

Acta Cryst. (1974). B30, 1605

(5RS, 6RS, 7RS)-7-Phenylacetamino-3-methyl-4,4,7-tricarbomethoxy- Δ 2-cephem

VON D. KOBELT UND E. F. PAULUS

Farbwerke Hoechst AG, vorm. Meister Lucius & Brünig, 6230 Frankfurt (Main) 80, Deutschland (B.R.D)

(Eingegangen am 12. November 1973; angenommen am 25. Januar 1974)

Abstract. Monoclinic, $P2_1/c$, $a=17.054$ (8), $b=8.100$ (7), $c=18.369$ (7) Å, $\beta=118.25$ (3)°, $C_{21}H_{22}N_2O_8S$, racemic, $Z=4$, $M=462.2$, $D_{exp}=1.36$ g cm⁻³, $D_x=1.373$ g cm⁻³, m.p. 136°C. The sulphur atom and the phenylacetamino group are *trans* to the β -lactam ring. Steric hindrance influences the nitrogen atom of the β -lactam ring in such a way that its configuration is non-planar (0.13 Å above the plane of its ligands), in contrast to other Δ 2-cephememes.

Einführung. Die Verbindung liegt in nadelförmigen, nur wenig gut ausgebildeten, farblosen Kristallen vor und neigt stark zu Zwillingsbildung und zu Verwachsungen.* Die Röntgenintensitäten (Einkristall: $0,03 \times 0,11 \times 0,43$ mm) erfassten wir auf einem automatischen Einkristalldiffraktometer der Fa. Siemens (on-line Betrieb; Fünfwertmessung (Hoppe, 1965); Cu $K\alpha$ -Strahlung; $\theta_{max}=70^\circ$; 1631 Reflexe wurden beobachtet, † weitere 2590 wurden infolge einer zu geringen Intensität nicht zu Ende vermessen). Das Strukturproblem konnte mit den Methoden der direkten Phasenbestimmung (Germain & Woolfson, 1968; Germain, Main & Woolfson, 1970) gelöst werden. Die Strukturparameterverfeinerung wurde nach der Methode der Kleinsten Quadrate mit vollständiger Matrix durchgeführt. Die Verfeinerung wurde abgebrochen, als in einem Zyklus die Änderung nur noch eines Parameters grösser als 50 % seiner Standardabweichung war (< 70%). Der R -Faktor ($R = \frac{\sum |F_o| - |F_c|}{\sum |F_o|} \times 100\%$) ‡ beträgt 9,45 % (1631 Reflexe). Keiner der 10 grössten Peaks§ einer abschliessenden Differenzfouriersynthese der Elektronendichte liess sich chemisch sinnvoll als Wasserstoffatom interpretieren. Die Ergebnisse der Strukturanalyse sind in den Tabellen 1 bis 3 und in den Fig. 1 bis 2 zusammengefasst.||

* Herrn Dr. Kühlein (Farbwerke Hoechst AG) danken wir für die Kristalle.

† Systematische Auslöschungen $h0l: l=2n+1; 0k0: k=2n+1$.

‡ Die Atomformfaktoren zusammen mit den Korrekturen für anomale Streuung wurden der Literatur (*International Tables for X-ray Crystallography*, 1962) entnommen.

§ 0,08 bis 0,12 e Å⁻³.

|| Die Listen der Strukturparameter sind bei der British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30390, 11 pp., 1 microfiche) hinterlegt. Kopien sind erhältlich durch: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, England.

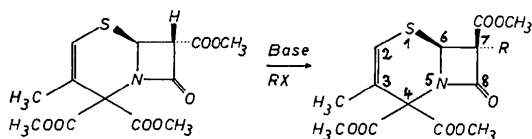
Tabelle 1. Atomkoordinaten für $C_{21}H_{22}N_2O_8S$

Die Koordinaten sind in Einheiten der Zellkonstanten angegeben. Die Standardabweichungen sind in Klammern in Einheiten der letzten Dezimalstelle aufgeführt.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
S(1)	0,3292 (2)	0,9924 (4)	0,4799 (2)
O(1)	0,1830 (5)	0,5040 (9)	0,4038 (5)
O(2)	0,0631 (11)	0,1987 (20)	0,3133 (9)
O(3)	0,9823 (7)	0,1845 (13)	0,3752 (8)
O(4)	0,1000 (6)	0,3667 (11)	0,5255 (8)
O(5)	0,1597 (6)	0,1335 (11)	0,5948 (7)
O(6)	0,4409 (6)	0,3384 (10)	0,4337 (4)
O(7)	0,2989 (5)	0,2721 (9)	0,3440 (5)
O(8)	0,3035 (5)	0,4768 (9)	0,6021 (4)
N(1)	0,2151 (6)	0,2335 (10)	0,4596 (5)
N(2)	0,3909 (5)	0,4719 (10)	0,5403 (5)
C(1)	0,2280 (7)	0,8980 (13)	0,4671 (6)
C(2)	0,1545 (8)	0,9618 (13)	0,4615 (8)
C(3)	0,1395 (7)	0,1486 (13)	0,4572 (9)
C(4)	0,3078 (6)	0,1922 (11)	0,5118 (6)
C(5)	0,3317 (6)	0,3538 (11)	0,4791 (6)
C(6)	0,2297 (8)	0,3882 (15)	0,4392 (7)
C(7)	0,0838 (7)	0,8518 (13)	0,4621 (9)
C(8)	0,0556 (12)	0,1832 (20)	0,3756 (14)
C(9)	0,9097 (16)	0,1946 (50)	0,2698 (20)
C(10)	0,1308 (8)	0,2156 (20)	0,5322 (10)
C(11)	0,1055 (10)	0,4516 (16)	0,5991 (11)
C(12)	0,3653 (10)	0,3197 (14)	0,4180 (8)
C(13)	0,3236 (9)	0,2136 (16)	0,2812 (7)
C(14)	0,3710 (8)	0,5229 (14)	0,6001 (7)
C(15)	0,4404 (7)	0,6460 (13)	0,6606 (6)
C(16)	0,4099 (9)	0,7033 (13)	0,7227 (7)
C(17)	0,4633 (8)	0,6477 (14)	0,8051 (8)
C(18)	0,4372 (12)	0,6960 (19)	0,8651 (9)
C(19)	0,3612 (14)	0,7862 (20)	0,8421 (11)
C(20)	0,3087 (14)	0,8430 (17)	0,7606 (14)
C(21)	0,3360 (10)	0,8008 (16)	0,6991 (9)

Die Berechnungen erfolgten auf einer Siemens 4004/151 mit einem von uns entwickelten Programmsystem.

Diskussion. Im Rahmen einer Totalsynthese von Cephalosporin (Kühlein & Jensen, 1974) ist es notwendig, die Konfigurationsverhältnisse in 7-Stellung des Cephemgerüsts mit Sicherheit voraussagen zu können. Es ist nur dann eine pharmakologische Wirkung ähnlich der des Penicillins zu erwarten, wenn das Stickstoff-Atom in dieser Stellung zum Schwefelatom bezüglich des β -Lactamringes *cis* steht. Durch eine Röntgenstrukturanalyse sollte die These überprüft werden, dass bei der Reaktion



eine Konfigurationsumkehr eintritt. Es sollten ausserdem mehr Daten über die Geometrie des Cepherüsters gesammelt werden.

Wie Fig. 1 zeigt, tritt bei dieser Reaktion in dem gewählten Beispiel eine Konfigurationsumkehr ein, die Carbomethoxygruppe wird in *cis*-Stellung gedrängt.

Der Thiazinring ist in Position 5,6 an den β -Lactamring *trans* ankondensiert, während Phenoxyethyl- Δ^2 -desacetylcephalosporin (Sweet & Dahl, 1970) *cis*-Verknüpfung zeigt. Die N-Konfiguration im β -Lactamring ist nicht eben, das Stickstoffatom befindet sich 0,13 Å über seiner Ligandenebene. χ^2 -Berechnungen für die Planarität (Hamilton, 1961) des β -Lactamrings sprechen für einen nicht ebenen Vierring ($\chi^2 = 152$), die Ebenen N(1)C(4)C(5) und N(1)C(5)C(6) bilden miteinander einen Winkel von 12,8°. Ein isolierter β -Lactamring, wie z.B. in *l*-m-Brombenzoyl-4-methylazetidin-2-on (Paulus, Kobelt & Jensen, 1969), ist dagegen eben.

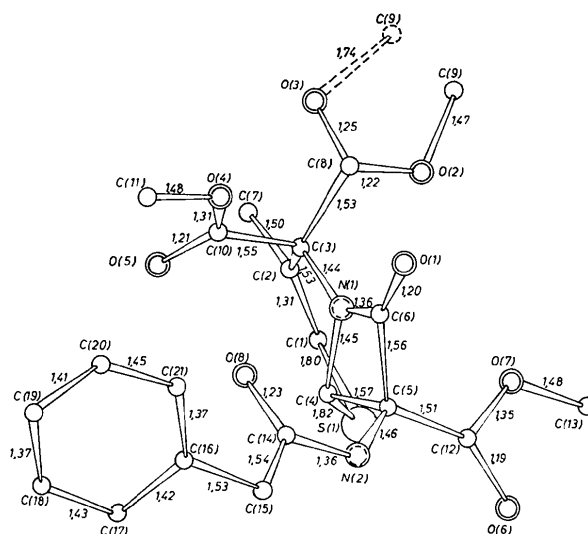


Fig. 1. Bindungslängen in $C_{21}H_{22}N_2O_8S$. Projektion auf die beste Ebene durch alle Atome des Moleküls. Standardabweichung σ : S-C: 0,01; O-C: 0,02; N-C: 0,01; C-C: 0,01. Längenangaben in Å. C(9) ist statistisch auf 2 Atomlagen verteilt, was durch eine gestrichelte bzw. ausgezogene Atomverbindung angedeutet sei.

Tabelle 2. Isotrope und anisotrope Temperaturkoeffizienten (Å^2) für $C_{21}H_{22}N_2O_8S$

Die Standardabweichungen sind in Klammern in Einheiten der letzten Dezimalstelle angegeben. Für die anisotrope Temperaturfaktor-korrektur gilt der Ausdruck $\exp[-(b_{11}h^2 + b_{22}k^2 + b_{33}l^2 + 2b_{12}hk + 2b_{13}hl + 2b_{23}kl)]$. Tabelliert sind die B_{ik} -Werte [$B_{ik} = b_{ik} \cdot 4/(a_i^* \cdot a_k^*)$; a_1^*, a_2^*, a_3^* bedeuten die reziproken Gitterkonstanten a^*, b^*, c^*].

	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}	B_{isotrop}
S(1)	7,6 (2)	5,4 (2)	8,3 (2)	-0,5 (3)	4,4 (3)	-0,3 (3)	6,2 (1)
O(1)	10,4 (6)	3,3 (4)	8,5 (5)	0,4 (8)	2,7 (9)	1,3 (8)	7,5 (3)
O(2)	10,1 (8)	10,8 (9)	12,1 (10)	-2,1 (13)	1,8 (17)	-0,8 (17)	10,1 (4)
O(3)	7,0 (5)	10,6 (7)	17,1 (10)	-1,7 (13)	2,1 (14)	1,0 (13)	11,5 (4)
O(4)	7,4 (5)	4,0 (5)	18,5 (10)	1,6 (8)	4,7 (12)	2,5 (12)	9,0 (3)
O(5)	10,2 (6)	6,8 (6)	12,7 (8)	0,3 (9)	7,4 (13)	-0,2 (10)	8,5 (3)
O(6)	10,3 (5)	8,5 (5)	5,2 (4)	-3,7 (10)	5,2 (8)	-2,4 (7)	6,6 (3)
O(7)	8,5 (5)	8,0 (5)	5,3 (4)	-3,7 (8)	2,3 (8)	-1,5 (8)	6,5 (3)
O(8)	8,3 (4)	8,4 (5)	7,9 (5)	-1,8 (8)	5,9 (8)	-1,6 (8)	6,8 (3)
N(1)	7,1 (5)	3,1 (4)	7,7 (6)	-1,0 (9)	3,3 (9)	0,2 (9)	5,4 (3)
N(2)	8,2 (5)	6,0 (5)	3,7 (4)	-3,0 (9)	3,4 (8)	-1,8 (8)	5,1 (3)
C(1)	5,6 (6)	5,4 (6)	5,6 (6)	-1,4 (11)	1,9 (10)	0,0 (10)	5,0 (4)
C(2)	6,3 (7)	4,1 (7)	11,1 (9)	0,7 (10)	4,0 (14)	0,4 (12)	6,9 (4)
C(3)	4,0 (6)	4,2 (6)	10,4 (9)	-0,9 (10)	2,2 (13)	0,4 (13)	5,9 (4)
C(4)	4,8 (5)	2,9 (5)	7,5 (6)	-0,8 (9)	2,6 (10)	0,3 (9)	4,0 (3)
C(5)	6,7 (6)	5,2 (6)	4,7 (5)	-1,9 (11)	3,5 (9)	-0,4 (10)	4,7 (3)
C(6)	8,2 (8)	3,4 (6)	5,6 (7)	-1,4 (13)	2,7 (13)	-0,6 (10)	6,0 (4)
C(7)	6,4 (6)	5,4 (7)	18,3 (13)	-3,7 (12)	6,1 (15)	0,0 (15)	8,3 (5)
C(8)	6,5 (9)	5,2 (8)	17,0 (17)	-2,0 (17)	-2,0 (25)	-0,2 (23)	9,2 (6)
C(9)	6,9 (18)	17,1 (27)	4,1 (14)	-0,9 (42)	-2,5 (30)	1,3 (32)	11,4 (14)
C(9')	2,1 (11)	22,7 (36)	11,0 (23)	1,0 (36)	-2,3 (25)	-2,5 (47)	13,5 (16)
C(10)	4,6 (6)	9,7 (11)	11,5 (12)	-2,7 (15)	3,5 (15)	1,4 (19)	7,8 (5)
C(11)	12,1 (10)	6,5 (8)	17,0 (15)	-0,9 (15)	8,0 (20)	-5,4 (18)	9,4 (6)
C(12)	9,5 (8)	4,5 (6)	7,4 (8)	-2,7 (15)	5,4 (16)	0,2 (12)	5,2 (4)
C(13)	16,3 (11)	10,2 (9)	5,3 (6)	-3,4 (16)	7,5 (15)	-3,8 (13)	8,1 (5)
C(14)	7,7 (7)	6,0 (7)	5,4 (6)	-0,5 (13)	4,4 (11)	0,6 (11)	5,8 (4)
C(15)	10,0 (7)	7,3 (7)	4,6 (5)	-4,7 (12)	4,3 (11)	-4,1 (11)	5,5 (4)
C(16)	12,3 (9)	4,9 (6)	5,3 (6)	-1,8 (13)	5,3 (13)	0,0 (11)	6,1 (4)
C(17)	10,4 (8)	6,3 (7)	5,0 (6)	-2,7 (13)	3,4 (13)	-0,7 (12)	6,4 (4)
C(18)	17,3 (14)	7,5 (10)	6,9 (9)	-1,9 (18)	7,6 (20)	-0,7 (15)	8,4 (5)
C(19)	18,8 (16)	6,0 (9)	9,9 (11)	0,7 (18)	10,0 (25)	0,6 (16)	7,7 (5)
C(20)	24,1 (18)	5,6 (9)	17,1 (16)	2,6 (19)	4,1 (33)	2,2 (19)	12,3 (7)
C(21)	13,9 (11)	6,5 (8)	10,0 (10)	2,4 (16)	8,2 (20)	1,4 (15)	7,8 (5)

* Bei Beginn der anisotropen Verfeinerung.

Tabelle 3. Bindungswinkel in $C_{21}H_{22}N_2O_8S$ ($^\circ$)

Die Standardabweichungen sind in Klammern in Einheiten der letzten Dezimalstelle angegeben. Atome aus benachbarten asymmetrischen Einheiten sind gestrichelt, Wasserstoffbrückenbindungen gepunktet gekennzeichnet.

C(1)—S(1)—C(4)	95,4 (5)	C(4)—C(5)—C(6)	83,9 (7)
C(8)—O(2)—C(9)	107 (2)	C(4)—C(5)—C(12)	113,1 (7)
C(8)—O(3)—C(9')	101 (2)	C(6)—C(5)—C(12)	114,6 (7)
C(10)—O(4)—C(11)	119,9 (14)	O(1)—C(6)—N(1)	134,7 (12)
C(12)—O(6)·····HN(2')	157,2 (9)	O(1)—C(6)—C(5)	134,4 (11)
C(12)—O(7)—C(13)	117,6 (9)	N(1)—C(6)—C(5)	90,9 (9)
C(3)—N(1)—C(4)	126,1 (8)	O(2)—C(8)—O(3)	123,0 (25)
C(3)—N(1)—C(6)	134,9 (9)	O(2)—C(8)—C(3)	118,4 (26)
C(4)—N(1)—C(6)	96,3 (9)	O(3)—C(8)—C(3)	118,5 (27)
C(5)—N(2)—C(14)	118,5 (8)	O(4)—C(10)—O(5)	124,3 (18)
C(5)—N(2)H·····O(6')	134,4 (9)	O(4)—C(10)—C(3)	116,4 (15)
C(14)—N(2)H·····O(6')	107,0 (9)	O(5)—C(10)—C(3)	118,9 (17)
S(1)—C(1)—C(2)	131,6 (9)	O(6)—C(12)—O(7)	125,2 (11)
C(1)—C(2)—C(3)	121,6 (11)	O(6)—C(12)—C(5)	123,1 (12)
C(1)—C(2)—C(7)	120,3 (10)	O(7)—C(12)—C(5)	111,7 (11)
C(3)—C(2)—C(7)	118,1 (10)	O(8)—C(14)—N(2)	121,9 (11)
N(1)—C(3)—C(2)	110,2 (9)	O(8)—C(14)—C(15)	125,8 (10)
N(1)—C(3)—C(8)	110,5 (11)	N(2)—C(14)—C(15)	112,2 (9)
N(1)—C(3)—C(10)	105,4 (9)	C(14)—C(15)—C(16)	108,5 (9)
C(2)—C(3)—C(8)	106,7 (10)	C(15)—C(16)—C(17)	115,2 (13)
C(2)—C(3)—C(10)	112,6 (11)	C(15)—C(16)—C(21)	121,5 (12)
C(8)—C(3)—C(10)	111,6 (16)	C(17)—C(16)—C(21)	123,3 (12)
S(1)—C(4)—N(1)	108,4 (6)	C(16)—C(17)—C(18)	117,3 (12)
S(1)—C(4)—C(5)	119,3 (7)	C(17)—C(18)—C(19)	120,4 (15)
N(1)—C(4)—C(5)	87,4 (7)	C(18)—C(19)—C(20)	122,3 (16)
N(2)—C(5)—C(4)	117,4 (7)	C(19)—C(20)—C(21)	118,3 (16)
N(2)—C(5)—C(6)	117,1 (7)	C(16)—C(21)—C(20)	118,3 (14)
N(2)—C(5)—C(12)	109,1 (7)		

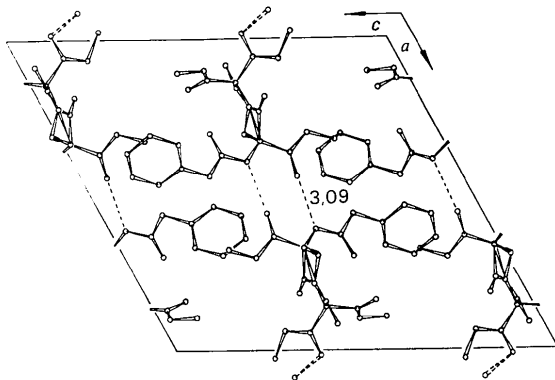


Fig. 2. Projektion des Elementarzelleninhaltes von $C_{21}H_{22}N_2O_8S$ auf die a/c -Ebene. Wasserstoffbrückenbindungen sind einfach gestrichelt wiedergegeben.

Das β -Lactam-Stickstoffatom ragt bei der untersuchten Verbindung verhältnismässig weit aus seiner Ligandenebene heraus, bei dem oben erwähnten $\Delta 2$ -Cephem sind es nur 0,065 Å. Diese Anomalität wird durch sterische Hinderung verursacht. Das Sauerstoff-

atom der Phenylacetaminogruppe nähert sich dem Stickstoffatom von der Gegenseite her bis auf 3,05 Å, das N-Atom gibt diesem Druck etwas nach.

Im Kristall (Fig. 2) werden schwache Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet (3,09 Å). Sie sind noch schwächer als im Harnstoff, wo sie immerhin 3,036 Å lang sind (Sklar, Senko & Post, 1961).

Literatur

- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* B **26**, 274–285.
- GERMAIN, G. & WOOLFSON, M. M. (1968). *Acta Cryst.* B **24**, 91–96.
- HAMILTON, W. C. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 185–189.
- HOPPE, W. (1965). *Angew. Chem.* **77**, 484–492.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1962). Bd. III. Birmingham: Kynoch Press.
- KÜHLEIN, K. & JENSEN, H. (1974). *Liebigs Ann.* Im Druck.
- PAULUS, E. F., KOBELT, D. & JENSEN, H. (1969). *Angew. Chem.* **81**, 1048.
- SKLAR, N., SENKO, M. E. & POST, B. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 716–720.
- SWEET, R. M. & DAHL, L. F. (1970). *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 5489–5507.