

Acta Cryst. (1974). B30, 2918

(+)-7-Benzylidenamino-7-carbomethoxy-4-carbo(*p*-methoxy-benzyloxy)- Δ 3-cephem

VON E. F. PAULUS

Hoechst AG, 6230 Frankfurt (Main) 80, Deutschland (BRD)

(Eingegangen am 5. Juli 1974; angenommen am 19. Juli 1974)

Abstract. Orthorhombic, $P2_12_12_1$ (systematic absences $h00: h=2n+1; 0k0: k=2n+1; 00l: l=2n+1$), $a=16.821$ (4), $b=18.524$ (5), $c=7.674$ (4) Å, $C_{25}H_{27}N_2O_6S$, $Z=4$, $M=480.5$, $D_x=1.335$ g cm $^{-3}$, $[\alpha]_{25}^D=131.5^\circ$ (chloroform, $c=1$ g/100 ml). The absolute configuration is (5*S*,6*R*,7*S*), in accordance with the natural cephalosporins. The nitrogen atom of the β -lactam ring is 0.187 Å above the plane of its ligands.

Einführung. Die Kristalle wurden von Herrn Dr Kühlein (Hoechst AG) hergestellt.

Die Röntgenintensitäten erfassten wir auf einem

automatischen Einkristalldiffraktometer der Fa. Siemens [on-line Betrieb; Fünfwertmessung (Hoppe, 1965); Cu α -Strahlung: $\theta_{\max}=70^\circ$; von 2560 theoretisch zu vermessenden Reflexen erreichten nur 1631 in einer Grobmessung eine vorgegebene Mindestintensität und wurden 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 absolute Konfiguration des Mole-

Tabelle 1. Atomkoordinaten und isotrope und anisotrope Temperaturkoeffizienten (Å 2) für $C_{25}H_{27}N_2O_6S$

Die Koordinaten sind in Einheiten der Zellkonstanten angegeben. Die isotropen Temperaturkoeffizienten stellen die Werte dar, wie sie sich zu Beginn der Verfeinerung der anisotropen Temperaturkoeffizienten ergaben. Nach den Ergebnissen der Wilsonstatistik beträgt der overall Temperaturkoeffizient 5,7 Å 2 . Die Standardabweichungen sind in Klammern in Einheiten der letzten Dezimalstelle angegeben. Für die anisotrope Temperaturfaktorkorrektur 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^*].

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{iso}	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{12}	B_{13}	B_{23}
S(1)	0,7494 (1)	0,3346 (1)	0,6822 (4)	4,4 (1)	3,4 (1)	5,7 (1)	7,0 (1)	0,4 (2)	-1,0 (2)	-0,5 (2)
O(1)	0,6204 (5)	0,3901 (4)	0,2070 (10)	6,8 (3)	10,3 (5)	6,7 (4)	4,3 (4)	-2,4 (7)	-0,2 (8)	0,4 (7)
O(2)	0,5060 (3)	0,4773 (3)	0,4397 (8)	4,2 (2)	3,8 (2)	3,9 (2)	7,8 (4)	-0,5 (4)	-1,0 (6)	1,5 (6)
O(3)	0,5936 (3)	0,5675 (3)	0,4640 (11)	5,3 (3)	6,1 (3)	3,3 (3)	11,9 (6)	-0,8 (5)	-0,4 (8)	1,4 (7)
O(4)	0,1606 (4)	0,3732 (4)	0,2817 (11)	7,3 (3)	5,9 (3)	8,2 (4)	9,9 (5)	-1,8 (6)	-2,1 (8)	0,6 (9)
O(5)	0,5209 (3)	0,2477 (3)	0,4501 (10)	6,0 (3)	4,3 (3)	6,6 (3)	9,6 (5)	-1,6 (5)	1,6 (7)	-3,9 (7)
O(6)	0,5930 (4)	0,1791 (4)	0,2740 (11)	6,6 (3)	5,4 (3)	6,6 (4)	11,7 (6)	-0,6 (6)	1,0 (7)	-4,8 (9)
N(1)	0,6233 (4)	0,3827 (3)	0,5106 (9)	3,7 (3)	3,1 (3)	3,6 (3)	5,1 (4)	-0,4 (5)	0,2 (6)	-0,1 (6)
N(2)	0,7375 (7)	0,2405 (6)	0,3554 (17)	9,7 (6)	9,6 (6)	10,1 (7)	10,9 (9)	-5,7 (12)	-4,0 (14)	4,5 (13)
C(1)	0,7160 (4)	0,4090 (5)	0,8191 (14)	5,0 (4)	4,0 (3)	5,7 (4)	6,3 (5)	-0,1 (7)	-0,4 (9)	-1,1 (10)
C(2)	0,6653 (5)	0,4654 (5)	0,7269 (14)	4,0 (3)	3,5 (3)	5,3 (4)	5,9 (6)	-1,3 (7)	0,2 (8)	-0,7 (9)
C(3)	0,6249 (4)	0,4533 (4)	0,5866 (13)	3,2 (3)	3,2 (3)	3,2 (3)	6,1 (5)	-0,5 (6)	0,3 (8)	-1,3 (8)
C(4)	0,6256 (4)	0,3163 (4)	0,5889 (12)	3,6 (3)	3,4 (3)	3,2 (3)	5,0 (5)	0,6 (5)	-0,7 (7)	-0,6 (7)
C(5)	0,6526 (4)	0,2840 (4)	0,4052 (13)	4,0 (3)	3,0 (3)	3,8 (4)	7,4 (6)	0,2 (6)	0,4 (8)	-1,7 (8)
C(6)	0,6295 (5)	0,3597 (5)	0,3403 (15)	4,4 (3)	3,9 (4)	5,3 (5)	4,7 (6)	-1,0 (7)	0,5 (8)	-1,5 (9)
C(7)	0,6628 (6)	0,5377 (5)	0,8283 (16)	6,9 (4)	8,0 (5)	5,3 (5)	8,0 (7)	0,0 (9)	-0,1 (12)	-3,1 (11)
C(8)	0,5734 (5)	0,5066 (4)	0,4876 (13)	4,2 (3)	4,3 (4)	3,6 (4)	7,3 (6)	-0,2 (6)	0,5 (9)	0,4 (8)
C(9)	0,4562 (5)	0,5200 (5)	0,3212 (16)	5,8 (4)	4,1 (4)	6,3 (5)	10,2 (7)	0,0 (7)	-1,4 (11)	3,8 (12)
C(10)	0,3780 (5)	0,4814 (4)	0,3150 (14)	4,6 (3)	4,8 (4)	4,7 (4)	5,2 (5)	0,7 (7)	-0,7 (9)	1,2 (9)
C(11)	0,3728 (5)	0,4104 (5)	0,2522 (14)	5,9 (4)	5,4 (4)	5,8 (5)	6,0 (6)	0,6 (8)	0,4 (9)	0,9 (9)
C(12)	0,2998 (6)	0,3751 (5)	0,2421 (14)	5,7 (4)	5,3 (4)	6,1 (5)	6,9 (7)	0,2 (8)	-0,7 (9)	0,1 (10)
C(13)	0,2312 (5)	0,4118 (5)	0,2973 (13)	5,3 (4)	4,5 (4)	6,2 (5)	5,3 (5)	0,0 (7)	-1,0 (9)	1,2 (10)
C(14)	0,2352 (6)	0,4811 (5)	0,3593 (14)	5,8 (4)	5,6 (5)	5,2 (5)	7,4 (7)	1,0 (8)	-0,8 (10)	-0,8 (10)
C(15)	0,3092 (5)	0,5146 (5)	0,3715 (13)	5,2 (4)	4,4 (4)	5,1 (4)	6,4 (6)	0,9 (7)	-0,9 (8)	0,1 (9)
C(16)	0,0881 (6)	0,4120 (6)	0,3022 (22)	8,2 (5)	4,5 (4)	9,1 (7)	15,3 (11)	1,1 (9)	-0,2 (14)	0,8 (17)
C(17)	0,7484 (12)	0,2691 (7)	0,2544 (22)	11,0 (11)	17,1 (14)	7,9 (8)	10,3 (11)	-8,3 (17)	-6,6 (23)	4,7 (14)
C(18)	0,8419 (5)	0,2181 (6)	0,2097 (15)	4,6 (3)	3,6 (3)	7,0 (6)	6,7 (6)	0,7 (8)	0,2 (9)	-3,1 (11)
C(19)	0,8874 (7)	0,2600 (5)	0,0986 (17)	6,4 (4)	6,5 (5)	5,2 (5)	8,9 (7)	-0,1 (9)	-1,0 (12)	-0,4 (11)
C(20)	0,9612 (7)	0,2348 (9)	0,0518 (16)	7,8 (5)	5,1 (6)	14,2 (10)	6,8 (7)	-2,8 (13)	0,5 (11)	-0,6 (16)
C(21)	0,9874 (6)	0,1675 (8)	0,1110 (16)	6,9 (5)	5,0 (5)	11,8 (9)	6,5 (7)	2,5 (12)	-2,1 (10)	-2,5 (14)
C(22)	0,9410 (8)	0,1279 (6)	0,2231 (18)	6,8 (5)	7,9 (7)	7,0 (6)	8,1 (8)	1,8 (11)	-1,6 (13)	-1,1 (13)
C(23)	0,8693 (6)	0,1523 (6)	0,2742 (14)	6,3 (4)	5,9 (5)	7,1 (6)	5,8 (6)	-0,2 (9)	-0,5 (10)	-0,1 (10)
C(24)	0,5881 (5)	0,2299 (5)	0,3694 (14)	4,4 (3)	4,7 (4)	4,4 (4)	6,8 (7)	0,6 (7)	0,0 (9)	-0,4 (9)
C(25)	0,4499 (5)	0,2053 (5)	0,4238 (16)	5,7 (4)	3,7 (4)	6,7 (5)	10,4 (7)	-2,1 (7)	0,0 (10)	-1,5 (12)

küls liess sich durch einen R -Faktorvergleich $\{R = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2} \times 100\% \}$ * für die beiden zu unterscheidenden Enantiomeren ermitteln (Hamilton, 1965). Die jeweils bis zu Ende verfeinerten Strukturparameter ergaben R -Faktoren von 8,03 bzw. 7,48% (1631 Reflexe, 1324 Freiheitsgrade). Die Wahrscheinlichkeit, dass das letztere Enantiomere vorliegt, ist weit grösser als 99,5%.

Die Berechnungen erfolgten auf einer Siemens 4004/151 mit einem, gemeinsam mit Herrn D. Kobelt (Hoechst AG) entwickelten Programmsystem. Die

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

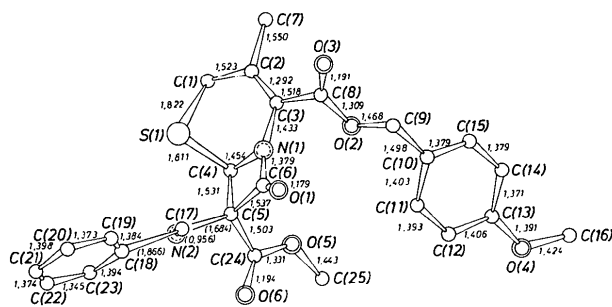
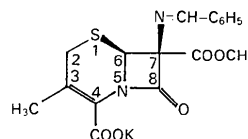


Fig. 1. Bindungslängen in $C_{25}H_{27}N_2O_6S$. Projektion auf die beste Ebene durch alle Atome des Moleküls Standardabweichung σ : S-C: 0,008; O-C: 0,01; N-C: 0,01; C-C: 0,01. Längenangaben in Å.

Ergebnisse der Strukturanalyse sind in den Tabellen 1 bis 2 und in den Fig. 1 und 2 zusammengefasst.†

Diskussion. Die antibiotische Wirksamkeit des Kaliumsalzes der untersuchten Verbindung



ist überraschend gering. Es tauchten daher Zweifel auf, ob die angenommene Konfiguration – S und N stehen *cis* in Bezug auf den β -Lactamring – richtig ist. Eine Röntgenstrukturanalyse sollte die relative und nach Möglichkeit auch die absolute Konfiguration sicher stellen. Es sollten ausserdem die Kenntnisse über die Geometrie der Cephemderivate erweitert werden.

Wie die Figuren zeigen, liegt die angenommene relative Konfiguration vor. Die absolute Konfiguration (5*S*, 6*R*, 7*S*) entspricht der der natürlichen Cephalosporine (Sweet & Dahl, 1970), wie es auch zu erwarten war, da die Synthese der Verbindung bei einem Naturprodukt (Penicillin G) beginnt (Kühlein & Jensen, 1974).

† Die Liste der Strukturdaten ist bei der British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 30589: 11 pp., 1 microfiche) hinterlegt. Kopien sind erhältlich durch The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, England.

Tabelle 2. Bindungswinkel in $C_{25}H_{27}N_2O_6S$ (°)

Die Standardabweichungen sind in Klammern in Einheiten der letzten Dezimalstelle angegeben. Die Winkel, an denen N(2) oder C(17) beteiligt sind, konnten nur ungenau bestimmt werden, da sich die Elektronendichten der beiden Atome nicht gegeneinander abgrenzen liessen. Dies ist durch eckige Klammern angedeutet.

C(1)–S(1)–C(4)	95,3 (4)	O(2)–C(8)–O(3)	126,7 (9)
C(8)–O(2)–C(9)	116,4 (6)	O(2)–C(8)–C(3)	111,3 (7)
C(13)–O(4)–C(16)	117,5 (8)	O(3)–C(8)–C(3)	122,0 (8)
C(24)–O(5)–C(25)	120,1 (7)	O(2)–C(9)–C(10)	105,4 (7)
C(3)–N(1)–C(4)	126,7 (7)	C(9)–C(10)–C(11)	120,8 (8)
C(3)–N(1)–C(6)	131,8 (8)	C(9)–C(10)–C(15)	120,9 (8)
C(4)–N(1)–C(6)	96,0 (7)	C(11)–C(10)–C(15)	118,3 (8)
C(5)–N(2)–C(17)	[94,7 (20)]	C(10)–C(11)–C(12)	120,9 (9)
S(1)–C(1)–C(2)	115,1 (7)	C(11)–C(12)–C(13)	118,6 (9)
C(1)–C(2)–C(3)	124,2 (8)	O(4)–C(13)–C(12)	115,2 (9)
C(1)–C(2)–C(7)	112,0 (9)	O(4)–C(13)–C(14)	124,3 (9)
C(3)–C(2)–C(7)	123,7 (9)	C(12)–C(13)–C(14)	120,5 (8)
N(1)–C(3)–C(2)	120,5 (8)	C(13)–C(14)–C(15)	119,9 (9)
N(1)–C(3)–C(8)	112,3 (8)	C(10)–C(15)–C(14)	121,7 (8)
C(2)–C(3)–C(8)	127,1 (8)	N(2)–C(17)–C(18)	[91,8 (20)]
S(1)–C(4)–N(1)	108,0 (5)	C(17)–C(18)–C(19)	[107,2 (9)]
S(1)–C(4)–C(5)	115,9 (6)	C(17)–C(18)–C(23)	[131,0 (10)]
N(1)–C(4)–C(5)	87,1 (6)	C(19)–C(18)–C(23)	121,8 (9)
N(2)–C(5)–C(4)	113,4 (7)	C(18)–C(19)–C(20)	118,1 (10)
N(2)–C(5)–C(6)	125,3 (8)	C(19)–C(20)–C(21)	120,1 (11)
N(2)–C(5)–C(24)	104,6 (7)	C(20)–C(21)–C(22)	120,1 (10)
C(4)–C(5)–C(6)	86,7 (6)	C(21)–C(22)–C(23)	120,8 (11)
C(4)–C(5)–C(24)	115,4 (8)	C(18)–C(23)–C(22)	119,1 (10)
C(6)–C(5)–C(24)	111,5 (7)	O(5)–C(24)–O(6)	122,6 (8)
O(1)–C(6)–N(1)	131,7 (9)	O(5)–C(24)–C(5)	111,3 (8)
O(1)–C(6)–C(5)	138,7 (9)	O(6)–C(24)–C(5)	126,0 (9)
N(1)–C(6)–C(5)	89,6 (8)		

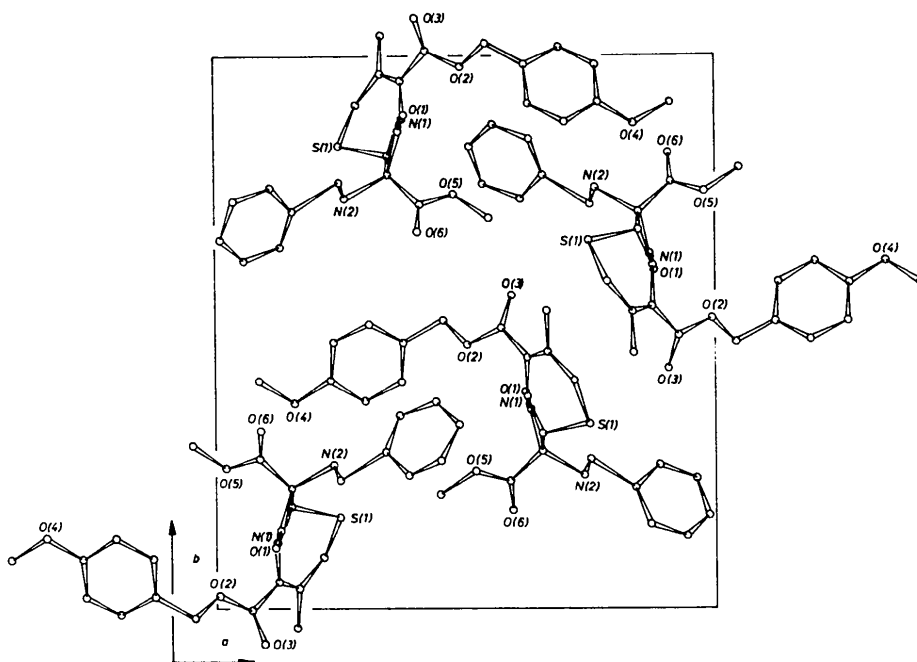


Fig. 2. $C_{25}H_{27}N_2O_6S$. Projektion des Elementarzelleninhaltes auf die a/b -Ebene.

Der Thiazinring ist in Position 5, 6 an den β -Lactamring *cis* ankondensiert, wie es auch bei den natürlichen Δ^3 -Cephalosporinen der Fall ist. Das 3-Methyl-2,4-dicarbomethoxy- Δ^3 -cephem zeigt die gleiche diesbezügliche Konfiguration (Paulus, 1974). Auch die Nichtplanarität der Konfiguration des Stickstoffatoms des β -Lactamringes ist der eben erwähnten Verbindung ähnlich: Das Stickstoffatom liegt 0,187 Å über seiner Ligandenebene gegenüber 0,196 Å. Bei Cephaloridinhydrochloridmonohydrat und bei Cephaloglycin wurden 0,243 bzw. 0,22 Å gefunden (Sweet & Dahl, 1970).

Der Abstand N(2)–C(17) in der Benzylidenamino-gruppe ist für eine Stickstoff–Kohlenstoffdoppelbindung zu kurz. Einer Differenz-Fouriersynthese der Elektronendichte kann man entnehmen, dass die Auflösung an dieser Stelle so schlecht ist, dass die Elektronen-

dichten der beiden Atome ineinander verschwimmen; die beiden Atome haben auch die grössten Temperaturkoeffizienten (Tabelle 1).

Literatur.

- GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1970). *Acta Cryst.* **B26**, 274–285.
 GERMAIN, G. & WOOLFSON, M. M. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 91–96.
 HAMILTON, W. C. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 502–510.
 HOPPE, W. (1965). *Angew. Chem.* **77**, 484–492.
International Tables for X-ray Crystallography (1962). Vol. III. Birmingham: Kynoch Press.
 KÜHLEIN, K. & JENSEN, H. (1974). *Liebigs Ann.* 369–402.
 PAULUS, E. F. (1974). *Acta Cryst.* **B30**, 2915–2917.
 SWEET, R. M. & DAHL, L. F. (1970). *J. Amer. Chem. Soc.* **92**, 5489–5507.