopyridin, Chinoline, Isochinoline, Thieno- und Furyopyridine).

Oxidation des Cephem-Ringschwefels: Cefotaxim wurde zum (*S*)- und (*R*)-Sulfoxid sowie zum Sulfon oxidiert^[52]. Das (*S*)-Sulfoxid (HR 109) ist aktiver als das (*R*)-Sulfoxid und zeichnet sich durch hohe β -Lactamase-Stabilität und gutes Penetrationsvermögen bei gramnegativen Keimen

Tabelle 4. „Polare“ Aminothiazol-cephalosporine.

Nr.	R ¹	R ²	Wiss. Kurzbezeichnung	Lit.
26	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}$	Ceftazidim (GR 20263)	[43]
27	$-\text{CH}_3$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}$	Cespirom (HR 810)	[44, 54, 92]
28	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}$	DN 9550	[45]
29	$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}$	GR 32620	[46]
30	$-\text{CH}_3$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{Naph}_2$		[47]
31	$-\text{CH}_3$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	BMY 28142	[48]
32	CH_2S_2	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}$		
33	$(R)-\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})\text{CO}-\text{NH}$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}$	Cephaloridin	[49]
34	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}$	Cefsulodin	[50]
		$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2-\text{N}=\text{N}-\text{CH}_3$	L 640876	[51]

aus; die Wirksamkeit bei Staphylokokken und Pseudomonaden ist jedoch eingeschränkt.

Modifikationen der 4-Carboxygruppe: Diese polare Gruppe ist essentiell für die antibiotische Wirksamkeit. Nur Ester, die spontan oder enzymatisch im Körper gespalten werden, interessieren wegen ihrer veränderten Pharmakokinetik als Prodrug-Formen^[53].

Modifikation in 7-Stellung: Die Einführung einer 7 α -Methoxygruppe (vgl. auch Cephamycine, Abb. 1) verbessert häufig die β -Lactamase-Stabilität und die Wirksamkeit gegenüber anaeroben Bakterien. In der Cefotaxim-^[31] und Cefpirom-Reihe^[54] verschlechtert sich die minimale Hemmkonzentration (MHK-Werte) bei Einführung dieser Gruppe.

Modifikation des Aminothiazolrings: Die Aminogruppe am Thiazol ist essentiell. Derivatisierung oder Entfernung

verringert die Aktivität. Chlor- oder Bromsubstitution an C-5 des Thiazolrings führt in der Cefotaxim-^[31] und Cefpirom-Reihe^[44d] ebenfalls zu potenteren Verbindungen, die jedoch keine Vorteile gegenüber Cefotaxim bzw. Cefpirom bringen. Beim Austausch von 2-Amino-1,3-thiazol durch andere Aminoheterocyclen, z. B. 5-Amino-1,2,4-thiadiazol, erhält man Verbindungen mit ähnlich guter Aktivität^[55]. 5-Amino-1,3,4-thiadiazole^[56], 2-Aminopyridine^[57], 4-Amino-1,3-pyrimidine^[58], 5-Amino-1,2,4-triazole^[59] und 2-Amino-1,3-oxazole^[60,61] sind deutlich geringer antibakteriell aktiv.

2.1.5. N-Acylierte Phenylglycin-cephalosporine

Cefoperazon **35** (Tabelle 5) ist ein parenteral anwendbares Cephalosporin-Derivat, das strukturelle Verwandtschaft mit dem Ureidopenicillin Piperacillin **5** aufweist. **35** ist ein Breitband-Cephalosporin mit guter Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden. Die β -Lactamase-Stabilität ist speziell gegen *E.-coli*-TEM- β -Lactamasen schwächer als die der Cephalosporine der dritten Generation^[62]. Bei Cefpiramid **36**, E-702 **37**, KIT-180 **38** und Cefpimizol **39** besticht die ausgezeichnete Wirksamkeit gegenüber Pseudomonaden, bedingt durch hohe Affinität zu PBP-3. Man beobachtet einen ausgeprägten Inoculum-Effekt bei diesen Verbindungen, d. h. eine Veränderung der MHK-Werte bei sehr hoher Bakterienzahl im Nährmedium.

Tabelle 5. N-Acylierte Phenylglycin-cephalosporine.

Nr.	X	R ¹	R ²	Wiss. Kurzbezeichnung	Lit.
35	HO	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}\text{N}^{\oplus}\text{CH}_3$	Cefoperazon (T-1551)	[62]
36	HO	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}\text{N}^{\oplus}\text{CH}_3$	Cefpiramid (SM-1652)	[63]
37	HO	$-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	E-702	[64]
38	HO	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_3\text{H}_5\text{N}^{\oplus}\text{S}_2$	$-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4\text{N}^{\oplus}\text{N}^{\oplus}\text{CH}_3$	KIT-180 (KI-6269)	[65]
39	H	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	$-\text{N}^{\oplus}\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$	Cefpimizol (AC-1370)	[66]

2.1.6. Cephamycin

Weitere Möglichkeiten zur Strukturvariation in der Cephalosporinreihe eröffnete die Entdeckung der Cephamycine^[67]. Das sind 7 α -Methoxycephalosporine, die von Streptomyces gebildet werden. Sie können ähnlich wie Cephalosporine partialsynthetisch abgewandelt werden. Die 7-Methoxygruppe lässt sich in Cephalosporine nach mehreren Methoden stereoselektiv einführen^[67a] und verleiht diesen Molekülen hervorragende Stabilität gegenüber β -Lactamasen. Cefoxitin 16 (Tabelle 2) war das erste Cephamycin, das sich in der Klinik gut bewährte, besonders bei Mischinfektionen mit β -lactamasebildenden anaeroben Keimen, z. B. *Bacteroides fragilis*. Neuere partialsynthetische Cephamycine mit 3-[(1-Methyltetrazolyl)thiomethyl]-Substituenten zeigt Tabelle 6. Cefotetan 40 hat eine tautomerisierende 7 β -Acylseitenkette, ist weniger aktiv gegenüber grampositiven Erregern, aber stärker aktiv gegenüber gramnegativen Problemkeimen (z. B. *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*) als Cefoxitin und weist eine lange Halbwertszeit auf (3.3 h beim Menschen). Cefbuperazon 41 wird zu etwa 10% über die Galle ausgeschieden und eignet sich daher für die Therapie von Gallengangsinfektionen. Die Aktivität gegenüber Problemkeimen ähnelt der von 40, die Wirkung gegen gramnegative Anaerobier, z. B. *Bacteroides*, ist wie bei allen 7-Methoxycephalosporinen sehr gut. Cefminox 42 hat im Vergleich mit Cefoxitin 16 ähnliche Vorteile wie 40 und 41.

2.1.7. Enteral resorbierbare Cephalosporine

Die oral resorbierbaren Cephalosporine der Klinik, z. B. Cephalexin 12 und Cefaclor 13, gehören zur ersten Gene-

Tabelle 6. Cephamycin-Derivate.

Nr.	R ¹	Wiss. Kurzbezeichnung	Lit.
40		Cefotetan (YM 9330, ICI 15 684)	[68]
41		Cefbuperazon (T 1982)	[69]
42		Cefminox (MT 141)	[70]

ration ohne erhöhte β -Lactamase-Stabilität. Ein neuer Strukturtyp ist das seit 1981 bekannte Aminothiazolyl-cephalosporin FK 027 43 mit einer 3-Vinylgruppe. Die Verbindung ist gegen grampositive Bakterien nur mäßig wirksam, bei gramnegativen Erregern kommt sie jedoch den Cephalosporinen der dritten Generation nahe^[71] (Tabelle 7).

Tabelle 7. Enteral resorbierbare Cephalosporine.

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Wiss. Kurzbezeichnung	Lit.
43		-CH=CH ₂	H	FK 027	[71]
44		-CH ₂ -N(CH ₃)=N=N-	-CH ₂ -O-CO ₂ tBu	T 2588	[72]
45		-CH ₂ -O-COCONH ₂	-CH ₂ -O-COCH ₃	Cefuroxim-Axetil	[73]
46		-CH ₂ -S(=O)(=O)-CH2-CH(CH3)2		KY 109	[74]

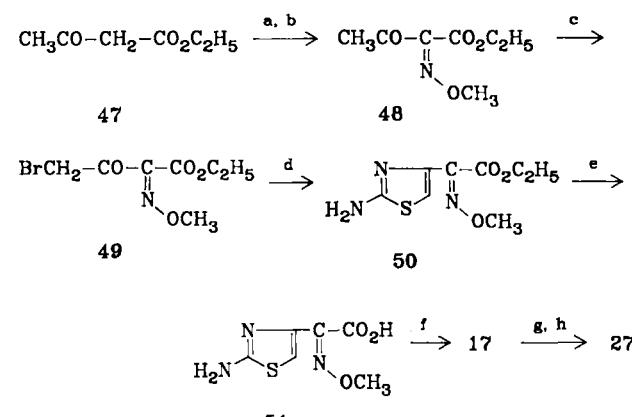
Die in der Penicillinchemie erfolgreiche Methode, die enterale Resorption durch Veresterung der 4-Carboxygruppe zu verbessern, z. B. durch die Pivaloyloxymethylgruppe im Pivampicillin und die Phthalidylgruppe im Talampicillin (Prodrug-Konzept^[53]), brachte bei Cephalosporinen wenig Erfolg. In klinischer Prüfung befindet sich Cefuroxim-Axetil **45**. Die enterale Resorption beträgt ca. 35%; bei älteren Menschen wurde über gastrointestinale Nebenwirkungen berichtet^[73b]. Mit den Estern T-2588 **44** (Pivaloyloxymethylester von **24**)^[72] und KY 109 **46**^[74] wurden Humanstudien begonnen.

2.2. Synthesen

Alle synthetischen Arbeiten in der Reihe der β -Lactam-Antibiotika erfordern wegen hoher Säure- und Baseempfindlichkeit der β -Lactambindung selektiv aktivierende Agentien, mild abspaltbare Schutzgruppen und möglichst niedrige Reaktionstemperaturen. Als typisch für die Partialsynthese eines Cephalosporin-Antibioticums gelten folgende Schritte:

1. Chemische Spaltung von Cephalosporin C zu 7-ACS^[75].
2. Austausch des 3'-Acetoxyrestes in 7-ACS gegen S- oder N-nucleophile Gruppen.
3. Synthese der 7-Seitenkettenäsäure und, falls notwendig, Schutz funktioneller Gruppen.
4. Verknüpfung der Seitenkettenäsäuren mit dem 7-Aminocephem-Gerüst und gegebenenfalls Abspaltung von Schutzgruppen.
5. Herstellung stabiler, physiologisch verträglicher Salze.

Der nucleophile Austausch des 3'-Acetoxyrestes (Schritt 2) ist auch nach Ankondensieren des 7-Acylrestes (Schritt 4) möglich. Nicht alle 7-Aminocephem-Bausteine sind direkt aus 7-ACS zugänglich. In diesen Fällen ist ein langer Syntheseweg notwendig. Beispielsweise wird das 3-unsubstituierte 7-Amino-3-cephem-Gerüst ausgehend von Penicillinen über 3-Methylencephame aufgebaut (siehe Abschnitt 2.2.4). Die Herstellung von Cefotaxim **17** und Cefpirom **27** als Beispiel für Acylierung und nucleophilen Austausch zeigt Schema 1.



Schema 1. Synthese von Cefotaxim **17** und Cefpirom **27**. a) NaNO₂/H⁺; b) (CH₃)₂SO₄/Base; c) Br₂; d) H₂NCSNH₂; e) NaOH; f) Kupplung nach Aktivierung der Seitenkettenäsäure (siehe Tabelle 8); g) 2,3-Cyclopentenopyridin/H₂O/pH=6-7; 60-70°C oder h) 2,3-Cyclopentenopyridin/(CH₃)₃Si/CH₂Cl₂, Hydrolyse, Fällung als Dihydroiodidsalz.

2.2.1. Acylierung der 7-Aminogruppe

Tabelle 8 fasst eine Auswahl von Aktivierungsreaktionen zusammen, die für 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)essigsäuren und viele andere Säuren geeignet sind. Vorteilhaft sind Verfahren, die keinen Schutz der 2-Aminogruppe im Thiazolring brauchen, z. B. die Kondensation mit Thio- oder HOBT-Estern. Zur Aktivierung werden auch halogenierte Pyridiniumsalze^[82] und Tetramethylchlorformamidiniumchlorid^[83] eingesetzt. Bei stark polaren Komponenten wird die Kupplung vorteilhaftweise in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie DMF (eventuell unter Zusatz von Wasser) durchgeführt^[43b].

Tabelle 8. Methoden zur Aktivierung von 2-(2-Aminothiazolyl)-2-(methoxyimino)essigsäuren (vgl. **51**) und Schutzgruppen für die 2-Aminogruppe [a].

Schutzgruppe	Aktivierungs-methode	Produkt	Lit.
Chlor-acetyl	Säurechlorid: PCl ₅	17 und 3'-Derivate	[76]
Trityl	Säurechlorid: PCl ₅	26	[43b]
Trityl	Anhydrid: DCCD	17	[29]
Trityl	gemischtes Anhydrid: ClCO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂ (anti-Form)	17	[29]
Formyl	Vilsmeier: POCl ₃ /DMF/BSA [b]	19	[77]
—	Vilsmeier: COCl ₂ /DMAA	17	[78]
Trityl	gemischtes Anhydrid: Tosylchlorid	17	[79]
—	Aktivester: HOBT	17	[80]
—	Thioester: Benzothiazol-2-thiol, andere Thiole	17	[81]

[a] Akkürzungen: DCCD: Dicyclohexylcarbodiimid; DMAA: *N,N*-Dimethylacetamid; DMF: *N,N*-Dimethylformamid; BSA: *N,O*-Bis(trimethylsilyl)acetamid; HOBT: 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol. [b] Aktives Reagens: (CH₃)₂N=CHCl Cl⁺.

Zum Schutz der Carboxyfunktion in 7-ACS-Derivaten werden häufig die *tert*-Butyl-, Diphenylmethyl- und *p*-Nitrophenylester verwendet. Eine Silylierung von Carboxy- und Aminogruppe mit Chlortrimethylsilan, Bis(trimethylsilyl)acetamid oder speziellen Silylierungsmitteln, z. B. *N*-Methyl-*N*-trimethylsilyl-trifluoracetamid, erhöht die Löslichkeit in wenig polaren Lösungsmitteln und steigert häufig die Reaktionsgeschwindigkeit und die Ausbeute.

2.2.2. Austausch in 3'-Stellung

Der Austausch der 3'-Acetoxygruppe in Cephalosporin-Derivaten gegen S- und N-Nucleophile wird vorzugsweise in wässriger Lösung (pH ca. 6) zwischen 40 und 90°C vorgenommen^[84]. Analog lässt sich die 3'-Acetylacetoxyl-^[76] und 3'-Carbamoyloxygruppe austauschen^[85]. Bei der Reaktion mit schwachen Nucleophilen mindert die gleichzeitige Hydrolyse der β -Lactambindung die Ausbeute^[86]. Pyridinbasen tauschen in Gegenwart eines hohen Überschusses an Kaliumiodid oder -thiocyanat besser aus^[49] (Synthese von **32**). Die Katalyse dieser Salze ist ungeklärt. Ein 3'-Austausch in wasserfreien Lösungsmitteln, z. B. Acetonitril, wird unter Zusatz von Säuren oder Lewis-Säuren erreicht^[84, 86a, 87]. Als polare Zwischenstufe wird ein resonanzstabilisiertes Carbenium-Ion angenommen^[86a].

Halogenatome in 3'-Stellung sind vorzügliche Abgangsgruppen. Die Synthese über 3-Methylencephame ist aufwendig^[88]. Die direkte Halogenierung der 3-Methylgruppe in 3-Cephamen führt zu 2-Cephamen, es sei denn, man wählt den Umweg über die Sulfoxide^[89]. Auch die Umwandlung der 3-Hydroxymethylgruppe, die durch enzymatische Hydrolyse der Acetoxymethylgruppe entsteht, in eine Halogenmethylgruppe ($\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl} \rightarrow \text{CH}_2\text{I}$) ist unbefriedigend (vgl. z. B. Synthese von 31)^[48]. Einen entscheidenden Fortschritt brachte die Herstellung von 3-Iodomethylcephamen aus 3'-Acetaten mit Iodtrimethylsilan. Mit der auf Olah et al.^[90] zurückgehenden Esterspaltung gelingt es, entweder in situ oder unter Isolierung der 3- CH_2I -Zwischenstufe, 3'-substituierte Cephalosporine herzustellen^[91]. Ein Beispiel ist die Synthese des 3'-Isochinolinium-Derivats 30 aus einer silylierten Cefotaxim-Vorstufe^[47a]. Bei der Synthese von Cefpirom 27 ist ein Überschuß an Pyridinbase wichtig (Schema 1, Reaktion h)^[92]. Die Einführung einer 3'-Carbamoyloxygruppe in Cephalosporine hat sich für die Wirksamkeit als günstig erwiesen, weil sie von Esterasen im Organismus nicht gespalten wird. Ein günstiger Syntheseweg ist die Umsetzung von 3-Hydroxymethylcephamen mit reaktiven Isocyanaten^[43b, 93].

2.2.3. Synthese von 3-Vinylcephalosporinen

3-Vinylcephame werden nach mehreren Methoden erhalten. Der meist begangene Weg ist die Funktionalisierung der 3-Methyl- oder der 3-Hydroxymethylgruppe durch Oxidation zum Aldehyd und Olefinierung nach Wittig-Horner^[94] oder die Kondensation mit *tert*-Butoxybis(dimethylamino)methan (Synthese von Cefiolen 23: $\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH=CHN}(\text{CH}_3)_2 \rightarrow 23$)^[38]. Edukt für 43 ist ein 3-Chlormethylcepham-Derivat^[71].

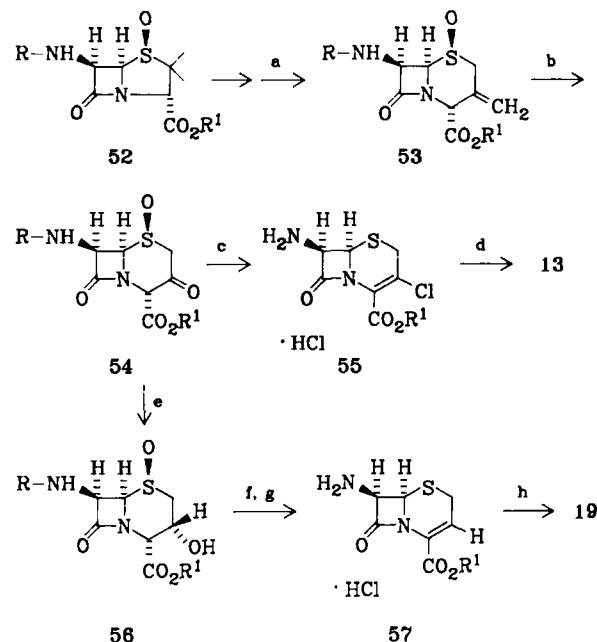
2.2.4. Synthese von 3-Chlorcephamen und von 3-unsubstituierten Cephamen

3-Methylencepham-S-oxide vom Typ 53 werden leicht durch Kukolja-Umlagerung von Penicillin-S-oxiden 52 erhalten^[95a]. Die Verbindungen 53 sind Schlüsselprodukte zur Herstellung der klinisch bedeutenden 3-Chlorcephalosporine und der 3-unsubstituierten Cephalosporine vom Typ Cefaclor 13^[95] bzw. Ceftizoxim 19^[96]. Eine bevorzugte Reaktionsfolge zeigt Schema 2. Das durch Ozonisierung des 3-Methylencepham-S-oxids 53 erhaltene 3-Oxocepham 54 reagiert mit $(\text{PhO})_3\text{PCl}_2$ zum 3-Chlorcepham 55. Reduktion der 3-Oxogruppe und Wasserabspaltung liefert das Cephem ohne 3-Substituenten.

3. 1-Oxacephalosporine

3.1. Struktur und Wirkung

Nachdem partialsynthetische Cephalosporine durch Substitution peripherer Gruppen erhalten und erfolgreich in die Therapie eingeführt worden waren, begannen mehrere Arbeitsgruppen mit der Abwandlung des Cephalosporin-Gerüsts. Unter den zahlreichen Variationen haben die 1-Oxacephalosporine die interessantesten antibiotischen



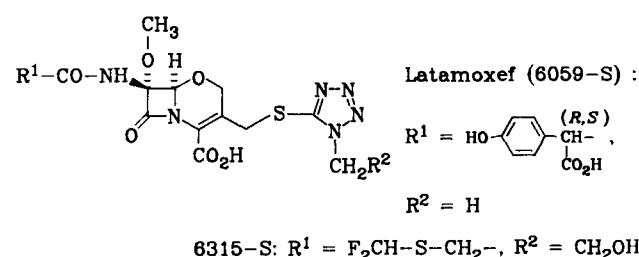
Schema 2. Synthesen mit 3-Methylencephamen: 3-Chlorcephalosporine wie Cefaclor 13 und 3-unsubstituierte Cephalosporine wie Ceftizoxim 19. R = PhCH₂CO, R¹ = Schutzgruppe. a) Siehe [95a]; b) O₃; c) (PhO)₃PCl₂; d) 2-Amino-2-phenylacetylchlorid, Schutzgruppenabspaltung; e) NaBH₄; f) PBr₃/DMF; g) PCl₅; h) 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyiminoacetyl)-chlorid, Schutzgruppenabspaltung.

Eigenschaften. Racemisches 1-Oxacefalotin^[97] war die erste aktive Verbindung dieser Reihe, gefolgt von D,L-1-Oxacephamadol^[98], das doppelt so aktiv war wie Cephamadol. Vier- bis achtfache Aktivitätssteigerung beobachtete man beim optisch aktiven 1-Oxacefalotin, das ausgehend von Penicillin synthetisiert wurde^[99]. Angeregt durch diese Befunde untersuchten besonders japanische Firmen den Einfluß von Seitenketten auf die biologische Wirksamkeit der 1-Oxa-3-cephem-4-carbonsäure^[100].

Der Ersatz von Schwefel durch Sauerstoff im Cephalosporin-Gerüst erhöht die Spannung des Gerüstes und verstärkt den pyramidalen Charakter des β -Lactam-Stickstoffs und damit die Reaktivität der Lactambindung. Die Hydrophilie des Gesamt moleküls wird erhöht, die Serumbindung erniedrigt, und die Penetration durch die Zellwand gramnegativer Bakterien erleichtert. Die verminderte β -Lactamase-Stabilität der 1-Oxacephame kann durch Einführung einer 7 α -Methoxygruppe sowie einer Oxim- oder Carboxyfunktion an C-2 der 7-Acetamido-Seitenkette überwunden werden^[100, 101].

Das erste breit wirksame 1-Oxacephalosporin, das der dritten Generation der Cephalosporine zugeordnet wird, ist Latamoxef der Firma Shionogi.

Struktur-Wirkungs-Untersuchungen^[100, 101] ergaben, daß die 2-Carboxygruppe der 7-Seitenkette das Wirkungsspek-



trum erweitert und zusammen mit der 7α -Methoxygruppe zu einer ausgezeichneten β -Lactamase-Stabilität führt, die sich auch auf die Gruppe der Anaerobier (*Bac. fragilis*) erstreckt. Die *p*-Hydroxygruppe erhöht die Blutspiegel und verlängert die Halbwertszeit der Serumelimination. Der 3'-(Methyltetrazolylthio)-Substituent verstärkt die antibiotische Wirksamkeit bei gramnegativen Keimen und erschwert eine Metabolisierung (ausführliche Übersicht über Mikrobiologie, Pharmakologie und Nebenwirkungen siehe^[102]). Eine Weiterentwicklung von Latamoxef ist das Präparat 6315-S, das keine *Pseudomonas*-Wirksamkeit mehr zeigt, dafür aber eine Wirkungsverbesserung bei Staphylokokken aufweist^[102].

3.2. Synthesen

Die Konfiguration der wirksamen 1-Oxacephalosporine entspricht der der natürlichen Cephalosporine. Stereoselektive Synthesen wurden von mehreren Gruppen erarbeitet^[103, 104]. Das Prinzip einer solchen Synthese zeigt Abbildung 4. Häufigster chiraler Baustein ist 6-APS, das zunächst zu einem Monolactam abgebaut wird. Der Thiazolidinring wird nach Oxidation zu einem *S*-Oxid und C-6-Epimerisierung geöffnet; in 4-Stellung wird eine reaktive Abgangsgruppe X eingeführt, die beim späteren Schließen zum Oxazinring durch ein Sauerstoffnucleophil ersetzt wird. Um die gewünschte (*R*)-Konfiguration an C-6 zu erhalten (wie z. B. in Latamoxef), muß das benachbarte Chiralitätszentrum C-7, das den eintretenden Substituenten in *trans*-Stellung dirigiert, epimerisiert werden.

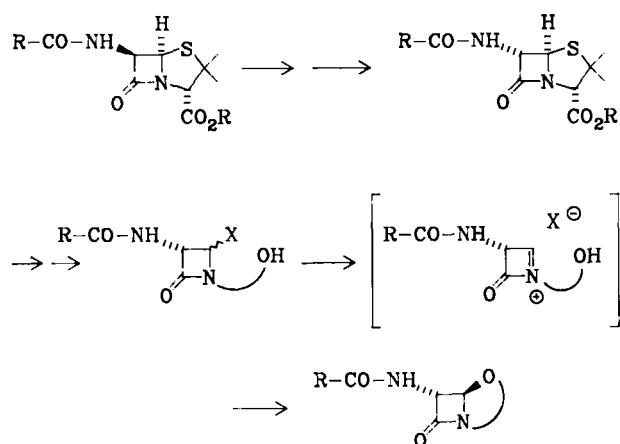
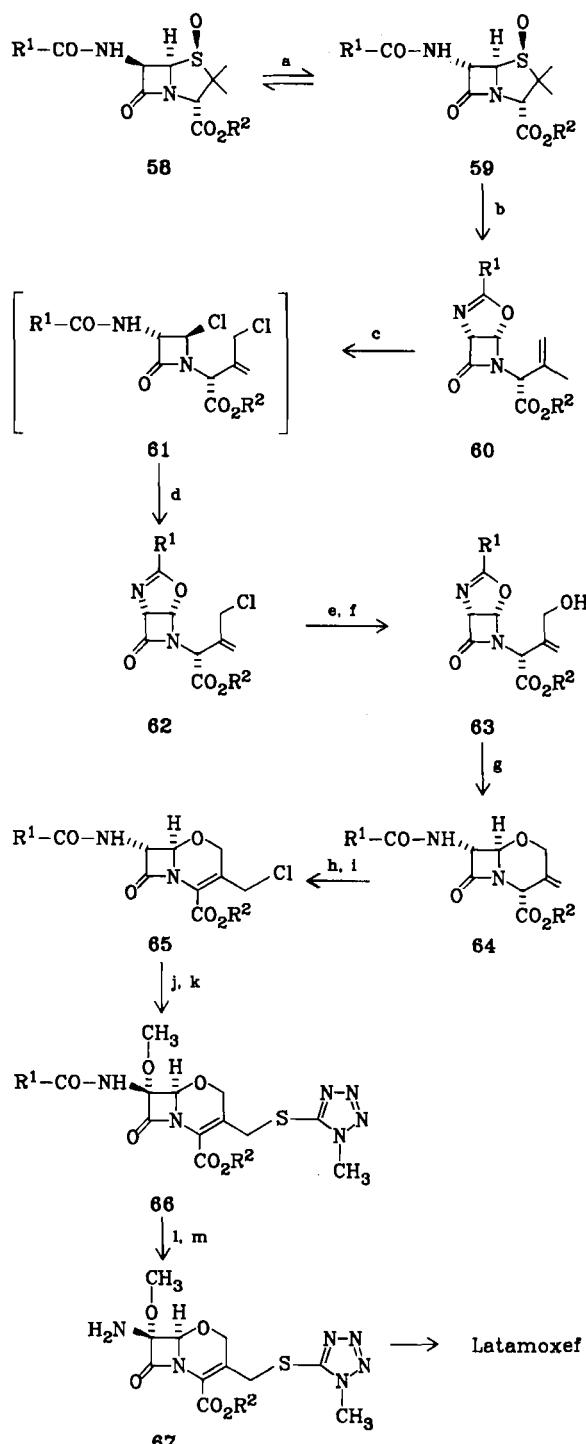


Abb. 4. Prinzip der Synthese von 1-Oxacephenen.

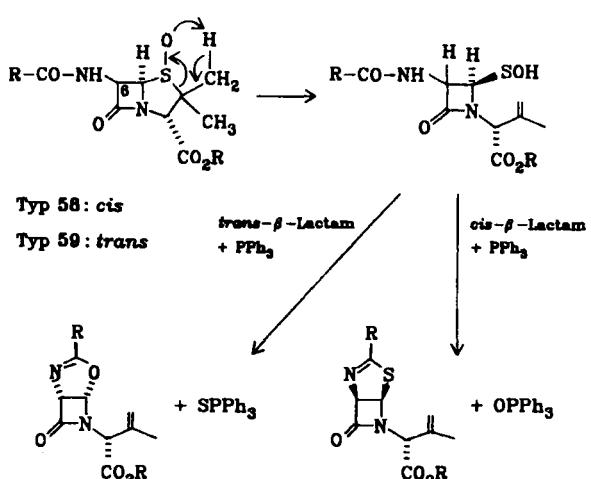
Eine rationelle Synthese von Latamoxef^[105], die alle C-Atome von 6-APS ausnutzt und bezüglich der Seitenketensubstitution sehr variabel ist, veranschaulicht Schema 3.

Ausgehend von 6-APS wird in hohen Ausbeuten das Sulfoxid **58** erhalten, das sich leicht mit Basen an C-6 zu **59** epimerisieren lässt. Die Öffnung des Thiazolidinringes durch Erhitzen mit Triphenylphosphoran führt zum Bicyclus **60**. Diese Reaktion ist auf eine breite Auswahl an *N*-Acyl-Derivaten und Estern anwendbar (zum Reaktionsmechanismus siehe^[106]). Eine ähnliche Ringöffnung haben Cooper et al.^[107] und Hafield et al.^[108] für Penicillin-S-oxide mit natürlicher (*R*)-Konfiguration an C-6 beschrieben (siehe Abb. 5).



Schema 3. Synthese von Latamoxef (6059-S). R¹ = Ph, R² = CHPh₂; a) Base; b) 80°C, PPh₃; c) Cl₂; d) NaHCO₃; e) NaI; f) DMSO/H₂O/Cu₂O; g) BF₃·Et₂O; h) Cl₂, hv; i) Piperidin; j) ClOEtBu, LiOCH₃; k) Na-1-Methyltetrazol-5-thiolat; l) PCls, Pyridin; m) CH₃OH.

Die direkte Allyloxidation von **60** zu **63** wurde zwar intensiv untersucht, doch erwies sich der Umweg über die Allylchlorierung mit molekularem Chlor oder mit SO₂Cl₂ zu **62**, die über einen En-Mechanismus verläuft, für die technische Synthese als überlegen. Ein direkter Chlor/Hydroxy-Austausch ist wegen der geringen Reaktionsfähigkeit des Allylchlorids **62** nur schlecht möglich. Günstiger ist es, Chlor zunächst gegen Iod auszutauschen und die allylische OH-Gruppe mit Cu₂O in DMSO/H₂O einzuführen. Es wird angenommen, daß DMSO mit dem Allyliodid



Typ 60

Abb. 5. Ringöffnung von Penicillin-S-oxiden mit natürlicher (*cis*-) und unnatürlicher (*trans*-) Konfiguration an C-6. Mit PPb_3 entstehen 2-Thia- bzw. (*1S,5R*)-2-Oxa-4,7-diazabicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one.

eine aktive Alkylsulfonium-Zwischenstufe bildet. Cu_2O aktiviert einerseits das Iodid, andererseits fängt es die entstehende Iodwasserstoffsäure ab.

Katalysiert durch Protonen oder Lewis-Säuren wird der Allylalkohol 63 stereospezifisch zum (6*R*)-3-Methylen-1-oxacepham 64 cyclisiert. Die Zwischenstufe 64 bietet nun die Möglichkeit für breite Variationen an der 3-Methylenegruppe: Ozon-Abbau führt in die Reihe der 3-substituierten Oxacepheme^[109]. Lichtinduzierte Addition von Chlor an 64 und Eliminierung von HCl zu 65 ermöglicht den Aufbau einer Chlormethyl-Seitenkette, die sich mit einer Vielzahl von Nucleophilen umsetzen lässt. Durch Methoxylierung von 65 an C-7 wird die Acylaminogruppe wieder in die gewünschte β -Stellung gebracht; anschließend setzt man das Produkt ohne Isolierung zu 66 um.

Abspaltung der Acylgruppe zu 67, Reacylierung und Abspaltung der Schutzgruppen erfolgen nach Methoden, die in der β -Lactamchemie üblich sind. Hervorzuheben ist, daß im Unterschied zu den Cephalosporinen^[110] die 7*β*-Amino-7*α*-methoxyoxacepheme 67 im Sauren nicht epimerisieren. Durch eine starke Wasserstoffbrücke zum Ringsauerstoff wird hier die Konfiguration der Aminogruppe stabilisiert^[111].

Die Stereochemie an C-6 und C-7 kann auch anders als in Schema 3 und Abbildung 5 gesteuert werden. Wird ein Sauerstoffnucleophil intramolekular von der 3-Amid-Seitenkette des Azetidinons durch Ringschluß an C-4 weitergereicht, so ist aus sterischen Gründen nur die *cis*-Anordnung beider Substituenten möglich (Abb. 6). Diese Strategie wurde unter anderem bei Fujisawa verfolgt^[112] (Schema 4). Das durch Abbau von 6-Aminopenicillansäure-benzylester zugängliche Azetidinon 68 wird mit geschützter Glykolsäure zu 69 acyliert. Mit Chlor kann die Methylthiogruppe abgespalten werden; das resultierende

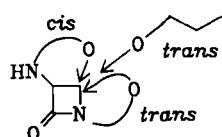
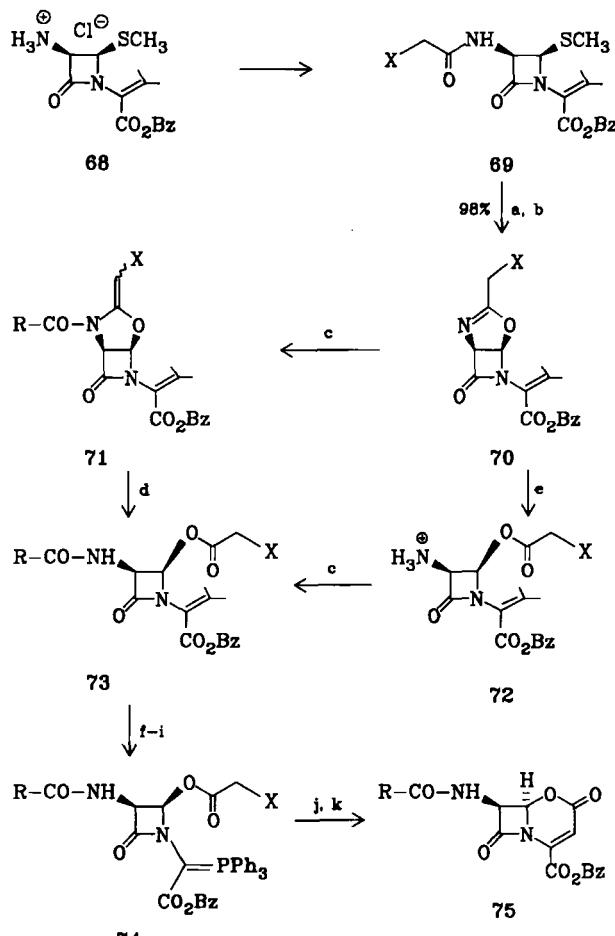


Abb. 6. Zur Stereochemie von Reaktionen substituierter Azetidinone.

4*α*-Chlorazetidinon cyclisiert ohne Reinigung unter Silberkatalyse zum Oxazolin 70. In zwei aufeinanderfolgenden Schritten – Acylierung am Dihydrooxazolstickstoff zu 71 und saure Hydrolyse des Oxazolidins – gelangt man zur Zwischenstufe 73. Die Reaktionsfolge kann auch umgekehrt werden (70 → 72 → 73).



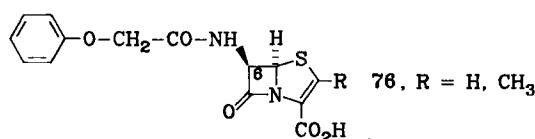
Schema 4. Aufbau des Oxacephem-Gerüsts. Bz = Benzyl, $X = \text{Cl}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{O}$, $R = \text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2$. a) Cl_2 ; b) $\text{AgBF}_4/\text{Ag}_2\text{O}$; c) $\text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{COCl}$; d) Camphersulfonsäure/ H_2O ; e) $p\text{-TosOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$; f) O_3 ; g) $\text{Zn}/\text{EtCO}_2\text{H}$; h) $\text{SOCl}_2/\text{Pyridin}$; i) PPh_3 ; j) $\text{Zn}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$; k) $\text{DMSO}/\text{Ac}_2\text{O}$.

Der Oxazinring wird durch intramolekulare Wittig-Reaktion aufgebaut, die erstmals von Woodward et al. für die Totalsynthese von Cephalosporinen ausgearbeitet wurde^[113] und seitdem breite Anwendung zur Totalsynthese von β -Lactam-Gerüsten gefunden hat. Über Ozonisierung von 73, Zink/Propionsäure-Reduktion des entstandenen Oxalsäurehalbamids, Chlorierung mit Sulfinylchlorid und Umsetzung mit Triphenylphosphoran wird mit einer Gesamtausbeute von 42% das Phosphor-Ylid 74 erhalten. Die Trichlorethoxycarbonyloxy-Schutzgruppe in 74 wird mit Zink/Eisessig abgespalten und das Hydroxyketon nach Moffat zum Aldehyd oxidiert, der spontan zum Oxacephem 75 cyclisiert.

4. Peneme

1975 wurde die Synthese des neuartigen, in der Natur bisher nicht gefundenen β -Lactam-Gerüsts 76 durch eine

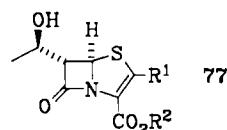
Arbeitsgruppe am Woodward Research Institute in Basel bekanntgegeben und später im Detail veröffentlicht^[114, 115].



Dieser als Penem bezeichnete Verbindungstyp, der als Hybrid zwischen Penicillinen und Cephalosporinen angesehen werden kann, erwies sich als antibiotisch wirksam, war aber chemisch zu labil und somit für praktische Anwendungen ungeeignet. Überraschenderweise sind die chemisch leichter zugänglichen und stabileren 6-unsubstituierten Peneme ebenfalls antibiotisch aktiv. Um ihnen eine erhöhte antibakterielle Wirksamkeit und β -Lactamase-Stabilität zu verleihen, bemühten sich mehrere Arbeitsgruppen, neuartige Substituenten in 2- und 6-Stellung einzuführen. Insbesondere die 6-(R)-Hydroxyethylgruppe in der gleichen 5,6-trans-Verknüpfung wie beim natürlich vorkommenden Thienamycin (vgl. Abb. 1) erwies sich als optimal. Deshalb wurden vorwiegend Peneme vom Typ 77 von vielen Firmen, z.B. Merck, Sharp and Dohme^[117], Sankyo^[118] und Hoechst^[119], an C-2 breit variiert, weil auch diese Position die biologische Aktivität und Bioverfügbarkeit entscheidend beeinflusst^[1].

Von Schering/Plough und Farmitalia/Carlo Erba sind mittlerweile 6-Hydroxyethylpeneme vom Typ 77 (Tabelle 9) in die klinische Entwicklung gebracht worden. Das enteral resorbierbare SCH 29 482 77a mußte durch das parenteral wirksame SCH 34 343 77b ersetzt werden, da 77a durch körpereigene Enzyme, z.B. Dehydropeptidase I, abgebaut wird und dabei geringe Mengen Ethanithiol freigesetzt. FCE 22 101 77c ist parenteral wirksam und wird daher auch als oral verabreichtbarer Prodrug-Ester (FCE 22 553) 77d klinisch erprobt.

Tabelle 9. Peneme 77 in klinischer Prüfung.



Nr.	R ¹	R ²	Wiss. Kurzbezeichnung	Lit.
77a	S-Et	Na	SCH 29 482	[120]
77b	S-CH ₂ CH ₂ -O-CONH ₂	Na	SCH 34 343	[121]
77c	CH ₂ -O-CONH ₂	Na	FCE 22 101	[122]
77d	CH ₂ -O-CONH ₂	CH ₂ -O-COBu	FCE 22 553	[122]

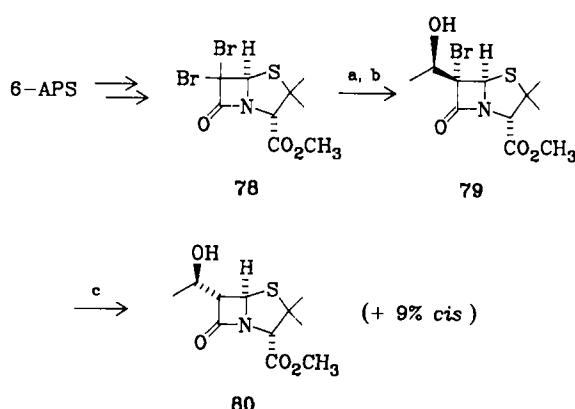
Die Peneme sind Breitspektrum-Antibiotica mit sehr guter in-vitro-Wirksamkeit gegen grampositive und gramnegative Bakterien. Auch anaerobe Keime werden hervorragend gehemmt. Es fehlt ihnen jedoch generell eine ausreichende Aktivität gegen Pseudomonaden.

6-Hydroxyethylpeneme sind hochstabil gegenüber plasmidcodierten (z.B. TEM) und chromosomal codierten

(z.B. K1) β -Lactamasen. Diese Eigenschaften und die Möglichkeit, durch geeignete Wahl des 2-Substituenten und/oder der Estergruppe enteral resorbierbare, hochaktive Wirkstoffe zu finden, machen die Peneme zu einer potentiellen Antibiotica-Klasse.

Im Folgenden soll auf eine Auswahl interessanter Reaktionen, wie sie im Zusammenhang mit Penem-Totalsynthesen erarbeitet wurden, eingegangen werden.

6-Aminopenicillansäure (6-APS) wird bei den meisten Synthesen als billiges, enantiomerenreines Ausgangsmaterial benutzt, in das stereokontrolliert die Hydroxyethyl-Seitenkette eingeführt werden kann. Als Beispiel sei das von Laenza et al.^[117] detailliert beschriebene Verfahren erwähnt (Schema 5).

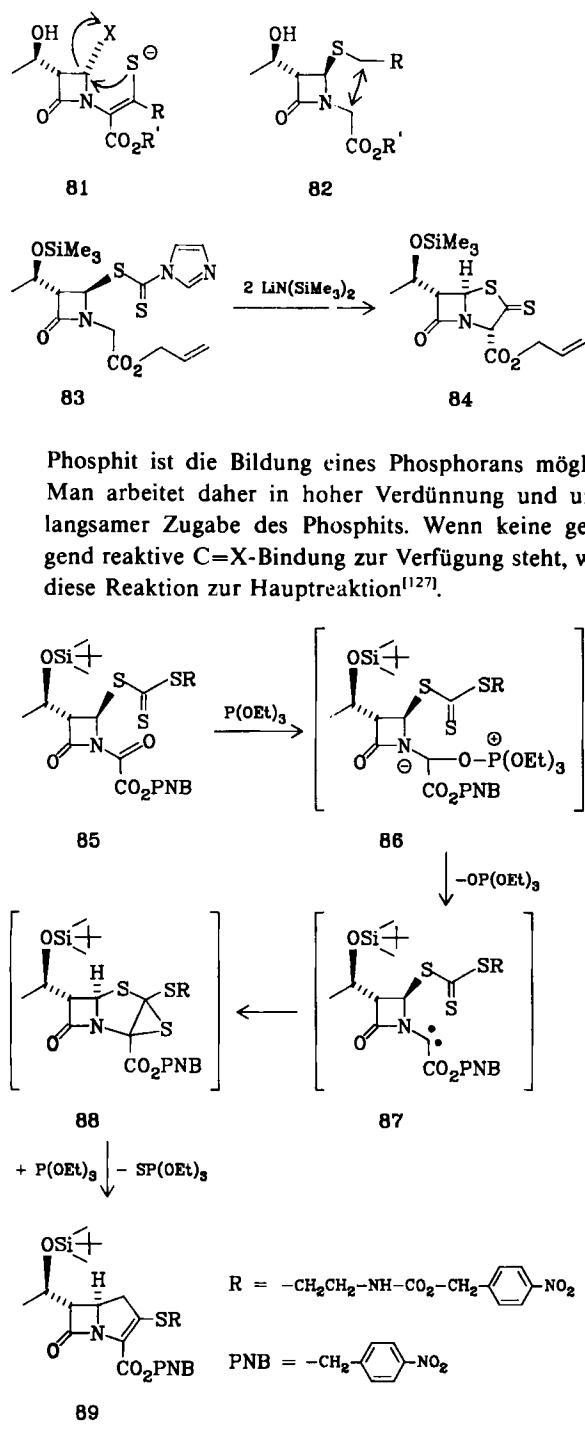


Schema 5. Synthese von 6-Hydroxyethylpenamen. a) CH_3MgBr ; b) CH_3CHO ; c) $\text{Zn}, \text{pH } 6-7$.

Der aus 6-APS leicht erhältliche 6,6-Dibromopenicillansäure-methylester 78 gibt mit Methylmagnesiumbromid ein α -Bromenolat, das mit Acetaldehyd im Überschuß zu einem Gemisch der stereoisomeren Bromhydride reagiert. Das gewünschte Isomer 79 kann mit 66% Ausbeute abgetrennt werden. Schonende Reduktion mit Zink entfernt das Bromatom und invertiert gleichzeitig an C-6. trans-6-Hydroxyethylpenam 80 entsteht im Gemisch mit ca. 9% des cis-Isomers und wird im allgemeinen weiter zu einem Hydroxyethylazetidinon abgebaut, an das der Thiazolring des Penems stufenweise ankondensiert wird. Zwei Strategien haben sich durchgesetzt:

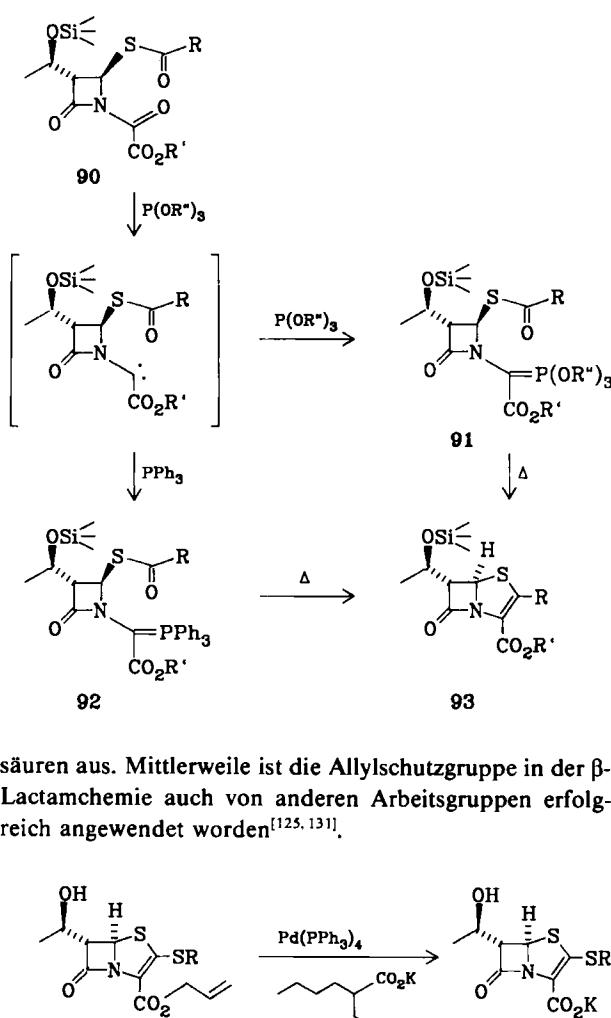
- Ringschluß durch nucleophilen Angriff des Schwefels an C-4 des Azetidinon-Derivates 81^[118, 119, 123]. Die einheitliche Konfiguration an C-4 ist für den stereokontrollierten Ringschluß Voraussetzung^[119, 123].
- Cyclisierung unter Bildung der Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 (siehe 82). Neben der schon von Woodward et al. in den ersten Penemsynthesen benutzten Wittig-Olefinsierung^[117, 120a, 122, 124] sind zwei neuartige Verfahren eingeführt worden: Die Anionen-Cyclisierung^[117, 125] (83 \rightarrow 84^[125]) und insbesondere die reduktive Cyclisierung von Oxalsäurehalbamiden 85 mit Trialkylphosphiten^[126, 127]. Intermediär bildet sich das Carben 87, das sich an die C=S-Bindung des Trithiocarbonatrestes addiert. Das Thiiran 88 wird mit einem zweiten Äquivalent Trialkylphosphit entschwefelt. Als Nebenreaktion des Carbens 87 mit überschüssigem

[*] Zusammenfassende Darstellung von Chemie und Bakteriologie der Peneme siehe [116].

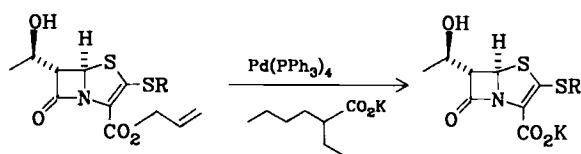


Wie die Farmitalia-Gruppe fand^[128, 129], kann das intermediiär gebildete Carben außer überschüssigem Trialkylphosphit auch andere Phosphor(III)-Verbindungen abfangen. So ist es möglich, in einer Eintopfreaktion z. B. die Triphenylphosphorane **92** herzustellen, die sonst über den üblichen Woodward-Weg nur mehrstufig zugänglich sind. Die Phosphorane **91** und **92** cyclisieren beim Erhitzen zu den Penemen **93**.

Auf der Suche nach einer stabilen Carboxylschutzgruppe, die unter milden neutralen Bedingungen, wie sie empfindliche Systeme wie β -Lactame erfordern, abgespalten werden kann, fanden Jeffrey und McCombie^[130], daß Allylesther, -carbonate und -carbamate glatt und in hohen Ausbeuten mit katalytischen Mengen $Pd(PPh_3)_4$ gespalten werden. In Anwesenheit von Alkalimetallsalzen langkettiger Fettsäuren fallen direkt die Alkalimetallsalze der Carbon-



säuren aus. Mittlerweile ist die Allylschutzgruppe in der β -Lactamchemie auch von anderen Arbeitsgruppen erfolgreich angewendet worden^[125, 131].



5. Carbapeneme

5.1. Struktur und Wirkung

Seit der Entdeckung von Thienamycin, einem antibiotisch hochaktiven Fermentationsprodukt von *Streptomyces cattleya*^[132, 133], ist die Zahl der in der Natur gefundenen Thienamycin-Derivate und anderer eng verwandter Carbapeneme auf über dreißig angewachsen. Zu ihnen gehören Epithienamycine oder Olivansäuren^[134], Carpetimycine^[135], Asparenomycine^[136], Pluracidomycine^[137] und die Carbapeneme der PS-Gruppe^[138].

Tabelle 10. Überblick über Carbapeneme.

Thienamycin

Asparenomycin

Typ	R ¹	R ²	H5/H6	C-6	C-8
Thienamycin	OH	H	<i>trans</i>	S	R
Olivansäuren	OH	H	<i>cis</i>	R	S
Pluracidomycine	OSO ₃ ⁰	H	<i>cis</i>	R	S
Carpetimycine	OH	CH ₃	<i>cis</i>	R	—
PS-Gruppe	H	H oder CH ₃	<i>trans</i>	R	—

Einen Überblick über die strukturellen Unterschiede dieser Gruppen gibt Tabelle 10. Im allgemeinen ist der Rest R³ Cysteamin oder ein Derivat davon. So kann die Aminogruppe dieses Restes acyliert sein, der Schwefel kann als Sulfoxid vorliegen und die Ethylenbrücke kann dehydriert sein. Bei den Pluracidomycinen sind an C-2 Reste wie SO_3^{\ominus} , $\text{SOCH}_2\text{CO}_2^{\ominus}$ oder $\text{SO}-\text{CH}(\text{OH})_2$ gebunden. Die Hydroxygruppe der 6-Seitenkette kann sulfoniert sein. Kürzlich ist auch über die Isolierung der Carbapenem-Stammverbindung berichtet worden^[139]. Über die Biosynthese der Carbapeneme ist nur wenig bekannt; ein Baustein für die Stammverbindung scheint Glutaminsäure zu sein. Über die biosynthetischen Umwandlungen innerhalb der Carbapenem-Gruppen gibt es eine Zusammenfassung^[140].

Die Mehrzahl der Carbapeneme sind hochaktive Breitspektrum-Antibiotika. Eine detaillierte Untersuchung über den Einfluß des Substitutionsmusters und der Stereochemie bei Thienamycinen und Olivansäuren zeigt, daß hohe antibiotische Aktivität an die Kombination 8*R* und *trans*-Verknüpfung sowie 8*S* und *cis*-Verknüpfung des β -Lactams gebunden ist^[141]. Stabilität gegen TEM- β -Lactamasen findet man sowohl bei *trans*-Verknüpfung als auch bei Sulfaten der (8*S*)-*cis*-Verbindungen. TEM- β -Lactamasen werden nur durch (8*S*)-Verbindungen gehemmt, wobei Sulfonierung an der 8-Hydroxygruppe die Inhibition noch erheblich steigert. Tabelle 11 gibt einen qualitativen Überblick über diese Zusammenhänge.

Tabelle 11. Einige Eigenschaften von Carbapenemen (Formeln siehe Tabelle 10; R² = H).

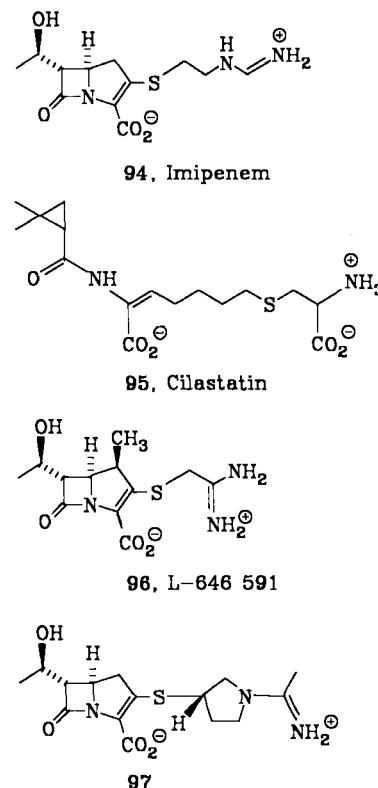
Typ	R ¹	C-8	H5/H6	Antibiot. Aktivit.	Resistenz gegen	Inhibition von
					TEM- β -Lactamasen	
Thienamycine	OH	<i>R</i>	<i>trans</i>	+++	+	0
8- <i>epi</i> -Thienamycine	OH	<i>S</i>	<i>trans</i>	+	+	+
Olivansäuren	OH	<i>S</i>	<i>cis</i>	++	0	+
Pluracidomycine	OSO_3^{\ominus}	<i>S</i>	<i>cis</i>	++	+	++

Die Carbapeneme sind aufgrund ihres stark gespannten Ringsystems hochreaktive Verbindungen. Nur in einem engen pH-Bereich um den Neutralpunkt sind sie einigermaßen chemisch stabil. Dies und die Tatsache, daß es bisher nicht möglich war, durch Stammentwicklung die Fermenationsausbeuten drastisch zu erhöhen, hat ihre Isolierung in größeren Mengen aus Kulturfiltraten erschwert.

Man beschäftigte sich daher besonders bei Merck, Sharp and Dohme schon bald mit einem totalsynthetischen Zugang, speziell zu Thienamycin 106. In der Folgezeit sind von vielen Arbeitsgruppen Carbapenem-Totalsynthesen und formale Totalsynthesen, die sich stereochemischen Teilauspekten widmeten, vorgestellt worden (Zusammenfassung siehe^[142, 143]). Thienamycin 106 ist ein hochaktives Breitspektrum-Antibioticum, das sowohl gegen grampositive und gramnegative Bakterien als auch gegen Pseudomonaden und *Bacteroides* wirksam ist. Auch gegen β -Lactamasenproduzierende Bakterien zeigt es hohe Aktivität.

tät^[144]. Bei hohen Konzentrationen in wäßriger Lösung ist es instabil: Die Aminogruppe des Cysteaminylteils spaltet intermolekular den β -Lactamring.

Formimidoylthienamycin (Imipenem, MK-0787) 94 ist ein Derivat, das hohe chemische Stabilität und breite antibiotische Aktivität vereinigt^[145-148]. Dieses Antibioticum, an das man aufgrund dieser Eigenschaften hohe Erwartungen in der Klinik knüpfte, wird im menschlichen Körper jedoch durch Dehydropeptidase I rasch abgebaut und hat deshalb eine ungünstige Pharmakokinetik^[149]. Eine Kombination von 94 mit Cilastatin 95, einem kompetitiven Inhibitor dieses Enzyms, der den Metabolismus von Imipenem in der Niere hemmt und eine Nephrotoxizität verhindert, wird zur Zeit klinisch erprobt^[150].

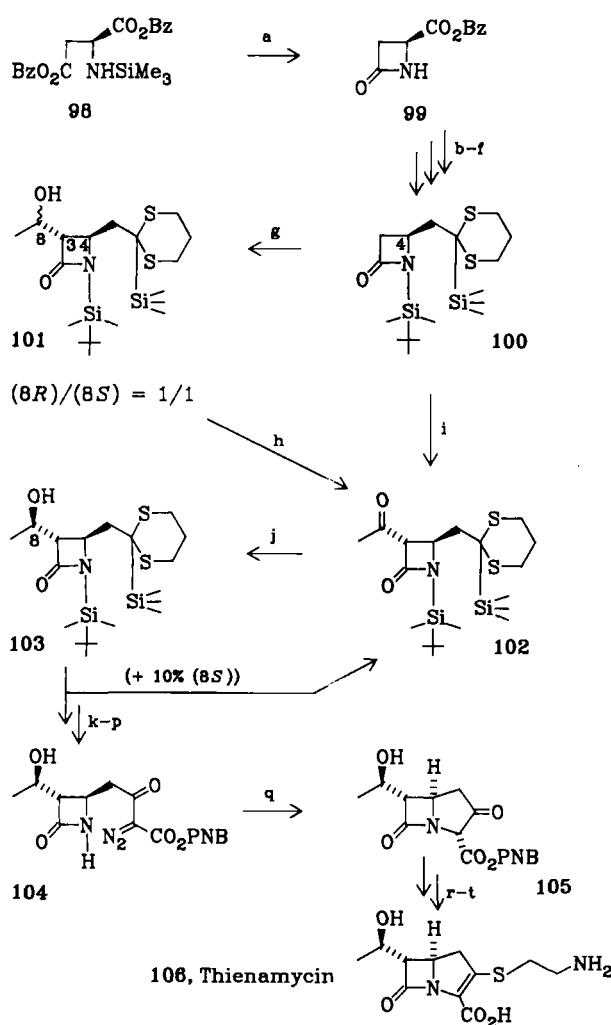


Eine Weiterentwicklung von Imipenem 94 ist das Präparat L 646 591 96. Die zusätzliche β -Methylgruppe im Fünfring stabilisiert das Molekül gegen Dehydropeptidase. Die (über den Kohlenstoff verknüpfte) Amidinogruppe der Seitenkette wirkt sich auf die antibakterielle Aktivität ähnlich günstig aus wie die über den Stickstoff verknüpfte Amidinogruppe in 94^[151].

Ein hochwirksames synthetisches Carbapenem ist auch das von Sankyo Co. in Japan entwickelte RS-533 97^[152].

5.2. Synthesen

Schema 6 zeigt exemplarisch eine Totalsynthese von (+)-Thienamycin 106^[153], die als chirales Edukt L-Asparaginsäure benutzt und stereokontrolliert zum Carbapenem-Gerüst führt. Zu den Besonderheiten zählt der β -Lactamringschluß mit *tert*-Butylmagnesiumchlorid zu einem frühen Zeitpunkt. Über eine fünfstufige Folge wird anschließend die C-4-Seitenkette des Azetidinons um ein C-Atom zum Carbonsäure-analogen Silyldithian 100 homologisiert. Die Gesamtausbeute bezogen auf L-Asparaginsäure beträgt 40%.



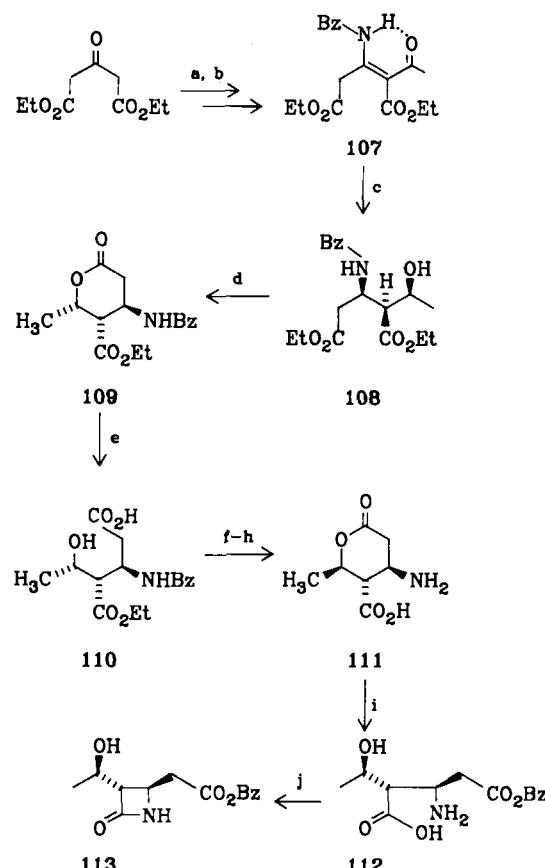
Schema 6. Synthese von (+)-Thienamycin 106. a) $t\text{BuMgCl}$, Et_2O ; 2 N HCl , NH_4Cl ; b) NaBH_4 , MeOH ; c) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, NEt_3 ; d) NaI , Aceton; e) $t\text{Bu-Me}_2\text{SiCl}$, f) 2-Trimethylsilyl-1,3-dithian-2-yl-lithium; g) $\text{LiN}(i\text{Pr})_2$, Tetrahydrofuran (THF), CH_3CHO ; h) 2 $\text{LiN}(i\text{Pr})_2$, THF ; 2 Acetylimidazol (AcIm), THF ; i) DMSO /Trifluoracetanhydrid, NEt_3 ; j) K-Selectrid, KI , Et_2O ; k) HgCl_2 , HgO , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$; l) H_2O_2 , MeOH ; m) Im_2CO , THF ; n) $(\text{PNBO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CO}_2^-)_2\text{Mg}^{2+}$; o) HCl/MeOH ; p) $\text{HO}_2\text{C}-\text{p-C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{N}_3$, NEt_3 , CH_3CN ; q) 0.001 Rh(OAc)_4 , Toluol 80°C; r) $\text{ClPO}(\text{OPh})_2$, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_3CN ; s) $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2\text{PNB}$, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$; t) H_2 , Pd/C (10%).

Die Aldolkondensation mit Acetaldehyd, durch welche die Hydroxyethylgruppe in 100 eingeführt wird, ist stereoselektiv bezüglich C-3 des Azetidinons; die (8*R*)- und (8*S*)-Isomere 101 entstehen zu gleichen Teilen. Durch Moffat-Oxidation zum 3-Acetylazetidinon 102, das in hoher Ausbeute auch durch Acetylierung direkt aus 100 gewonnen werden kann, wird die Chiralität der Seitenkette aufgehoben. Die folgende Reduktion der Ketogruppe mit K-Selectrid ist stereoselektiv: Das unerwünschte (8*S*)-Diastereomer entsteht nur zu 10% und kann recycлизiert werden. Nach Spaltung des Dithians 103 wird die Carbonsäure nach einer modifizierten Masamune-Methode verlängert und durch Diazo-Transfer in den Carbenvorläufer 104 überführt. 104 cyclisiert unter sehr schonenden Bedingungen in Gegenwart katalytischer Mengen Rhodium(II)-acetat quantitativ zum 2-Oxocarbenam 105. Während der gesamten Reaktionsfolge von 103 bis 105 ist es nicht notwendig, die freie Hydroxygruppe zu schützen.

Anschließend wird die Cysteaminyl-Seitenkette einge führt, wobei Diphenylphosphorsäurechlorid anderen Akti-

vierungsreagentien überlegen ist. Das so hergestellte (+)-Thienamycin 106 erwies sich als identisch mit dem Naturprodukt.

Merck, Sharp and Dohme hat auch eine technisch realisierbare (\pm)-Thienamycin-Synthese veröffentlicht^[154, 155], die eine der offensichtlichen Schwachstellen in Schema 6 – den hohen Aufwand zur Homologisierung von 99 – beseitigt (Schema 7).



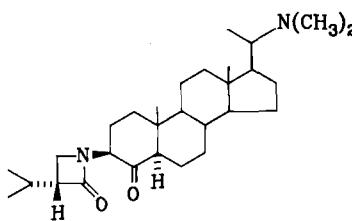
Scheme 7. Erste Stufen einer Synthese von (\pm)-Thienamycin. a) BzNH_2 , Molekularsieb; b) Keten; c) NaCNBH_3 , HOAc ; d) HCl , CH_2Cl_2 ; e) 1.0 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$; f) 1.3 PPh_3 , 1,3 Diethylazodicarboxylat, THF ; g) HCl conc., Rückfluß; h) $\text{H}_2/\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (20%); i) PhCH_2OH , 70°C; j) NET_3 , DCCI , PhCH_2OH , 55°C.

Aus Acetondicarbonsäure-diethylester wird das Enamin 107 hergestellt, dessen starke Wasserstoffbrücke die Acetylgruppe *cis* zur Benzylaminogruppe zwingt. Durch stereoselektive Reduktion mit NaCNBH_3 erhält man den racemischen Diester 108, der bis auf zwei Kohlenstoffatome alle Atome des Carbapenem-Gerüsts enthält und in dem alle Substituenten bis auf die OH-Gruppe die erwünschte relative Konfiguration haben. Die Epimerisierung gelingt über die Sequenz 109–111 durch eine intramolekulare Mitsunobu-Reaktion. Das Lacton 111 wird durch Solvolyse in Benzylalkohol zum Benzylester 112 geöffnet und mit Dicyclohexylcarbodiimid in das Azetidinon 113 überführt. Hier mündet die Reaktionssequenz in die Totalsynthese von Thienamycin in Schema 6 (113 entspricht 103).

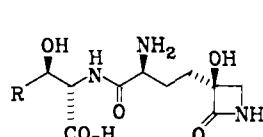
6. Monocyclische β -Lactam-Antibiotica

Monocyclische β -Lactam-Antibiotica wurden erstmals Mitte der siebziger Jahre beschrieben. Zwar waren bereits

vorher andere β -Lactame natürlichen Ursprungs gefunden worden, so Pachysermin A 114^[156], ein aus *Pachysandra-terminalis*-Arten isoliertes Alkaloid, oder Tabtoxin 115a^[157] und sein niederes Homologes [Ser²]Tabtoxin 115b^[158], ein auf Tabakpflanzen durch den phytopathogenen Bakterienstamm *Pseudomonas tabaci* produziertes β -Lactam, das Chlorose der grünen Blätter verursacht. Die erste stereospezifische Totalsynthese von Tabtoxin wurde 1983 beschrieben^[159]. Diese β -Lactame wurden zunächst als Kuriositäten am Rande der Naturstoffchemie behandelt, da ihnen keine offensichtliche Bedeutung zukam. Erst die Entwicklung moderner Methoden zur Auffindung neuer Antibiotika-Strukturen^[160], z.B. der Einsatz hochempfindlich gezüchterter Bakterien-Teststämme, ermöglichte die Entdeckung einer neuen Klasse monocyclischer β -Lactam-Antibiotika.



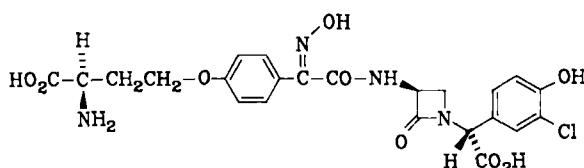
114, Pachysermin A



115a: R = CH₃, Tabtoxin

115b: R = H, [Ser²]Tabtoxin

Die Strukturaufklärung von Nocardicin A 116a und B 116b^[161, 162], der ersten beiden aus dem Actinomyceten-Stamm *Nocardia uniformis* subsp. *tsuyamanensis* ATCC 21806 isolierten Antibiotika, bewies die strukturelle Verwandtschaft mit Cephalosporinen und Penicillinen durch die übereinstimmende β -Konfiguration an C-3 und das Vorliegen der in der Natur nur selten vorkommenden Oximfunktion. Die Nocardicine C-G 116c-g konnten aus *Nocardia uniformis* isoliert werden^[163]. Sie alle sind Derivate der 3-Aminonocardicinsäure (3-ANA) 117, die durch chemische^[164] oder enzymatische^[165] Desacylierung der Nocardicine erhalten wird (Tabelle 12). Kürzlich wurde Chlorocardicin 118 aus der Fermentationsbrühe eines Streptomyces-Stamms isoliert^[185]. Nocardicine haben keine therapeutische Bedeutung. Nur Nocardicin A zeigt mäßige Aktivität gegen einige gramnegative Stämme und Pseudomonaden. Wie bei anderen β -Lactam-Antibiotika beruht die antibiotische Wirkung von Nocardicin A auf der Inhibition von Enzymen der bakteriellen Zellwandsynthese.

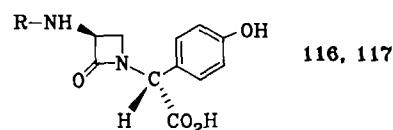


118, Chlorocardicin

6.1. Totalsynthesen von Nocardicinen

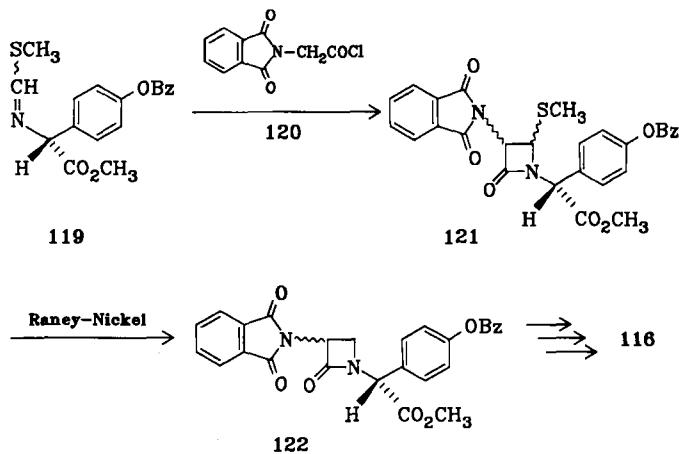
Kamiya et al. bauen das β -Lactam-Gerüst auf klassischem Weg nach Sheehan^[166] aus Säurechlorid und Schiff-Base auf. Da C-4 des β -Lactams unsubstituiert bleibt, muß

Tabelle 12. Nocardicine.



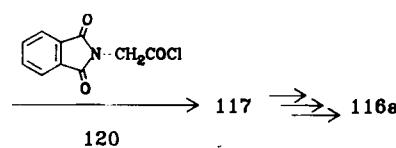
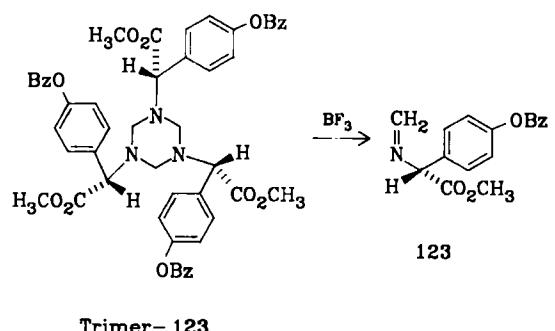
Nr.	Nocardicin	R
116a	A	
116b	B	
116c	C	
116d	D	
116e	E	
116f	F	
116g	G	
117	3-ANA	H-

eine leicht abspaltbare Gruppe Bestandteil der Schiff-Base sein. Dieses Problem konnte durch Verwendung der Methylthio-Verbindung 119, die über mehrere Stufen aus D-(4-Hydroxyphenyl)glycin synthetisiert wurde, gelöst wer-

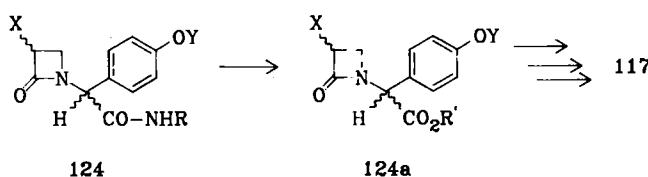


den^[167]. Desulfurierung des β -Lactams 121 mit Raney-Nickel führt zum 4-unsubstituierten Nocardicin-Vorläufer 122.

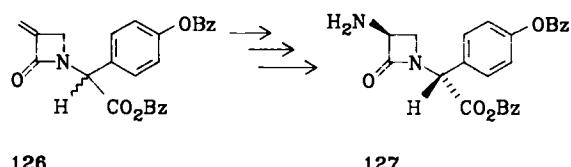
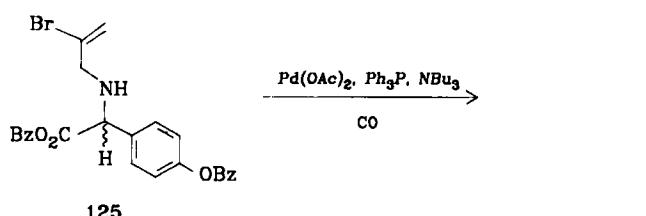
Zu einer solchen Zwischenstufe gelangt man direkt, indem man das unbeständige Methylenamin 123 in situ Lewis-Säure-katalysiert aus dem stabilen cyclischen Trimer (aus D-(4-Hydroxyphenyl)glycin zugänglich) freisetzt und mit dem Säurechlorid 120 reagieren lässt^[168]. Eine ähnliche Strategie wählten auch Curran et al.^[169].



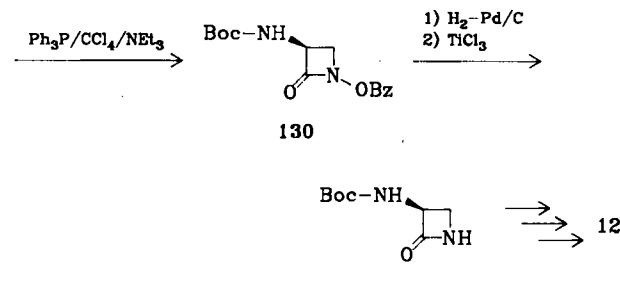
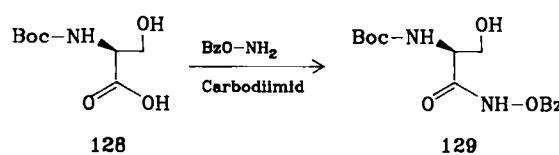
Die Azetidinon-Synthese durch Vier-Komponenten-Kondensation von β -Aminosäuren, Aldehyden und Isocyaniden nach Ugi^[170] wurde unabhängig von zwei Arbeitsgruppen untersucht. Das Problem, die bei dieser Reaktion entstehenden Säureamide 124 in leicht verseifbare Ester 124a umzuwandeln, wurde unterschiedlich gelöst. Während Isenring und Hofheinz^[171] das Amid 124, R = Diphenylmethyl, über das N-Nitroso-Derivat thermisch in den Ester 124a, R' = Diphenylmethyl, umwandelten, gelang Hatanaka et al.^[172] die selektive Amidspaltung von 124, R = *tert*-Butyl, via Imidoylchlorid mit PCl_5 und anschließende Methanolysen zum Ester 124a, R' = CH_3 .



Ban et al.^[173] verwendeten die Pd-katalysierte Carbonylierung des Bromallylamins 125 zum Aufbau des β -Lactam-Gerüsts 126, dessen 3-Methylengruppe zur 3-Aminogruppe von Dibenzyl-3-ANA 127 umgeformt wird. 125 ist aus DL-(4-Hydroxyphenyl)glycin zu erhalten. Eine weitere nicht stereoselektive 3-ANA-Synthese von Wasserman et al. wurde 1979 veröffentlicht^[174]. Eine wichtige stereoselektive Cyclisierung zu β -Lactamen führten Mattingly und Miller et al. ein^[182, 186]. N-Boc-1-serin 128 wird mit O-Benzylhydroxylamin in Gegenwart eines Carbodiimids zum Hydroxamsäure-Derivat 129 umgesetzt. Durch die hohe Acidität des Hydroxamsäureprotons verläuft die Cyclisierung zu 130 mit Triphenylphosphoran/CCl₄/Triethylamin leicht und in guten Ausbeuten ohne Racemisierung, Elimi-



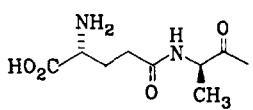
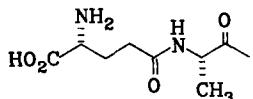
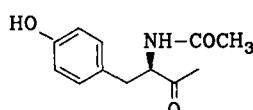
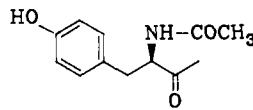
nierung und Bildung von Nebenprodukten. Debenzylierung durch Hydrogenolyse und Reduktion des N-Hydroxy- β -lactams mit Titantrichlorid liefert 131, das durch Amidalkylierung und partielle Schutzgruppenabspaltung die bekannte Zwischenstufe 127 der Nocardicin-Synthese ergibt.



6.2. Monobactame

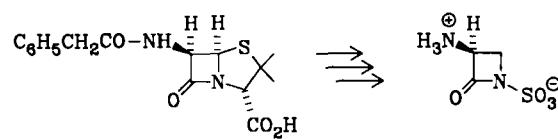
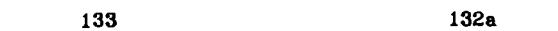
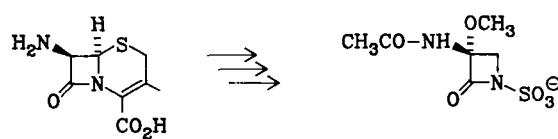
Die wichtigste Gruppe monocyclischer β -Lactam-Antibiotika wurde erst vor wenigen Jahren entdeckt. 1981 beschrieben Arbeitsgruppen der Firmen Takeda^[175] und Squibb^[176] unabhängig voneinander diese neue Klasse von Naturstoffen. Sulfazecine oder Monobactame – der letzter genannte Name hat sich inzwischen für die ganze Klasse durchgesetzt – haben als besonderes Merkmal einen 4-unsubstituierten β -Lactamring, eine 3-Acylamidogruppe und die in der Natur nur selten vorkommende Gruppierung $>N-SO_3H$. Die Acylgruppe besteht bei einigen Verbindungen aus einem Di-, Tri- oder Oligopeptidrest, jedoch wurde auch die einfach acetylierte Verbindung gefunden. Meist liegen die natürlichen Monobactame als 3-Methoxy-derivate vor. Das Vorkommen weniger nicht methoxylierter Monobactame legt die Vermutung nahe, daß diese nur Zwischenstufe der Biosynthese sind. Die ersten natürlichen Monobactame (Tabelle 13) wurden durch aufwendige Screeningprogramme unter anderem mit β -Lactam-supersensitiven Bakterien-Teststämmen von *Bacillus licheniformis*^[175], *Pseudomonas aeruginosa* PsC^{ss} und *Escherichia coli*

Tabelle 13. Monobactame.

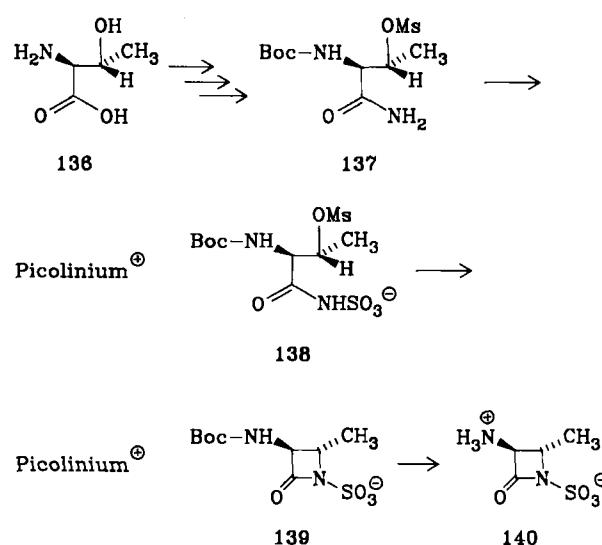
Nr.	Wiss. Kurz-bezeichnung	R	X
132a	SQ 26 180	CH ₃ CO	OCH ₃
132b	SQ 26 445 Sulfazecin		OCH ₃
132c	Isosulfazecin		OCH ₃
132d	SQ 26 700		H
132e	SQ 26 875		OCH ₃

chia coli PG8 nachgewiesen. Im Gegensatz zu Penicillinen, Cephalosporinen und Nocardicinen sind die Monobactame keine Stoffwechselprodukte von Pilzen und Actinomyceten, sondern von Bakterien. 132b wurde aus mehreren Stämmen von *Gluconobacter sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Agrobacterium radiobacter*, *Flexibacter sp.* und *Chromobacterium violaceum* isoliert^[177]. Es ist wegen der 3-Methoxygruppe sehr beständig gegen β -Lactamasen. Ähnlich den natürlichen Nocardicinen zeigen die aus Bakterien isolierten Monobactame nur eine geringe antibiotische Aktivität gegen gramnegative Bakterien und Pseudomonaden und sind kaum gegen grampositive Erreger von Infektionen wirksam.

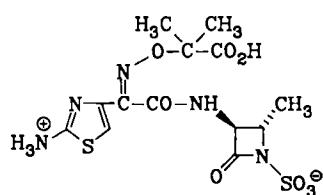
Um die Wirkung zu steigern, wurden das Grundgerüst und die 3-Acylamido-Seitenkette variiert. Dazu war es notwendig, die Stammverbindung 3-Aminomonobactamsäure (3-AMA) 135 in die Hand zu bekommen. Der von den Penicillinen her bekannte Weg, über die Desacylierung des aus Fermentationsbrühen gewonnenen Materials zur Stammverbindung zu kommen, war nicht beschreibbar; das Fermentationsprodukt ist ein Gemisch von mehreren schlecht trennbaren Monobactamen, in dem die methoxilierten Produkte überwiegen, deren antibiotische Wirksamkeit geringer ist. Die Umwandlung von 7-Amino-desacetoxycephalosporansäure 133 zur 3-Acetylarnino-3-methoxymonobactamsäure 132a^[178] und von Penicillin G 134 zu 3-Aminomonobactamsäure 135^[179, 180] bewiesen die konfigurative Übereinstimmung der 3-Aminogruppe von 135 mit 7-NH₂ von Cephalosporinen und 6-NH₂ von Penicillinen. 4-Substituierte Monobactame sind allerdings so nicht zugänglich. Als Alternative blieb somit nur die Totalsynthese.



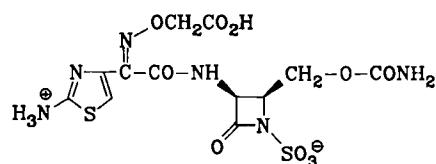
Eine stereospezifische Totalsynthese von (S)-3-Amino-monobactamsäuren, die auch die Herstellung von 4-alkylierten β -Lactamen ermöglicht, wurde von Chemikern der Firma Squibb publiziert^[181]. Threonin 136 erwies sich als geeignetes Edukt mit zwei Asymmetriezentren, die es gilt, über eine Folge stereoselektiver Syntheseschritte zu erhalten. Nach Überführung von Threonin in sein Amid und Blockierung der α -Aminogruppe wird die Hydroxygruppe durch Mesylierung in eine potentielle Abgangsgruppe umgewandelt. Sulfonierung des Amidstickstoffs mit dem Picolinium-SO₃-Komplex acidifiziert das Amidwasserstoffatom so stark, daß intramolekulare Cyclisierung bereits in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat als Base eintritt. Durch Schutzgruppenabspaltung erhält man (3*S*,4*S*)-*trans*-3-Amino-4-methylmonobactamsäure 140 in ca. 50% Ausbeute (bezogen auf Threonin); 140 ist eine für die Synthese aktiver Monobactame geeignete Ausgangsverbindung.



Strukturvariationen am Acylamidorest führten schließlich zu Aztreonam (SQ 26 776) 141^[183], einem parenteral zu applizierenden Antibioticum mit hoher, der Cephalosporine der dritten Generation vergleichbarer Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien und Pseudomonaden, aber nur geringer Aktivität gegen grampositive Erreger. 141 ist aufgrund des 4-Methylsubstituenten sehr stabil gegen chromosomal codierte und plasmidcodierte β -Lactamasen. Wie alle β -Lactam-Antibiotica zeichnet sich auch Aztreonam durch geringe Toxizität und gute Verträglichkeit aus.

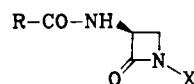


141. Aztreonam



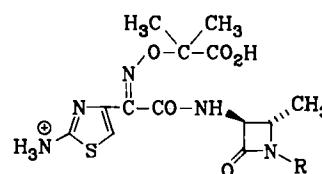
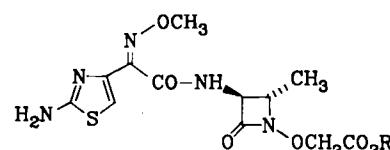
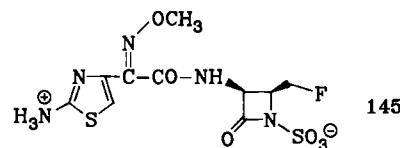
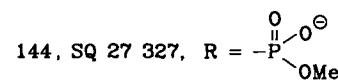
142. Carumonam

Inzwischen hat Carumonam (AMA 1080; Ro 17-2301) 142, ein anderes parenteral wirksames Monobactam, das Stadium der klinischen Entwicklung erreicht. Dieses von Takeda und Hoffmann-La Roche gemeinsam entwickelte Monobactam-Derivat ähnelt Aztreonam in seinen mikrobiellen und pharmakologischen Eigenschaften. Einige Synthesen wurden bislang publiziert^[184a], unter anderem eine stereorationale, ausgehend von L-Ascorbinsäure^[184b].

Tabelle 14. Monocyclische β -Lactame mit negativ geladenem Stickstoffsubstituenten.

	X	Lit.
Monophosphame	$-\overset{\text{O}}{\underset{\text{OAlkyl}}{\text{P}}}^{\ominus}$	[187]
Monocarbame	$-\overset{\text{O}}{\underset{\text{SO}_2\text{-NH-AcyI}}{\text{C}}}^{\ominus}$	[187]
Monosulfactame	$-\text{OSO}_3^{\ominus}$	[188]
Oxamazine	$-\text{OCH}_2\text{CO}_2^{\ominus}$	[189]
N-(Tetrazol-5-yl)-acetidinone	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{N}-\text{N} \\ \\ \text{N} \end{array}^{\ominus}$	[190]

Monocyclische β -Lactame mit anderen Substituenten am β -Lactamstickstoff als Sulfat, die ebenfalls elektronenziehend sind und Säurecharakter haben, wurden durch Totalsynthese erhalten und auf antibiotische Wirkung geprüft (Tabelle 14). Abhängig vom 3-Acylamido-Substituenten zeigen sie mäßige bis gute antibakterielle Wirkung^[187]; ähnlich aktiv wie Aztreonam sind z. B. SQ 82 228 143 und SQ 27 327 144. Die Veränderung des 4-Substituenten wurde vielfach untersucht. Alkylsubstituenten, die größer sind als die Methylgruppe, erhöhen zwar die Stabilität der Monobactame gegen β -Lactamasen, jedoch geht die bakterielle Aktivität zurück^[187, 191]. Von den funktionalisierten 4-Methylmonobactamen fand das 4-Fluormethylmonobactam 145 besondere Beachtung. 145, von drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander synthetisiert^[192-194], zeigte ebenfalls hohe antibakterielle Wirkung gegen einige gram-negative Stämme.

143, SQ 82 228, R = $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{N-SO}_2\text{-C}_2\text{H}_5}}{\text{C}}^{\ominus}$ 146a, SQ 82 531, R = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$
146b, SQ 82 291, R = Na

Kürzlich wurde über die Prodrug-Form eines monocyclischen β -Lactams berichtet^[195]. Nach oraler Applikation von SQ 82 531 146a traten im Tierversuch hohe Blutspiegel der Stammverbindung 146b auf.

7. Schluß und Ausblick

Dieser Überblick versuchte den Entwicklungsstand der β -Lactam-Antibiotika aus der Sicht der Arzneimittelchemie darzustellen. Diese Wirkstoffklasse ist wie keine andere in ihren physikochemischen und biologischen Eigenschaften untersucht worden, wird aber dennoch mit hohem Einsatz weiterentwickelt. Das Prinzip der Wirkstoffoptimierung durch Strukturmodifikation hat sich hervorragend bewährt und ist ein Musterbeispiel dafür, welchen Beitrag die synthetische Naturstoffchemie zur medikamentösen Behandlung von Krankheiten leisten kann. Die neuen β -Lactam-Antibiotika, die seit kurzem auf dem Markt sind oder sich in klinischer Prüfung befinden, haben hervorragende Wirkungsspektren und erweitern und verbessern die therapeutischen Möglichkeiten bei lebensbedrohenden Infektionen wesentlich. Fortschritte dieser Art werden nicht immer voll gewürdigt, weil die Behandlung von Infektionskrankheiten für den Laien fast selbstverständlich ist und selbst mancher Arzt heute überfordert wird, wenn er den optimalen Wirkstoff im speziellen Krankheitsfall auswählen soll.

Sicherlich ist das ideale Antibioticum noch nicht gefunden. Die Schwierigkeiten, diesem Ziel näher zu kommen, liegen in der großen Vielfalt und der über Milliarden von Jahren optimierten Verteidigungsstrategie der Bakterien.

Diese Strategie ist ein Ausdruck der ungeheuren Variabilität der lebenden Zelle unter einem Selektionsdruck. Die langsam zunehmende Resistenzentwicklung bei Bakterien folgt wie bei einem Schachspiel der Regel von Zug und Gegenzug. Sie beruht auf vielen unterschiedlichen molekularen Mechanismen, wobei besonders die Induktion von β -Lactamasen, die verminderte Permeabilität durch die Bakterienzellwand und die geringere Affinität zu den Zielenzymen der Bakterien unter der Antibiotica-Behandlung eine Rolle spielen. Die Verschiebung des Spektrums der krankheitsauslösenden Keime ist ein weiterer Grund, der den Fortschritt der Antibiotica-Therapie erschwert. Besonders gramnegative Erreger und sogenannte Opportunisten, z. B. Pseudomonaden, Serratien und Proteus-Stämme, lösen heute weit häufiger schwere Infektionen aus als früher. Das Problem der chronischen Infektion ist noch nicht gelöst.

Neue β -Lactam-Antibiotica mit verbesserten Eigenschaften erfordern eine aufwendigere Chemie. Besonders die Synthese der neuen „nichtklassischen“ Verbindungen aus der Reihe der Peneme und Carbapeneme stellt den Chemiker vor das Problem, Reaktionen, die spezifische Bedingungen verlangen, ins Technische zu übertragen. Für die Zukunft ist es wichtig, durch Kombination enzymatischer und leicht durchführbarer stereoselektiver Reaktionen kurze und in hohen Ausbeuten verlaufende ökonomische Synthesewege auszuarbeiten^[196]. Der Antibiotica-Markt ist preissensibel geworden; eine preisliche Obergrenze kann nicht überschritten werden. Für die verbesserte Gewinnung natürlicher Antibiotica ergeben sich durch die Gentechnologie neue Ansatzpunkte. Durch Eingriffe in die DNA der Mikroorganismen sollte es möglich sein, Stämme zu entwickeln, die bei der Fermentation höhere Ausbeuten liefern oder sogar die Produktion neuer Antibiotica ermöglichen.

Die Suche nach wirksameren Antibiotica muß eine ständige Aufgabe der chemotherapeutischen Forschung bleiben, wenn wir den hohen Standard in der Therapie von Infektionskrankheiten halten wollen. Die neuen Wirkstoffe müssen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Notwendigkeit nach sehr strengen Kriterien ausgewählt und bewertet werden, bevor sie zur klinischen Anwendung kommen.

Eingegangen am 19. November 1984 [A 523]

- [1] J. R. E. Hoover in A. L. Demain, N. A. Solomon: *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 67, Part 2, Springer, Berlin 1983, S. 119–245.
- [2] a) S. Mitsuhashi: *Beta-Lactam Antibiotics*, Japanese Scientific Society Press, Tokyo/Springer, Berlin 1983; b) H. Noguchi, S. Mitsuhashi in [2a], S. 59–81.
- [3] D. Perlman: *Structure-Activity Relationships among the Semisynthetic Antibiotics*, Academic Press, New York 1977.
- [4] M. Salton, G. D. Shockman: *β -Lactam Antibiotics, Mode of Action, New Developments and Future Prospects*, Academic Press, New York 1981.
- [5] a) R. B. Morin, M. Gorman: *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Academic Press, New York 1982; b) [5a], Vol. 1: *Penicillins and Cephalosporins*; c) [5a], Vol. 2: *Nontraditional β -Lactam Antibiotics*; d) [5a], Vol. 3: *The Biology of β -Lactam Antibiotics*.
- [6] a) P. G. Sammes: *Topics in Antibiotic Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester 1980; b) [6a], Vol. 3: *New β -Lactam Antibiotics*; c) [6a], Vol. 4: *The Chemistry and Antimicrobial Activity of New Synthetic β -Lactam Antibiotics*.
- [7] L. P. Garrod, H. P. Lambert, F. O'Grady, P. M. Waterworth: *Antibiotics and Chemotherapy*, Churchill Livingstone, Edinburgh 1981.
- [8] H. Umezawa, A. L. Demain, T. Hata, C. R. Hutchinson: *Trends in Antibiotic Research*, Japan Antibiotic Research Association, Tokyo 1982.
- [9] D. Adam, H. Grobecker, K. G. Naber: *Fortschritte der Antimikrobiellen, Antineoplastischen Chemotherapie (FAC) – Cephalosporine der 80er Jahre*, Futuramed, München 1982.
- [10] H. C. Neu: *New Beta-Lactam Antibiotics: A Review from Chemistry to Clinical Efficacy of the New Cephalosporins; Symposia on Frontiers of Pharmacology*, Vol. 1, F. C. Wood Institute for the History of Medicine, Philadelphia 1982.
- [11] G. I. Gregory: *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Special Publication No. 38, The Royal Society of Chemistry, London 1980.
- [12] W. Dürckheimer in [9], S. 17–38.
- [13] a) E. Ehlers, W. Dürckheimer, E. Schrinner, *Pharm. Heute* 93 (1981) 65; b) S. M. Roberts, *Chem. Ind. (London)* 1984, 162; c) A. G. Brown, *J. Antimicrob. Chemother.* 7 (1981) 15.
- [14] W. Lwowski in A. R. Katritzky, C. W. Rees: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7, Part 5, Pergamon Press, Oxford 1984.
- [15] R. Labia, C. Morin, *J. Antibiot.* 37 (1984) 1103.
- [16] H. C. Neu, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22 (1982) 599.
- [17] C. M. Cimarusti, *J. Med. Chem.* 27 (1984) 247.
- [18] M. Cole, *Drugs of the Future* 6 (1981) 697.
- [19] *Biogenesis*: a) A. L. Demain, J. Kupka, Y.-Q. Shen, S. Wolfe in [8], S. 233 ff; b) J. F. Martin, G. Revilla, D. M. Zanca, M. J. López-Nieto in [8], S. 258 ff; c) A. L. Demain in [4], S. 567 ff; d) Y. Fukagawa, K. Kubo, K. Okamura, T. Ishikura in [8], S. 248 ff; e) S. W. Elson in [11], S. 142 ff; f) J. E. Baldwin in W. Bartmann, B. M. Trost: *Selectivity, a Goal for Synthetic Efficiency, Workshop Conferences Hoechst*, Vol. 14, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 391 ff.
- [20] *Genetic Engineering*: a) Kapitel „Genetics“ in [8], S. 16–78; b) D. A. Hopwood in [4], S. 585 ff.
- [21] *Struktur und Aktivität, theoretische und physikalische Studien – Übersichten*: a) D. B. Boyd in [5b], S. 437 ff; b) N. C. Cohen, *Actual. Chim.* (Mai 1983) 7; c) *J. Med. Chem.* 26 (1983) 259; d) M. Takasuka, J. Nishikawa, K. Tori, *J. Antibiot.* 35 (1982) 1729; e) D. B. Boyd, *J. Med. Chem.* 26 (1983) 1010.
- [22] *Penicillin-Bindeproteine – Übersichten*: a) M. Matsuhashi, F. Ishino, S. Tamai, S. Nakajima-Iijima, S. Tomioka, J. Nakagawa, A. Hirata in [8], S. 99 ff; b) Kapitel 5 in [2a], S. 177 ff; c) N. A. C. Curtis, G. W. Ross in [11], S. 203 ff; d) M. Nishida, Y. Shigi in [10], S. 65–81; e) Kapitel 2 in [4], S. 101 ff; f) A. F. W. Coulson, *Nature (London)* 309 (1984) 668; g) Lit. [5d].
- [23] J. A. Kelly: *The Target of Penicillin*, de Gruyter, Berlin 1983, S. 387.
- [24] *β -Lactamasen und β -Lactamase-Stabilität – Übersichten*: a) K. Bush, R. B. Sykes in [10], S. 45 ff; b) J.-C. Pechère, R. Levesque, *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (1983) 529; c) L. Cama in [9], S. 27 ff.
- [25] *Resistenz – Übersichten*: a) S. Mitsuhashi, M. Inoue in [2a], S. 15 ff; b) Kapitel 4 in [4], S. 261 ff; c) B. Wiedemann, S. 41 ff, H. Grimm, S. 49 ff. A. Bauernfeind, K. Naber, S. 57 ff, Kapitel 11 in [9]; d) R. Schmitt, *Naturwiss. Rundsch.* 35 (1982) 139; e) R. Slack, *J. Antimicrob. Chemother.* 13 Suppl. B (1984) 1; f) K. J. Towner, *J. Antimicrob. Chemother.* 13 (1984) 526.
- [26] *Pharmakokinetik – Übersichten*: a) C. H. Nightingale, M. A. French, R. Quintiliani in [2a], S. 259 ff; b) Kapitel 3 in [9], S. 105 ff; c) J. A. Webster, W. J. Wheeler in [5b], S. 371 ff.
- [27] P. H. Milner, A. W. Guest, F. P. Harrington, R. J. Ponsford, T. C. Smale, A. V. Stachulski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 1337.
- [28] a) P. D. Singh, M. G. Young, J. H. Johnson, C. M. Cimarusti, R. B. Sykes, *J. Antibiot.* 37 (1984) 773; b) 24. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (24. ICAAC), Washington, Okt. 1984; c) J. Shoji, T. Kato, W. Nagata, Y. Terui, T. Hattori, K. Matsuimoto, E. Kondo in [28b], Abstr. No. 1139; *J. Antibiot.* 37 (1984) 1486.
- [29] R. Bucourt, R. Heymès, A. Lutz, L. Pénasse, J. Perronet, *Tetrahedron* 34 (1978) 2233; C. R. Acad. Sci. 284 (1977) 1847.
- [30] a) *Drugs of the Future* 3 (1978) 749; 4 (1979) 762; 5 (1980) 519; b) *J. Antimicrob. Chemother.* 6 Suppl. A (Sept. 1980); c) *ibid.* 14 Suppl. B (Sept. 1984).
- [31] W. Dürckheimer, J. Blumbach, R. Heymès, E. Schrinner, K. Seeger in [10], S. 3 ff.
- [32] M. Narisada, T. Yoshida, M. Ohtani, K. Ezumi, M. Takasuka, *J. Med. Chem.* 26 (1983) 1577.
- [33] *Drugs of the Future* 5 (1980) 146; 6 (1981) 196; 7 (1982) 197; 8 (1983) 260; 9 (1984) 216.
- [34] *Drugs of the Future* 5 (1980) 226; 6 (1981) 313; 7 (1982) 345; 8 (1983) 445.
- [35] a) *Drugs of the Future* 6 (1981) 132; 7 (1982) 193; 8 (1983) 254; b) R. Reiner, U. Weiss, U. Brombacher, P. Lanz, M. Montavon, A. Furlemeyer, P. Angehrn, P. J. Probst, *J. Antibiot.* 33 (1980) 783.
- [36] a) J. Blumbach, W. Dürckheimer, E. Ehlers, K. Fleischmann, N. Klesel, M. Limbert, B. Mencke, J. Reden, K.-H. Scheunemann, G. Seibert, M. Wieduwilt, E. Schrinner, K. Seeger, 21. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (21. ICAAC), Chicago 1981, Abstr. No. 115, 116; b) M. Limbert, N. Klesel, K. Seeger, G. Seibert, I. Winkler, E. Schrinner, *J. Antibiot.* 37 (1984) 892; c) N. Klesel, M. Limbert, K. Seeger, G. Seibert, I. Winkler, E. Schrinner, *ibid.* 37 (1984) 901.
- [37] W. V. Curran, A. A. Ross, *J. Antibiot.* 36 (1983) 179.
- [38] *Drugs of the Future* 9 (1984) 572.

- [39] T. Kobayashi, K. Sawa, K. Kagawa, M. Bunai, K. Watanabe, K. Ueno in [28b], Abstr. No. 223.
- [40] *Drugs of the Future* 4 (1979) 400; 5 (1980) 315; 6 (1981) 378.
- [41] a) J. Chamberlain, J. D. Coombes, D. Dell, J. M. Fromson, R. J. Ings, C. M. Macdonald, J. McEwens in [30b], S. 69ff; b) V. Das Gupta, *J. Pharm. Sci.* 73 (1984) 565.
- [42] a) H. Nakano, *Med. Res. Rev.* 1 (1981) 127; b) H. Takasugi, H. Kochi, T. Masugi, H. Nakano, T. Takaya, *J. Antibiot.* 36 (1983) 846.
- [43] a) *Drugs of the Future* 6 (1981) 612; 7 (1982) 767; 8 (1983) 890; 9 (1984) 782; b) E. M. Wilson, *Chem. Ind. (London)* 1984, 217.
- [44] a) *Drugs of the Future* 9 (1984) 252; b) 23. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (23. ICAAC), Las Vegas 1983; c) R. Lattrell, J. Blumbach, W. Dürckheimer, R. Kirrstetter, N. Klesel, W. Schwab, G. Seibert, K. Seeger, M. Wieduwilt in [44b], Abstr. No. 571; d) R. Lattrell, W. Dürckheimer, N. Klesel, R. Kirrstetter, G. Seibert, M. Wieduwilt in K. H. Spitzky, K. Karrer: *Tom 4, PS 4.2/II*, 1-5, Proceedings, 13. Int. Congress of Chemotherapy (13. ICC), Verlag Eggermann, Wien 1983; e) G. Seibert, N. Klesel, M. Limbert, E. Schrinner, K. Seeger, I. Winkler, R. Lattrell, J. Blumbach, W. Dürckheimer, K. Fleischmann, R. Kirrstetter, B. Mencke, B. C. Ross, K.-H. Scheunemann, W. Schwab, M. Wieduwilt, *Arzneim.-Forsch.* 33 (1983) 1084; f) G. Seibert, M. Limbert, I. Winkler, T. Dick, *Infection (Munich)* 11 (1983) 275.
- [45] T. Uen, T. Ikeuchi, Y. Osada, H. Ogawa, K. Sato, S. Mitsuhashi in [28b], Abstr. No. 729.
- [46] E. B. Looker, DOS 3323450 (12. Jan. 1984); C. E. Newall, 3. Int. Symp. on Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, Cambridge, Juli 1984.
- [47] a) W. H. W. Lunn, J. K. Shadie, DOS 3233377; *Chem. Abstr.* 99 (1983) 5439; b) S. J. Bogard, R. F. Brown, F. T. Counter, P. W. Ensminger, A. S. Katner, M. D. Kinnick, R. I. Kochler, W. H. W. Lunn, J. L. Ott, D. A. Preston, J. K. Shadie, J. K. Swartzendruber, J. R. Turner, R. T. Vasileff, J. A. Webber, J. A. Eudaly, J. F. Quay, R. R. Ruffolo, J. F. Stucky, W. E. Wright in [44b], Abstr. No. 995, 996.
- [48] a) J. Okumura, S. Aburaki, H. Kamachi, Y. Narita, T. Naito, H. Kawaguchi in [44b], Abstr. No. 576; b) S. Aburaki, H. Kamachi, C. Urayasa, Y. Narita, Y. Okumura, T. Naito, DOS 3307550; *Chem. Abstr.* 100 (1983) 6202x.
- [49] J. L. Spencer, F. Y. Siu, B. G. Jackson, H. M. Higgins, E. H. Flynn, *J. Org. Chem.* 32 (1967) 500.
- [50] *Drugs of the Future* 5 (1980) 67; 6 (1981) 110.
- [51] a) *Drugs of the Future* 8 (1983) 785; b) L. R. Koupal, B. Weissberger, D. L. Shungu, E. Weinberg, H. H. Gadebusch, *J. Antibiot.* 36 (1983) 47.
- [52] W. Dürckheimer, N. Klesel, M. Limbert, E. Schrinner, K. Seeger, H. Seliger in [11], S. 46ff.
- [53] Übersichten: a) A. Tsuji, T. Yamana in [2a], S. 235ff; b) H. Ferres, *Chem. Ind. (London)* 1980, 435.
- [54] R. Lattrell, W. Dürckheimer, R. Kirrstetter, M. Limbert, W. Schwab, G. Seibert, M. Wieduwilt, Poster, 20. Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Paris, Juli 1984.
- [55] a) J. Goto, K. Sakane, T. Teraji, *J. Antibiot.* 37 (1984) 557; b) I. Csendes, B. W. Müller, W. Tosch, *ibid.* 36 (1983) 1020.
- [56] K. Sakagami, T. Mishina, T. Kuroda, M. Hatanaka, T. Ishimaru, *J. Antibiot.* 36 (1984) 1205.
- [57] J. Goto, K. Sakane, Y. Nakai, T. Teraji, T. Kamiya, *J. Antibiot.* 37 (1984) 532.
- [58] J. Goto, K. Sakane, Y. Nakai, T. Teraji, T. Kamiya, *J. Antibiot.* 37 (1984) 546.
- [59] I. Csendes, B. Müller, *Eur. Pat.* 70803 (26. Jan. 1983).
- [60] R. Scartazzini, *Eur. Pat.* 76452 (13. Apr. 1983).
- [61] J. Blumbach, G. Seibert, unveröffentlichte Versuche.
- [62] *Drugs of the Future* 4 (1979) 675; 5 (1980) 470; 6 (1981) 569.
- [63] *Drugs of the Future* 5 (1980) 254; 7 (1983) 907.
- [64] *Drugs of the Future* 8 (1983) 102; 9 (1984) 140.
- [65] K. Takada, Y. Shitorii, T. Fujii, N. Sato, T. Aoyama: *Tom 4, SE 4.2/15-9, Proceedings, 13. Int. Congress of Chemotherapy (13. ICC)*, Verlag Eggermann, Wien 1983.
- [66] *Drugs of the Future* 7 (1982) 373; 9 (1984) 460.
- [67] a) E. M. Gordon, R. B. Sykes in [5b], S. 199ff; b) E. O. Stapley, J. Birnbaum in [4], S. 327ff.
- [68] *Drugs of the Future* 6 (1981) 609; 7 (1982) 766; 8 (1983) 889; 9 (1984) 781.
- [69] M. Tai, Y. Fukuoka, A. Yotsuji, K. Kumano, M. Takahata, H. Mikami, T. Yasuda, I. Saikawa, S. Mitsuhashi, *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 (1982) 728.
- [70] *Drugs of the Future* 7 (1982) 395; 9 (1983) 554.
- [71] *Drugs of the Future* 8 (1983) 682; 9 (1984) 628.
- [72] T. Yasuda, A. Yotsuji, S. Okamoto, S. Mitsuhashi in [28b], Abstr. No. 224.
- [73] a) S. M. Harding, P. E. O. Williams, J. Ayrton, *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 (1984) 78; b) D. H. Adams, I. D. Farrell, M. J. Wood, 4. Mediterranean Congress of Chemotherapy, Rhodos, Okt. 1984, Abstr. No. 526.
- [74] N. Kakeya, K. Nishimura, A. Yoshimi, S. Nakamura, S. Nishizawa, S. Tamaki, H. Matsui, T. Kawamura, M. Kasai, T. Tachi, K. Kitao in [44b], Abstr. No. 257.
- [75] L. D. Hatfield, W. H. W. Lunn, B. G. Jackson, L. A. Peters, L. C. Blaszcak, J. W. Fisher, J. P. Gardner, J. M. Dunigan in [11], S. 109ff.
- [76] M. Ochiai, A. Morimoto, T. Miyawaki, Y. Matsushita, T. Okada, H. Natsugari, M. Kida, *J. Antibiot.* 34 (1981) 171.
- [77] H. Takasugi, H. Kochi, T. Masugi, H. Nakano, T. Takaya, *J. Antibiot.* 36 (1983) 846.
- [78] V. Hitzel, R. Lattrell, D. Bormann, DOS 2804040; *Chem. Abstr.* 92 (1980) 22513w; M. D. Cooke, V. Hitzel, *Arzneim.-Forsch.* 34 (1984) 1716.
- [79] R. Heymès, D. Pronine, Eur. Pat. 34536; *Chem. Abstr.* 96 (1982) 122510u.
- [80] J. Blumbach, W. Dürckheimer, J. Reden, H. Seliger, DOS 2758000; *Chem. Abstr.* 91 (1979) 140858q.
- [81] a) G. Ascher, Eur. Pat. 37380; *Chem. Abstr.* 96 (1982) 85317p; b) D. Farge, P. le Roy, C. Moutonnier, J. F. Peyronel, DOS 3105136 (10. Dez. 1981).
- [82] T. Kometani, H. Sekine, T. Honda, *Heterocycles* 20 (1983) 1577.
- [83] H. B. König, K. G. Metzger, H. A. Offe, W. Schröck, *Arzneim.-Forsch.* 33 (1983) 88.
- [84] R. D. G. Cooper, G. A. Koppel in [5b], S. 87.
- [85] E. M. Gordon, R. B. Sykes in [5b], S. 315.
- [86] Mechanismus von β -Austausch und β -Lactamringöffnung: a) L. D. Hatfield, J. W. Fisher, J. M. Dunigan, R. W. Burchfield, J. M. Greene, J. A. Webber, R. T. Vasileff, M. D. Kinnick, *Phil. Trans. R. Soc. London B*, 289 (1980) 173; b) M. I. Page, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 144; c) M. I. Page, P. Proctor, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3820; d) W. S. Faraci, R. F. Pratt, *ibid.* 106 (1984) 1489; e) E. J. J. Grabowski, A. W. Douglas, G. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 267.
- [87] H. Sadaki, H. Imazumi, T. Nagai, K. Takeda, I. Myokan, T. Inaba, Y. Watanabe, Y. Fukuoka, S. Minami, I. Saikawa, DOS 3341591 (17. Mai 1984), Beispiel 1.
- [88] R. D. G. Cooper, G. A. Koppel in [5b], S. 83-87.
- [89] a) F. Animati, M. Botta, F. De Angelis, A. Dorigo, I. Grgurina, R. Nicoletti, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 2281; b) B. R. Cowley, D. C. Humber, B. Laundon, A. G. Long, A. L. Lynd, *Tetrahedron* 39 (1983) 461.
- [90] T. L. Ho, G. A. Olah, *Angew. Chem.* 88 (1976) 847; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 774.
- [91] R. Bonjouklian, M. L. Phillips, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3915.
- [92] a) R. Kirrstetter, W. Dürckheimer, R. Lattrell, W. Schwab, DOS 3316797 (8. Nov. 1984); b) Zur Adduktbildung zwischen Basen und Halogensilanen siehe H. J. Campbell-Ferguson, E. A. V. Ebsworth, *J. Chem. Soc. A* 1966, 1508; K. Hensen, T. Zengerly, P. Pickel, G. Klebe, *Angew. Chem.* 95 (1983) 739; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 725; *Angew. Chem. Suppl.* 1983, 973.
- [93] D. C. Humber, S. B. Laing, G. G. Weingarten in [11], S. 38ff.
- [94] a) S. Kukolja, R. R. Chauvette in [5b], S. 194; b) J. A. Webber, J. L. Ott, R. T. Vasileff, *J. Med. Chem.* 18 (1975) 986.
- [95] a) S. Kukolja, R. R. Chauvette in [5b], S. 95ff; b) M. Gorman in [4], S. 377ff; c) L. D. Hatfield, L. C. Blaszcak, J. W. Fischer, C. A. Bunnel, *Eur. Pat.* 14567 (20. Aug. 1980); *Eur. Pat.* 15079; *Chem. Abstr.* 94 (1981) 156523z.
- [96] a) S. Kukolja, R. R. Chauvette in [5b], S. 170ff; b) T. Takaya, J. Takasugi, T. Masugi, H. Kochi, H. Nakano, *J. Antibiot.* 34 (1981) 1357.
- [97] L. D. Cama, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7582.
- [98] R. A. Firestone, J. L. Fahey, N. S. Maciejewicz, G. S. Patel, B. G. Christensen, *J. Med. Chem.* 20 (1977) 551.
- [99] M. Narisada, T. Yoshida, H. Onoue, M. Ohtani, T. Okada, T. Tsuji, I. Kikkawa, N. Haga, H. Satoh, H. Itani, W. Nagata, *J. Med. Chem.* 22 (1979) 757.
- [100] T. Yoshida, *Phil. Trans. R. Soc. London B* 289 (1980) 231.
- [101] T. Yoshida in [10], S. 23.
- [102] T. Yoshida, T. Tsuji, S. Matsuura, T. Matsubara, Y. Harada in [44b], Abstr. No. 265.
- [103] W. Nagata, M. Narisada, T. Yoshida in [5c], S. 1.
- [104] R. D. G. Cooper in [6b], S. 39.
- [105] M. Yoshioka, T. Tsuji, S. Uyeo, S. Yamamoto, T. Aoki, Y. Nishitani, S. Mori, H. Satoh, Y. Hamada, H. Ishitobi, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 351.
- [106] Y. Hamashima, S. Yamamoto, S. Uyeo, M. Yoshioka, M. Murakami, H. Ona, Y. Nishitani, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2595.
- [107] R. D. G. Cooper, F. L. José, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 2575.
- [108] L. D. Hatfield, J. Fisher, F. L. José, R. D. G. Cooper, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4897.
- [109] T. Aoki, K. Minami, T. Kubota, Y. Hamashima, W. Nagata, *Heterocycles* 18 (1982) 201.
- [110] W. H. W. Lunn, R. W. Burchfield, T. K. Elzey, V. Mason, *Tetrahedron Lett.* 1974, 1307.
- [111] S. Uyeo, I. Kikkawa, Y. Hamashima, H. Ona, Y. Nishitani, K. Okada, T. Kubota, K. Ishikura, Y. Ide, K. Nakano, W. Nagata, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4403.

- [112] M. Aratani, D. Hagiwara, H. Takeno, K. Hemmi, M. Hashimoto, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 3682.
- [113] R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Heusler, R. B. Woodward, *Helv. Chim. Acta* 55 (1972) 408.
- [114] R. B. Woodward in J. Elks: *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, Special Publication No. 28*, The Royal Society of Chemistry, London 1977, S. 167.
- [115] J. Ernest, J. Gostelli, C. W. Greengras, W. Holick, D. E. Jackman, H. R. Pfaendler, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 8214.
- [116] J. Ernest in [5c], S. 315.
- [117] W. J. Laenza, F. DiNinno, D. A. Muthard, R. R. Wilkening, K. J. Wildonger, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron* 39 (1983) 2505.
- [118] T. Tanaka, T. Hashimoto, K. Iino, Y. Sugimura, T. Miyadera, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 713.
- [119] M. D. Cooke, K. W. Moore, B. C. Ross, S. E. Turner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1005.
- [120] a) V. M. Girijavallabhan, A. K. Ganguly, S. W. McCombie, P. Pinto, R. Rizvi, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 3485; b) A. K. Ganguly, V. H. Girijavallabhan, S. W. McCombie, P. Pinto, R. Rizvi, P. D. Jeffrey, S. Liu, *J. Antimicrob. Chemother. 9 Suppl. C* (1982) 1.
- [121] Siehe [28b], Abstr. No. 207-220 und 739-744.
- [122] G. Franceschi, M. Foglio, M. Alpegiani, C. Battistini, A. Bedeschi, E. Perrone, F. Zarini, F. Arcamone, *J. Antibiot.* 36 (1983) 936.
- [123] N. Daniels, G. Johnson, B. C. Ross, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1006.
- [124] T. Hayashi, A. Yoshida, N. Takeda, S. Oida, S. Sugawara, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1981) 3158.
- [125] V. M. Girijavallabhan, A. K. Ganguly, P. Pinto, R. Versace, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 908.
- [126] A. Afonso, F. Hon, J. Weinstein, A. K. Ganguly, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6138.
- [127] A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, S. Oida, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 768.
- [128] C. Battistini, C. Scarafile, M. Foglio, G. Franceschi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2395.
- [129] E. Perrone, M. Alpegiani, A. Bedeschi, F. Giudici, G. Franceschi, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 2399.
- [130] P. D. Jeffrey, S. W. McCombie, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 587.
- [131] F. DiNinno, D. A. Muthard, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3535.
- [132] a) 16. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (16. ICAAC), Chicago 1976; b) J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff in [132a], Abstr. No. 227.
- [133] J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, J. Birnbaum, *J. Antibiot.* 32 (1979) 1.
- [134] a) A. G. Birnbaum, D. Butterworth, M. Cole, G. Hanscomb, J. D. Hood, C. Reading, G. N. Rolinson, *J. Antibiot.* 29 (1976) 668; b) A. G. Brown, D. F. Corbett, A. J. Eglington, T. T. Howarth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 523; c) D. F. Corbett, A. G. Eglington, T. T. Howarth, *ibid.* 1977, 953; d) J. D. Hood, S. J. Box, M. S. Verral, *J. Antibiot.* 32 (1979) 295; e) A. G. Brown, D. F. Corbett, A. J. Eglington, T. T. Howarth, *ibid.* 32 (1979) 961; f) S. J. Box, J. D. Hood, S. R. Spear, *ibid.* 32 (1979) 1239.
- [135] a) M. Nakayama, A. Iwasaki, S. Kimura, T. Mizoguchi, S. Tanabe, A. Murakami, I. Watanabe, M. Okuchi, H. Itoh, Y. Saino, F. Kobayashi, T. Mori, *J. Antibiot.* 33 (1980) 1388; b) Y. Nozaki, S. Harada, K. Kitano, A. Imada, *ibid.* 37 (1984) 218.
- [136] a) K. Tanaka, J. Shoji, Y. Terui, N. Tsuji, E. Kondo, M. Mayama, Y. Kawamura, T. Hattori, K. Matsumoto, T. Yoshida, *J. Antibiot.* 34 (1981) 909; b) J. Shoji, H. Hinoo, R. Sakazaki, N. Tsuji, K. Nagashima, K. Matsumoto, Y. Takahashi, S. Kozuki, T. Hattori, E. Kondo, K. Tanaka, *ibid.* 35 (1982) 15.
- [137] N. Tsuji, K. Nagashima, M. Kobayashi, Y. Terui, K. Matsumoto, E. Kondo, *J. Antibiot.* 35 (1982) 536.
- [138] K. Okamura, S. Hirata, Y. Okumura, Y. Fukagawa, Y. Shimauchi, K. Kouno, T. Ishikura, *J. Antibiot.* 31 (1978) 480.
- [139] W. L. Parker, M. L. Rathnum, J. S. Wells, Jr., W. H. Trejo, P. A. Principe, R. B. Sykes, *J. Antibiot.* 35 (1982) 653.
- [140] Y. Fukagawa, K. Kubo, K. Okamura, T. Ishikura, *Proceedings of an Int. Conf. on Trends in Antibiot. Research*, Tokyo 1982, S. 248.
- [141] M. J. Basker, R. J. Boon, P. A. Hunter, *J. Antibiot.* 33 (1980) 878.
- [142] R. W. Ratcliffe, G. Albers-Schönberg in [5c], S. 276.
- [143] T. Kametani, *Heterocycles* 17 (1982) 463.
- [144] H. Kropp, J. S. Kahan, F. M. Kahan, J. Sundelof, G. Darland, J. Birnbaum in [132a], Abstr. No. 228.
- [145] K. J. Wildonger, W. J. Laenza, T. W. Miller, B. G. Christensen, 19. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston 1979, Abstr. No. 232.
- [146] W. J. Laenza, K. J. Wildonger, T. W. Miller, B. G. Christensen, *J. Med. Chem.* 22 (1979) 1435.
- [147] R. Wise, J. M. Andrews, N. Patel, *J. Antimicrob. Chemother.* 7 (1981) 521.
- [148] H. Kropp, J. G. Sundelof, J. S. Kahan, F. M. Kahan, J. Birnbaum, *Antimicrob. Agents Chemother.* 17 (1980) 993.
- [149] H. Kropp, J. G. Sundelof, R. Hajdu, F. M. Kahan, *Antimicrob. Agents Chemother.* 22 (1982) 62.
- [150] S. R. Norrby, K. Bjoernegaard, B. Bormann, L. H. Ferber, J. L. Huber, K. H. Jones, F. M. Kahan, J. S. Kahan, H. Kropp, M. A. P. Meisinger, J. G. Sundelof, *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 (1983) 300.
- [151] H. Kropp, J. G. Sundelof, J. S. Kahan, J. Huber, D. Bohn, L. Gerkens, F. M. Kahan, J. Birnbaum in [44b], Abstr. No. 331.
- [152] T. Miyadera, Y. Sugimura, T. Hashimoto, T. Tanaka, K. Iino, T. Shiba, S. Sugawara, *J. Antibiot.* 36 (1983) 1034.
- [153] T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6161.
- [154] D. G. Melillo, I. Shinkai, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2783.
- [155] D. G. Melillo, T. Liu, K. Ryan, M. Sletzinger, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 913.
- [156] T. Kikuchi, S. Uyeo, *Chem. Pharm. Bull.* 15 (1967) 549.
- [157] W. W. Stuart, *Nature (London)* 229 (1971) 174.
- [158] P. A. Taylor, H. K. Schnoes, R. D. Durbin, *Biochim. Biophys. Acta* 286 (1972) 107.
- [159] J. E. Baldwin, P. D. Bailey, G. Gallacher, K. A. Singleton, P. W. Wallace, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 1049.
- [160] H. Aoki, K. Kunugita, J. Hosoda, H. Imanaka, *Jpn. J. Antibiot.* 30 (Suppl.) (1977) S-207; K. Kitano, K. Kintaka, S. Suzuki, K. Katamoto, K. Nara, Y. Nakao, *Hakko Kogaku Zasshi* 53 (1975) 327.
- [161] H. Aoki, H. Sakai, M. Kohsaka, T. Konomi, J. Hosoda, Y. Kubochi, E. Iguchi, H. Imanaka, *J. Antibiot.* 29 (1976) 492, 890; H. Aoki, M. Kohsaka, J. Hosoda, T. Komori, H. Imanaka, 15. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (15. ICAAC), Washington 1975, Abstr. No. 97.
- [162] M. Hashimoto, T. Komori, T. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3023.
- [163] J. Hosoda, T. Konomi, N. Tani, H. Aoki, H. Imanaka, *Agric. Biol. Chem.* 41 (1977) 2013.
- [164] K. Schaffner-Sabba, B. W. Müller, R. Scartazzini, H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 321.
- [165] T. Komori, K. Kunugita, K. Nakahara, H. Aoki, H. Imanaka, *Agric. Biol. Chem.* 42 (1978) 1439.
- [166] Zusammenfassung: A. K. Bose, B. Ram, M. S. Manhas in W. Bartmann, E. Winterfeldt: *Stereoselective Synthesis of Natural Products, Workshop Conferences Hoechst*, Vol. 7, Excerpta Medica, Amsterdam 1979, S. 181 ff.; R. Lattrell, G. Lohaus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1974, 870.
- [167] T. Kamiya, M. Hashimoto, O. Nakaguchi, T. Oku, *Tetrahedron* 35 (1979) 323.
- [168] T. Kamiya, T. Oku, O. Nakaguchi, H. Takeno, M. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* 1978, 5119.
- [169] W. V. Curran, M. L. Sassiver, A. S. Ross, T. L. Fields, J. H. Boothe, *J. Antibiot.* 35 (1982) 329.
- [170] I. Ugi, *Angew. Chem.* 94 (1982) 826; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 810; I. Ugi, J. Geller, *Chem. Scr.* 22 (1983) 85.
- [171] H. P. Isenring, W. Hofstein, ESOC II, Stresa, Juni 1981, Abstract p 31C; *Synthesis 1981*, 385; *Tetrahedron* 39 (1983) 2591.
- [172] M. Hatanaka, N. Noguchi, T. Ishimaru, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 55 (1982) 1234.
- [173] K. Chiba, M. Mori, Y. Ban, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 770.
- [174] H. H. Wasserman, D. J. Hlasta, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 6780.
- [175] A. Imada, K. Kitano, K. Kintaka, M. Muroi, M. Asai, *Nature (London)* 289 (1981) 590.
- [176] R. B. Sykes, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, K. Bush, D. M. Floyd, N. H. Georopapadakou, W. H. Koster, W. C. Liu, W. L. Parker, P. A. Principe, M. L. Rathnum, W. A. Slusarchyk, W. H. Trejo, J. S. Wells, *Nature (London)* 291 (1981) 489.
- [177] J. S. Wells, J. C. Hunter, G. L. Astle, J. C. Sherwood, C. M. Ricca, W. H. Trejo, D. P. Bonner, R. B. Sykes, *J. Antibiot.* 35 (1982) 814.
- [178] W. L. Parker, W. H. Koster, C. M. Cimarusti, D. M. Floyd, W. C. Liu, M. L. Rathnum, *J. Antibiot.* 35 (1982) 189.
- [179] T. Matsuo, T. Sugawara, H. Masuya, Y. Kawano, N. Noguchi, M. Ochiai, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 1874.
- [180] C. M. Cimarusti, H. E. Applegate, H. W. Chang, D. M. Floyd, W. H. Koster, W. A. Slusarchyk, M. G. Young, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 179.
- [181] D. M. Floyd, A. W. Fritz, C. M. Cimarusti, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 176.
- [182] M. J. Miller, P. G. Mattingly, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1557.
- [183] R. B. Sykes, J. Phillips, *J. Antimicrob. Chemother.* 8 Suppl. e (1981).
- [184] a) S. Kishimoto, M. Sendai, S. Hashiguchi, M. Tommoto, Y. Satoh, T. Matsuo, M. Kondo, M. Ochiai, *J. Antibiot.* 36 (1983) 1421; M. Ochiai, S. Kishimoto, M. Sendai, S. Hashiguchi, T. Matsuo, A. Imada, M. Kondo, Y. Kita in [44b], Abstr. No. 578; b) C. C. Wei, J. Tengi, M. Weigle in [44b], Abstr. No. 324.
- [185] J. A. Chan, E. A. Shultzis, J. J. Dingerdissen, C. W. Debrosse, G. D. Roberts, K. M. Snader in [28b], Abstr. No. 144.

- [186] M. J. Miller, P. G. Mattingly, M. A. Morrison, I. F. Kerwin, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7026.
 [187] C. M. Cimarusti, R. B. Sykes, *Med. Res. Rev.* 4 (1984) 1; W. A. Slusarchyk, T. Dejneka, E. M. Gordon, E. R. Weaver, W. M. Koster, *Heterocycles* 21 (1984) 191; C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, H. Breuer, H. W. Chang, A. W. Fritz, D. M. Floyd, T. P. Kissick, W. H. Koster, D. Krentsch, F. Massa, R. H. Mueller, J. Pluscic, W. A. Slusarchyk, R. B. Sykes, M. Taylor, E. R. Weaver, *Tetrahedron* 39 (1983) 2577.
 [188] E. M. Gordon, M. A. Ondetti, J. Pluscic, C. M. Cimarusti, D. P. Bonner, R. B. Sykes, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6053.
 [189] S. R. Woulfe, M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3293.
 [190] A. Andrus, B. Partridge, J. V. Heck, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 911.
 [191] J. Blumbach, B. Mencke, B. C. Ross, K. H. Scheunemann, unveröffentlichte Ergebnisse.
 [192] J. S. Skotnicki, T. J. Commons, R. W. Rees, J. L. Speth, *J. Antibiot.* 36 (1983) 1201.
 [193] G. Teutsch, A. Bonnet, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 1561.
 [194] K. Yoshioka, T. Miyawaki, S. Kishimoto, T. Matsuo, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 1427.
 [195] J. M. Clark, D. L. Weinberg, S. J. Olsen, D. P. Bonner, R. B. Sykes in [28b], Abstr. No. 139.
 [196] Vgl. S. Wolfe, A. L. Demain, S. E. Jensen, D. W. S. Westlake, *Science* 226 (1984) 1386.

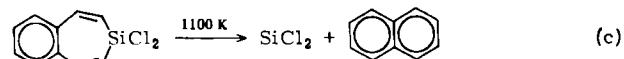
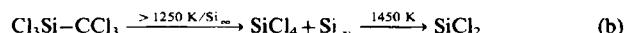
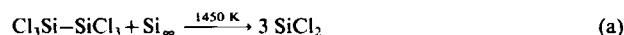
ZUSCHRIFTEN

Autoren, die eine „Zuschrift“ veröffentlichen wollen, sollten vor der Abfassung ihres Manuskripts unbedingt die „Hinweise für Autoren“ lesen, die jeweils im Januarheft eines Jahrgangs nach dem Inhaltsverzeichnis gedruckt sind; auf Anforderung können sie auch von der Redaktion erhalten werden.

SiCl₂: Photoelektronenspektroskopische Optimierung verschiedener Synthesen**

Von Hans Bock*, Bahman Solouki und Günther Maier
Professor Rolf Sammet zum 65. Geburtstag gewidmet

Dihalogensilandiyle (Dihalogensilylene) SiX₂^{***}, die sich als koordinativ ungesättigte Spezies in viele Bindungen zwischen Nichtmetallen einschieben können^[1], sind auf mehreren Wegen zugänglich^[1,2]: Durch Hochtemperaturreaktionen von Siliciumhalogeniden mit Silicium^[1,2a,b] und durch Thermolyse^[1,2c] oder Photolyse^[1] geeigneter organischer Vorläufer. Wir berichten hier über das Photoelektronen(PE)-Spektrum von SiCl₂, das durch Umsetzung von Hexachlorsilan mit Silicium [Reaktion (a)] gewonnen wurde sowie über die Optimierung der Reaktionen (b) und (c) durch PE-spektroskopische on-line-Gasanalytik^[3].



Das als Standard benötigte, bisher unbekannte PE-Spektrum von SiCl₂ wird bei der einheitlich verlaufenden Um-

setzung (a) registriert; es zeigt zwischen 9 und 17 eV ein Ionisationsmuster aus drei Einzel- und zwei Doppelbanden (vgl. Abb. 1).

