

## 40. Die Umwandlung von Penicillinen in Cephalosporine

Modifikationen von Antibiotika, 3. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **K. Heusler**<sup>2)</sup>

WOODWARD Forschungsinstitut, 4002 Basel 7

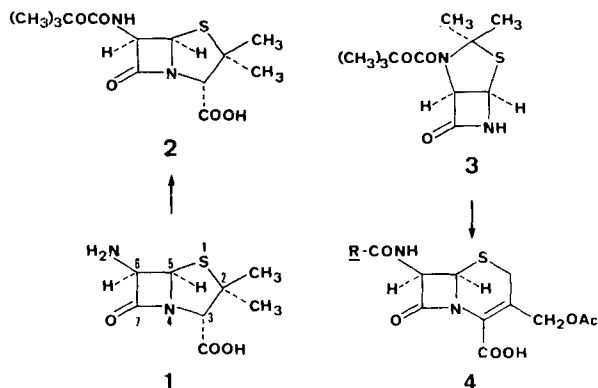
Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(3. I. 72)

*Summary.* A new method for the degradation of the thiazolidine ring in penicillins is described. Penicillin V (**8a**), penicillin G (**8b**) and 6-*t*-butoxycarbonylamino penicillanic acid (**33**) (BOC-6-APA) were converted *via* their acylazides and isocyanates (**10** and **34**) into 2,2,2-trichloroethyl urethanes (**11** and **35**). Reductive removal of the trichloroethoxycarbonyl groups in an aqueous medium gave the 3-hydroxy-penam-derivatives **13** and **36**. The structure and various reactions of these carbinolamides are discussed in detail. An oxidative radical fragmentation (using lead tetraacrylates and light) followed by thermal treatment transformed the 3-hydroxy-penam-derivatives into the *N*-formyl- $\beta$ -lactam-thio-enoethers **27** and **37** in which the formyl group could be replaced by hydrogen. Reactions of the  $\beta$ -lactam and thio-enoether functions are described.

The BOC-derivative **37** can be transformed into the isomeric compound **3**, an intermediate in *Woodward's* total synthesis of cephalosporins.

In der Totalsynthese der Cephalosporine **4** von *Woodward* [2] nimmt das Zwischenprodukt **3** eine Schlüsselstellung ein. In seinem *Nobel-Vortrag* [3] wies *Woodward* darauf hin, dass in diesem Produkt **3** die wesentlichen Strukturelemente der Penicilline (**1**) und Cephalosporine (**4**) enthalten sind.



Die Verwandtschaft von **3** mit den Penicillinen ist allerdings wesentlich enger: **2** und **3** enthalten eine am Schwefelatom haftende Isopropylidengruppe. Es schien also nicht unmöglich, durch Spaltung der 2,3-Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung und Herstellung einer neuen Bindung vom Kohlenstoffatom 2 zur 6-Aminogruppe, **2** in **3** umzuwandeln. Dabei müsste auch das Kohlenstoffatom 3 samt der damit verknüpften Carboxylgruppe abgespalten werden. Wäre **3** auf diesem Wege aus den leicht

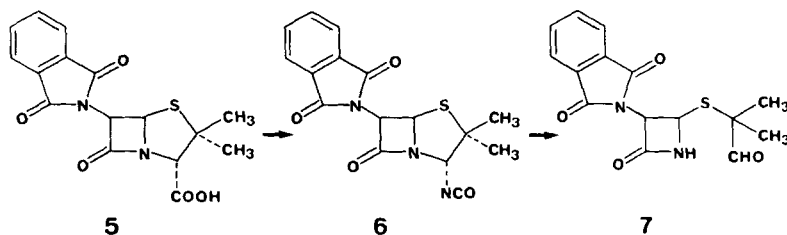
<sup>1)</sup> 2. Mitt. s. [1].

<sup>2)</sup> Gegenwärtige Adresse: CIBA-GEIGY AG, Basel.

zugänglichen Penicillinen G und V herstellbar, so würde dies nicht nur die Umwandlung von Penicillinen in Cephalosporine ermöglichen, sondern auch die Herstellung neuartiger, strukturell modifizierter<sup>3)</sup>  $\beta$ -Lactam-Antibiotika erleichtern, da die Verbindung **3** offensichtlich eine Teilstruktur enthält, die für solche Synthesen als Ausgangspunkt dienen könnte.

Wir berichten in dieser Mitteilung über die Umwandlung von **2** in **3** und werden in den folgenden Mitteilungen die Synthese modifizierter  $\beta$ -Lactam-Antibiotika beschreiben.

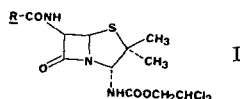
Die Umwandlung von **2** in **3** schliesst die Entfernung der Carboxylgruppe und des Kohlenstoffatoms 3 der Penicilline ein. Wir entschieden uns, einen stufenweisen Abbau zuerst an den bekannten Phenoxy-methyl- und Benzyl-penicillinen V und G zu versuchen. Die Entfernung der Carboxylgruppe und die Spaltung der 3,4-Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung war bereits von Sheehan [4] am Beispiel der N-Phthaloyl-6-aminopenicillansäure **5** durchgeführt worden. Das über das Säureazid durch ther-

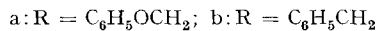
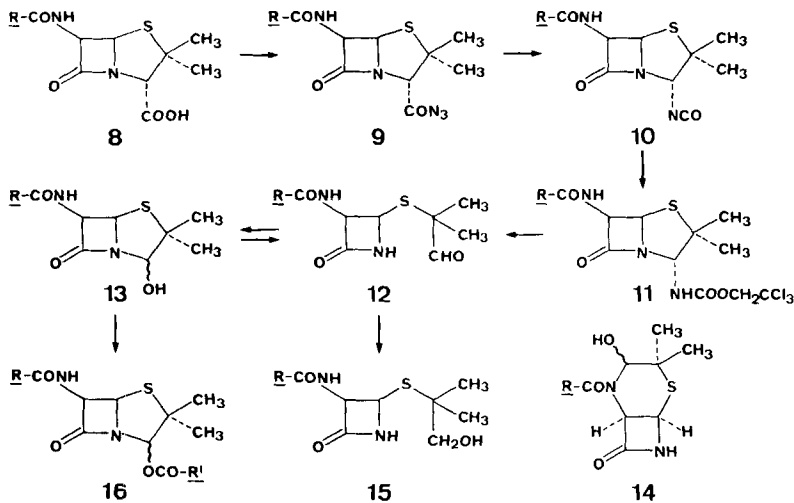


mische Umlagerung erhaltene Isocyanat **6** wurde in verdünnter, wässriger Lösung mit Salzsäure hydrolysiert, wobei unter Abspaltung von  $\text{CO}_2$  und Ammoniak der Aldehyd **7** gebildet wurde. Diese Reaktionsfolge liess sich nicht direkt auf die säurelabilen Penicilline G und V übertragen, da im Hydrolyseschritt auch der  $\beta$ -Lactamring gespalten wird. Dieser Nachteil lässt sich leicht vermeiden, wenn die Hydrolyse des Isocyanats nicht direkt, sondern indirekt vorgenommen wird. Zu diesem Zweck wurden die in bekannter Weise [5] aus Penicillin V (**8a**) und G (**8b**) (über gemischte Anhydride mit Kohlensäureäthylester) hergestellten Azide **9a** und **9b** thermisch zu den Isocyanaten **10a** und **10b** umgelagert und dann mit Trichloräthanol zu den Urethanen **11a** und **11b** umgesetzt (Ausbeuten: 84 bzw. 75%, bezogen auf die entsprechenden Penicilline). Durch Behandlung mit Zink und wässriger Essigsäure liessen sich die Urethane unter Bedingungen spalten, unter denen der  $\beta$ -Lactamring nicht angegriffen wurde<sup>4)</sup>. Ausserdem wurde dabei die Bildung der bei der Hydrolyse

<sup>3)</sup> Wir verwenden diesen Ausdruck zur Unterscheidung von «funktionellen Modifikationen», wie sie in den «semisynthetischen Penicillinen» vorliegen, in denen nur die Acylgruppe an der Aminofunktion der 6-Aminopenicillinsäure verändert ist.

<sup>4)</sup> Die Ausbeute hängt von der Aktivität des verwendeten Zinkstaubs und vom Charakter des als Protonendonator verwendeten Lösungsmittels ab (vgl. [6]). Je nach Zinkqualität und Protonenquelle erhält man bis zu 10% des Dichloräthyl-urethans I, das unter den bei Trichloräthylurethanen wirksamen Reaktionsbedingungen nicht gespalten werden kann.





von Isocyanaten stets als Nebenprodukte auftretenden symmetrischen Harnstoffe vollständig vermieden.

Allerdings zeigten die Reaktionsprodukte von **11a** und **11b** zwar die erwartete Zusammensetzung, aber im NMR.-Spektrum nur eine Spur eines Aldehydprotons. Auch im IR.-Spektrum (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Lösung) fehlte eine Aldehyd-Carbonylabsorption. Durch Cyclisierung der Aldehyde **12a** und **12b** können die Carbinolamide vom Typus **13** oder **14** entstehen, von denen a priori **14** die wahrscheinlichere Form schien. Nicht nur besteht der wesentliche Unterschied zwischen *Sheehan's* Isocyanat **6** und unseren Isocyanaten **10a** und **10b** in der Anwesenheit einer NH-Funktion in 6-Stellung (was erst die Entstehung von **14** ermöglicht), sondern das 6-Ring-Carbinolamid **14** lässt auch einen planaren  $\beta$ -Lactam-Stickstoff zu, während im 5-Ring-Carbinolamid, wie in allen Penicillinen, die Valenzen des  $\beta$ -Lactam-Stickstoffs nicht planar angeordnet sein können. Die Reduktionsprodukte von **11a** und **11b** zeigten aber im NMR.-Spektrum dieselbe Aufspaltung eines der Protonen am  $\beta$ -Lactamring mit einem NH-Proton ( $J$  ca. 8,5–9 Hz), wie dies in allen Penicillin-artigen Verbindungen **8**, **9**, **10** und **11** für das Proton in 6-Stellung beobachtet wurde. Andererseits wussten wir aus den NMR.-Spektrern der Verbindung **3**, dass das freie  $\beta$ -Lactam-NH mit den Protonen am 4-Ring nicht oder nur schwach koppelt ( $J$  ca. 0–2 Hz). Dies deutete auf die Strukturen **13a** bzw. **13b** und liess sich mit der Formel **14** nicht vereinbaren. Die fehlende Koplanarität der Bindungen am  $\beta$ -Lactam-Stickstoff sollte auch die Lage der IR.-Banden des  $\beta$ -Lactam-Carbonyls beeinflussen. Bei verschiedenen substituierten  $\beta$ -Lactamen liegen allerdings die Absorptionsbanden der CO-Gruppe, unserer Erfahrung nach, nicht weit auseinander und ihre Lage scheint ausser von den Bindungswinkeln am Stickstoffatom auch von den Substituenten in 3- und 6-Stellung beeinflusst zu werden. Vergleicht man aber die IR.-Daten von Verbindungen mit gleichen Substituenten an C(6) und ähnlichen Substituenten an C(3), nämlich die Urethane **11a** und **11b** einerseits, mit den durch Acetylierung der Carbinolamide **13a** und **13b**

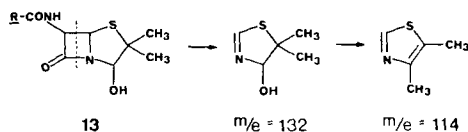
andererseits gewonnenen Acetaten **16a** ( $R' = \text{CH}_3$ ) und **16b** ( $R' = \text{CH}_3$ ), dann stellt man weitgehende Übereinstimmung fest (Tab.1)<sup>5)</sup>.

Hingegen zeigen die durch Reduktion mit Natriumborhydrid aus den Hydroxyamiden **13a** und **13b** gewonnenen primären Carbinole **15a** und **15b** eine kleine, aber signifikante Verschiebung der  $\beta$ -Lactam-Carbonylbande nach höherer Wellenlänge.

Tabelle 1. IR.-Absorption verschiedener  $\beta$ -Lactame (in  $\mu$ ) (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

	Urethane <b>11</b>	Carbinolamid-acetate <b>16</b>	prim. Carbinole <b>15</b>
$R = \text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$	5,57; 5,88	5,57; 5,90	5,62; 5,91
$R = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	5,58; 5,94	5,57; 5,93	5,61; 5,97

Auch die IR.-Daten sind also mit der Formel **13** vereinbar. Schliesslich sind in den Massenspektren der beiden Carbinolamide **13a** und **13b**, abgesehen vom Signal des Wasserabspaltungsprodukts ( $M - 18$ ), die Signale bei 132 und 114 Masseneinheiten die intensivsten. Sie lassen sich aufgrund der Struktur **13**, durch die in der untenstehenden Formel angedeutete Fragmentierung zwanglos erklären, wobei das Produkt  $m/e = 114$  das Wasserabspaltungsprodukt des ersten Fragments darstellt.



Fragmentierung im Massenspektrograph

Die Struktur **13** der Carbinolamide ist bemerkenswert. Es ist verschiedentlich darauf hingewiesen worden, dass die Anellierung des 5gliedrigen Thiazolidin-Rings an den 4gliedrigen Lactamring den  $\beta$ -Lactam-Stickstoff aus der planaren in eine energiereichere, nicht planare Konfiguration zwingt, und dass diese sterische Hinderung der Amidresonanz für die Reaktivität bzw. Instabilität der Penicilline verantwortlich sei. Aufgrund dieser Hypothese müsste die offene Aldehydform, wie sie in Sheehans Verbindung **7** vorliegt, die stabilere sein. Dass die Carbinolamide **13** in Chloroform-Lösung mit der Aldehydform **12** im Gleichgewicht stehen, geht aus einer genauen Analyse der NMR.-Spektren hervor<sup>6)</sup>. Sie zeigen ein schwaches Signal eines Aldehydprotons, aus dem sich der prozentuale Gehalt an **12** berechnen lässt. Ebenso enthält die Chloroform-Lösung von **7** eine beträchtliche Menge des entsprechenden Carbinolamids (vgl. Tab.2), das an schwachen Signalen der geminalen Methylgruppen, die bei tieferem Feld als die Signale der offenen Aldehydform erscheinen, erkennbar ist. In der Tab.2 ist die ungefähre Lage der Gleichgewichte Carbinolamid  $\rightleftharpoons$  Aldehyd für alle in dieser Arbeit beschriebenen Paare zusammengestellt.

<sup>5)</sup> Die Struktur **14** liesse eine Verschiebung der Carbonylbande des Carbonamids in 6-Stellung nach kürzeren Wellenlängen erwarten.

<sup>6)</sup> Die Einstellung des Gleichgewichts wird durch Wasser und schwache Säuren beschleunigt. In reinem Deuteriochloroform sind die Formen **12** bzw. **13** stabil.

Tabelle 2. Carbinolamid-Aldehyd-Gleichgewichte<sup>6)</sup> (in Chloroform-Lösung)

N(6)-Substituenten		Aldehyd/Carbinolamid
Phenoxyacetyl	<b>12a/13a</b>	ca. 10:90
Phenylacetyl	<b>12b/13b</b>	ca. 10:90
Butoxycarbonyl	<b>35</b>	ca. 15:85
Phthaloyl	<b>7</b>	ca. 70:30
N-acetyl-phenylglycyl-acetonid	<b>12c/13c<sup>7)</sup></b>	ca. 85:15

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass mit steigendem Volumen des N(6)-Substituenten der Gehalt an freiem Aldehyd in Lösung zunimmt. Bei der Betrachtung von Modellen erkennt man sofort, dass bei der Einführung grosser Substituenten in 6-Stellung des Penicillingerüsts der Substituent mit der endo-ständigen Methyl-

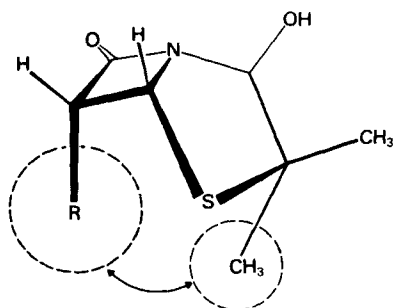
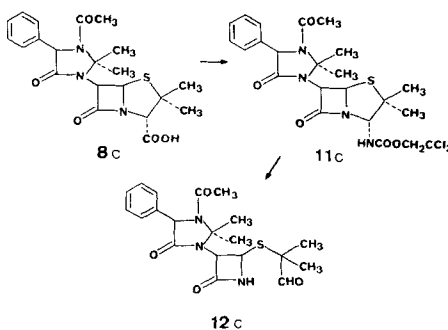


Fig. 1

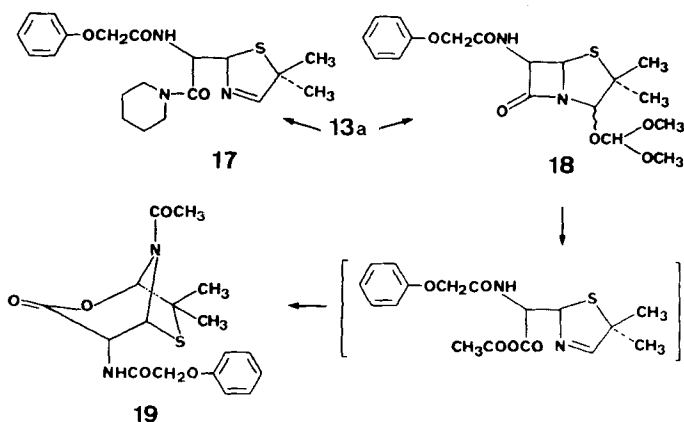
gruppe im Thiazolidinring in Konflikt gerät. Ein grosser Substituent destabilisiert also aus sterischen Gründen die Carbinolamid-Form, woraus man schliessen muss, dass in Abwesenheit dieses sterischen Effektes, entgegen der vorherrschenden Meinung, die Carbinolamid-Form die stabilere ist<sup>8)</sup>.

<sup>7)</sup> Das Hetacillin-Derivat **12c** wurde aus N-Acetyl-hetacillin **8c** über das Urethan **11c** gewonnen.



<sup>8)</sup> Die Abweichung von der planaren Amidstruktur erhöht auch hier die Reaktivität des Lactam-carbonyls gegenüber Nucleophilen.

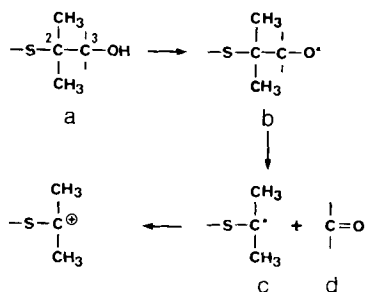
Die Carbinolamide **13** sind sowohl gegen Säuren als auch gegen Basen empfindlich. Z.B. entsteht aus **13a** mit Piperidinbenzoat in der Wärme in guter Ausbeute das Piperidid **17**. Beim Erwärmen von **13a** mit Ortho-ameisensäure-methylester bildet sich der Orthoester **18**; setzt man hingegen Essigsäure zu, so entsteht (ver-



mutlich über das gemischte Anhydrid und durch intramolekulare Acylierung<sup>9)</sup>) ein kristallines Produkt, dem wir aufgrund der spektralen Daten die Formel **19** zuordnen: Substitution des aus **13** entstehenden Imoniumions erfolgt also nicht am C(3), sondern bevorzugt am  $\beta$ -Lactamcarbonyl unter Spaltung des viergliedrigen Rings.

Zum weiteren Abbau und zur Herstellung einer neuen Bindung zwischen dem Kohlenstoffatom 2 (Penicillin-Numerierung) und dem Stickstoffatom am C(6) war als nächstes die Spaltung der 2,3-C-C-Bindung notwendig. In der Sequenz a, die sowohl in **13** als auch in **15** vorhanden ist, wäre diese Spaltung am ehesten mit einer Reaktion möglich, die zu einer Elektronenlücke am C(2) führt, in die sich das freie

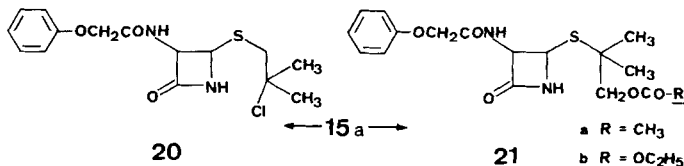
Schema 1



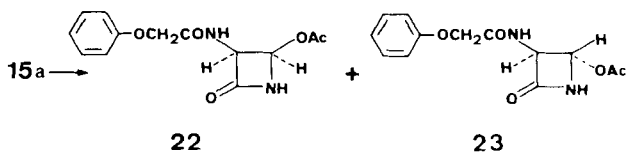
Elektronenpaar des Stickstoffs am C(6) einlagern könnte. Vorteilhaft schien vor allem die Spaltung der C-C-Bindung ausgehend vom freien Radikal **b**, da Oxydationsmittel, die dem Sauerstoff Kationcharakter verleihen, in unserem Falle mit grosser Wahrscheinlichkeit unter Verlust eines Protons zur Carbonylverbindung führen würden.

<sup>9)</sup> Zur Acylierung von Schiff'schen Basen vgl. [9].

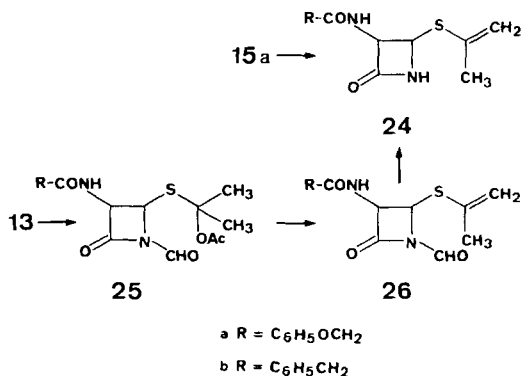
Die Möglichkeiten für die Herstellung eines Oxyl-radikals vom Typ **b** aus den primären Carbinolen **15** waren allerdings beschränkt, einerseits wegen der Oxydationsempfindlichkeit des Schwefelatoms, andererseits wegen der Umlagerungsfreudigkeit der  $\beta$ -Thioalkoholstruktur bei der Veresterung der Hydroxylgruppe. So liefert das Carbinol **15a** bei der Behandlung mit Methansulfonylchlorid über ein Episulfoniumion das umgelagerte Chlorid **20** als Hauptprodukt, während bei der Acylierung mit Essigsäureanhydrid bzw. Chlorameisensäureester die Ester **21a** und **21b** entstehen.



Die Herstellung des Oxyl-radikals aus dem Carbinol **15** gelang leicht durch Behandlung von **15** mit Bleitetraacetat [9]. Bei der thermischen Behandlung (siedendes Methylenechlorid) entstand allerdings nicht ein gemäss Schema 1 erwartetes Spaltprodukt. Das in ca. 42-proz. Ausbeute isolierte Produkt war schwefelfrei und besass (aufgrund seiner Spektraldaten) die Formel **22**. Mit Hilfe des NMR.-Spektrums



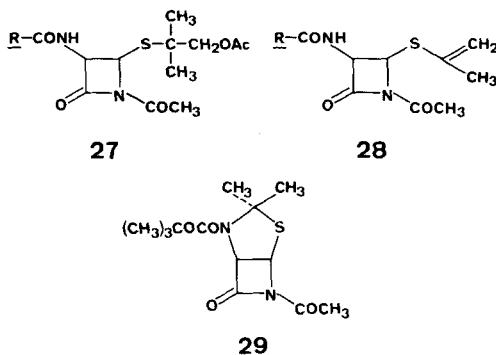
konnte in der Mutterlauge auch die isomere Verbindung **23** nachgewiesen werden. Die Fragmentierung war also weiter gegangen als erwünscht, indem neben Formaldehyd auch Thioacetone abgespalten wurde. Führt man aber die Bleitetraacetat-oxydation von **15a** in Benzol bei ca. 10° unter Belichtung [10] durch und erhitzte



das in Dioxan gelöste Rohprodukt anschliessend längere Zeit auf 100°, so erhielt man in 39-proz. Ausbeute das Produkt **24a**, das sich formal von dem in Schema 1 angegebenen Carbeniumion ableitet. Das Resultat bestätigte zwar die Durchführbarkeit der Fragmentierungsreaktion, doch war die Ausbeute vom präparativen Standpunkt aus unbefriedigend. Wir hatten bereits früher [10] darauf hingewiesen, dass für den

einheitlichen Verlauf der Fragmentierungsreaktion die Stabilitäten von **c** und **d** (Schema 1) von entscheidender Bedeutung sind. Bei der Spaltung des Carbinols **15a** sind diese Fragmente das durch Schwefel stabilisierte tertiäre Radikal **c** und Formaldehyd. Führt man hingegen die oben beschriebene Fragmentierung beim Carbinolamid **13a** oder **13b** durch, so führt diese, falls sie nach dem Schema 1 verläuft, zu einem N-Formyl- $\beta$ -lactam, in dem das Carbonylfragment **d** wegen der Konjugation mit dem  $\beta$ -Lactam-Stickstoff wesentlich stabiler als im Formaldehyd-Fragment ist.

Bei der Behandlung des Carbinolamids **13a** bzw. **13b** mit Bleitetraacetat in Benzol, unter Bestrahlung mit ultraviolettem Licht durch Pyrex-Glas, entstand in praktisch quantitativer Ausbeute ein einheitliches Produkt, dem aufgrund des IR.- und NMR.-Spektrums die Struktur **25a** bzw. **25b** zukommen muss. Da die sekundäre Amid-Bande im IR.-Spektrum von **26a** bei  $5,90\mu$ , die  $\beta$ -Lactam-Bande aber bei  $5,56\mu$  erscheint, muss die Formylgruppe am  $\beta$ -Lactam-Stickstoff sitzen, was indirekt die Struktur des Carbinolamids **13a** bestätigt. Die kurzwellige  $\beta$ -Lactam-Bande ist charakteristisch für acylierte  $\beta$ -Lactame und erscheint bei den durch energische Acetylierung von **15a**, **24** und von Woodward's  $\beta$ -Lactam Zwischenprodukt **3** [2] [3] erhaltenen Produkten **27**, **28** und **29** bei  $5,58$ ,  $5,52$  und  $5,60\mu$ .



Die Fragmentierungsprodukte **25a** und **25b** verlieren beim Erwärmen in Lösung auf  $50-80^\circ$  eine Molekel Essigsäure und gehen in die Thio-enoläther **26a** und **26b** über.

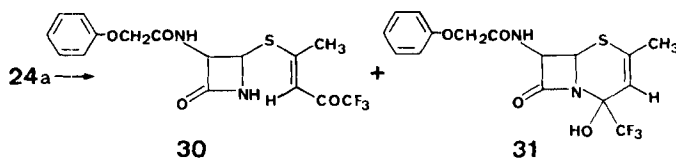
Die Entformylierung des Formyl- $\beta$ -Lactams **26a** zum  $\beta$ -Lactam **24a** wurde unter verschiedenen Bedingungen untersucht und gelang sowohl durch Decarbonylierung mit Tris-triphenylphosphin-rhodiumchlorid, als auch durch Hydrolyse mit wässriger Natronlauge bei  $-15^\circ$  oder mit Ammoniumhydroxyd in einem zweiphasischen System ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -Wasser). Mit der letzten Methode konnte der Thio-enoläther **24a** aus dem Carbinolamid **13a** in einer Gesamtausbeute von 53%<sup>10)</sup> isoliert werden.

Es ist bemerkenswert, dass sich im Verlauf dieser Reaktionen der Amidstickstoff der Seitenkette in keiner Weise beteiligt, obwohl das dem Schwefel benachbarte Kohlenstoffatom im Reaktionsverlauf höchst wahrscheinlich Carbeniumion-Charakter

<sup>10)</sup> In analoger Weise kann die Fragmentierung auch mit Bleitetraabenzoat und UV.-Licht durchgeführt werden, wobei aus **18a** das **25a** entsprechende Benzoat entsteht. Auch dieses verliert beim Erwärmen Benzoesäure und liefert den Thio-enoläther **26a**. Die Gesamtausbeute von **12a** bis **25a** liegt ebenfalls bei 52-54%.

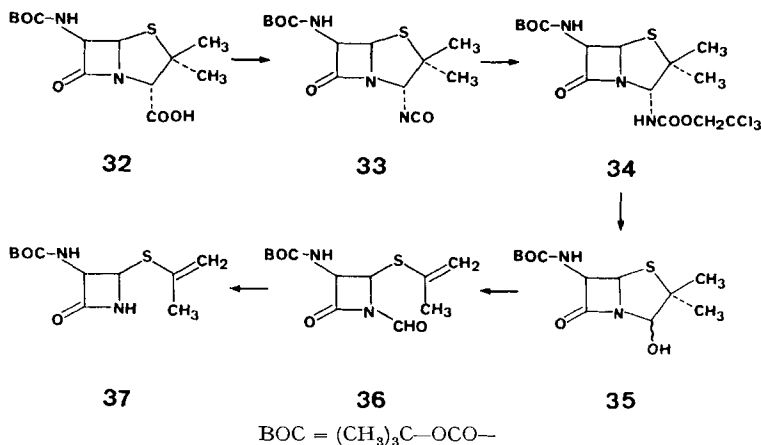


aufweist. Es reagiert aber bevorzugt mit Acetat-Ionen und nicht intramolekular mit dem Stickstoff der Amidseitenkette. Die Cyclisierung konnte auch durch Behandlung des Thio-enoläthers **24a** mit Säure nicht erzwungen werden. Im Laufe dieser Versuche wurde die interessante Beobachtung gemacht, dass dieser Thio-enoläther **24c** zwar mit Acetanhydrid und Pyridin am  $\beta$ -Lactam-Stickstoff reagiert, dass aber bei der Behandlung mit Trifluoressigsäureanhydrid in Chloroform die Acylierung hauptsächlich am Kohlenstoff der Thio-enoläthergruppe zu den beiden Isomeren **30** und **31** erfolgt.



Das offene Isomere **30** weist im UV.-Spektrum ein starkes Absorptionsmaximum bei  $318\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 15250$ ) auf, welches beim ringgeschlossenen Isomeren **31**<sup>11)</sup> fehlt. Beide Verbindungen zeigen beim Zusatz von Alkali ein starkes Maximum bei  $375\text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 21700$ ), welches bei **30** sofort, bei **31** erst nach einiger Zeit die maximale Extinktion erreicht.

Da die Herstellung einer Bindung zwischen der 6-Aminogruppe und dem Kohlenstoffatom 2 der Penicilline in den bisher beschriebenen Versuchen nicht erreicht worden war, wurden die beschriebenen Abbaureaktionen an der 6-*t*-Butoxycarbonyl-amino-penicillansäure **32** (BOC-6-Aminopenicillansäure) durchgeführt. Durch Abspaltung der BOC-Gruppe wird im entscheidenden Reaktionsschritt eine primäre Aminogruppe freigesetzt, die zur Herstellung der Bindung zum Kohlenstoffatom 2

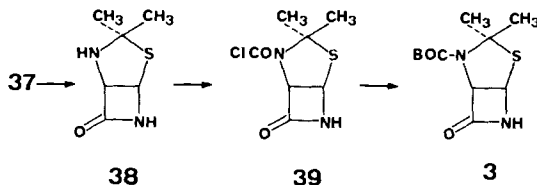


wesentlich geeigneter ist als eine Amidgruppe. Die BOC-Verbindung **32** wurde aus dem Trimethylsilylester der 6-Amino-penicillansäure [11] durch Einwirkung von BOC-fluorid [12] gewonnen. Die Reaktionen verliefen wie im untenstehenden Schema

<sup>11)</sup> Es ist bemerkenswert, dass **31**, in dem ein bicyclisches Ringsystem vorliegt, eine deutliche, wenn auch geringe antibakterielle Wirkung gegen Staphylokokken zeigt, während bei **30** diese völlig fehlt (vgl. auch [10]).

angegeben völlig analog denen von Penicillin G und V. Der mit dem *Woodward*'schen Zwischenprodukt **3** isomere Thio-enoläther **37** zeigte aber keinerlei Tendenz in **3** überzugehen; er liess sich z. B. unzersetzt bei ca. 130°/0,001 Torr sublimieren. Ein säurekatalysierter, direkter Ringschluss von **37** zu **3** konnte wegen der Empfindlichkeit der BOC-Gruppe nicht in Frage kommen.

Bei der Behandlung von **37** mit Trifluoressigsäure entstand aber das Produkt **38**, das mit der aus **3** durch Trifluoressigsäurebehandlung bereits früher<sup>12)</sup> erhaltenen Verbindung in jeder Hinsicht identisch war. Leider liess sich **38** am Thiazolidinstickstoff, selbst durch Einwirkung von BOC-fluorid, nicht acylieren, wohl aber am  $\beta$ -Lactam-Stickstoff. Es musste deshalb zur Einführung der BOC-Gruppe ein Um-



weg gefunden werden<sup>13)</sup>. Durch Einwirkung von Phosgen auf **38** in Tetrahydrofuran entstand in 88-proz. Ausbeute das Carbamoylchlorid **39**, aus dem durch Reaktion mit *t*-Butanol das  $\beta$ -Lactam **3** gebildet wurde.

Mit der Umwandlung von 6-Amino-penicillansäure in das  $\beta$ -Lactam **3** wird nicht nur dieses Zwischenprodukt der Totalsynthese von Cephalosporin aus Penicillin zugänglich (und damit formal eine weitere Synthese von Cephalosporin aus Penicillin<sup>14)</sup> beschrieben), sondern es eröffnen sich damit neue Möglichkeiten zur Synthese von Analogen von Penicillinen und Cephalosporinen, wobei die leicht zugängliche 6-Amino-penicillansäure als Ausgangsstoff dienen kann.

Der Autor ist Herrn Prof. R. B. Woodward für viele Anregungen und für die Unterstützung, die er ihm im Laufe der oben beschriebenen Arbeiten immer wieder gewährt hat, zu grossem Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** - Die Smp. wurden unter dem Mikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Fehlergrenze der Drehungsbestimmungen beträgt bei  $c = 1$  ca.  $\pm 1^\circ$ . Die Lage der Signale der NMR.-Spektren wird in  $\delta$ -Werten bezogen auf internes Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) angegeben, wobei nur die für die Strukturzuordnung wesentlichen Signale aufgeführt werden. Die verwendeten Abkürzungen bedeuten: *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplet, *dd* = doppeltes Dublett, *m* = Multiplett, *br* = breites Signal. Für die chromatographischen Reinigungen wurde ein mit Salzsäure und Wasser gewaschenes und durch Erhitzen reaktiviertes Silikagel verwendet. Die mit \* bezeichneten IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* Infracord 137 aufgenommen, diejenigen ohne Bezeichnung mit einem *Perkin-Elmer* Spektrographen 221.

**I. Versuche in der Penicillin V-Reihe.** - 1. *6-Phenoxyacetamidopenicillansäure-azid* (**9a**). Zu einer Lösung von 2,625 g Penicillin V (7,5 mMol) in 30 ml Tetrahydrofuran gab man bei  $-10^\circ$  unter Rühren 5,31 ml (1 Mol-Äq.) einer mit Tetrahydrofuran auf 10,0 ml verdünnten Lösung von 2,0 ml Triäthylamin. Dann setzte man langsam 3,6 ml (1 Mol-Äq.) einer mit Tetrahydro-

<sup>12)</sup> Versuche von Dr. J. Gosteli und Dr. S. Ranganathan, Woodward's Forschungsinstitut, Basel.

<sup>13)</sup> Die Einführung der BOC-Schutzgruppe über das Carbamoylchlorid und anschliessende Reaktion mit tert. Butanol wurde bereits früher am Cysteinacetonid-methylester durch Dr. R. Ramage, Woodward Forschungsinstitut, Basel, durchgeführt.

<sup>14)</sup> Die Umwandlung von Penicillinen in Cephalosporine wurde bereits früher beschrieben [14].

furan auf 10,0 ml verdünnten Lösung von 2,0 ml Chlorameisensäureester zu. Die Mischung wurde anschliessend 90 Min. bei  $-10^{\circ}$  bis  $-5^{\circ}$  gerührt. Dann gab man 510 mg (7,83 mMol) Natriumazid in 5,1 ml Wasser zu, rührte bei  $-5^{\circ}$  bis  $0^{\circ}$  während 30 Min. und arbeitete schliesslich durch Verdünnen mit Wasser und Extraktion mit Methylenchlorid auf. Aus dem mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakt erhielt man durch Eindampfen bei  $25^{\circ}$  unter vermindertem Druck 2,468 g (88%) des Azids **9a** als hellgelbes Öl. IR.-Banden\* bei 3,04; 4,70; 5,61; 5,82; 5,93; 6,26; 6,61; 8,50 und 9,40  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

2. [6-Phenoxyacetamido-2,2-dimethyl-penamyl-(3)]-isocyanat (**10a**). Beim Erwärmen einer Probe des Azids **9a** in Benzol während 30 Min. auf  $70^{\circ}$  lagerte sich das Azid vollständig in das Isocyanat **10a** um. Es wurde beim Eindampfen als öliges Rückstand erhalten. IR.-Banden\* bei 3,03; 4,46; 5,59; 5,93; 6,26; 6,62; 6,70; 7,53; 8,28; 8,53; 9,24 und 9,40  $\mu$ .

3. 2',2',2'-Trichloräthyl-N[6-phenoxyacetamido-2,2-dimethyl-penamyl-(3)]-urethan (**11a**). Beim Erwärmen einer Lösung von 2,468 g des Azids **9a** in 30 ml Benzol während 30 Min. lagerte das Azid unter Stickstoffentwicklung zum Isocyanat **10a** um. Zur warmen Lösung gab man 3,4 ml einer mit Benzol auf 10 ml verdünnten Lösung von 2 ml 2,2,2-Trichloräthanol und rührte weitere 95 Min. bei  $70^{\circ}$ . Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhaltene Rohprodukt (3,176 g) wurde durch Chromatographie an 40 g Silikagel gereinigt. Das Urethan **11a** (2,8 g, 75%) wurde mit Benzol/Essigester 9:1 (960 ml) eluiert. Smp. nach Kristallisation aus Äther/Pentan:  $169-171^{\circ}$ .  $[\alpha]_D^{20} = +83^{\circ}$  ( $c = 1,015$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$	Ber. C 43,52	H 4,06	Cl 21,41	N 8,46%
(496,8)	Gef. ,, 43,76	,, 4,17	,, 21,53	,, 8,36%

IR.-Banden bei 2,91; 5,57; 5,72; 5,88  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *dd* mit Zentrum bei 5,59 ppm (H-6;  $J = 4,5$  Hz,  $J_2 = 8,5$  Hz), *s* bei 5,59 ppm (H-3); *d* bei 5,40 ppm (H-5;  $J = 4,5$  Hz), *q* bei 4,72 ppm ( $\text{Cl}_3\text{CCH}_2$ ), *s* bei 4,51 ppm ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$ ), 2*s* bei 1,49 und 1,46 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

4. 6-Phenoxyacetamido-2,2-dimethyl-3-hydroxypenam (**13a**). Zu einer eisgekühlten, gerührten Lösung von 3,0 g des Urethans **11a**, in einer Mischung von 30 ml Dimethylformamid und 65 ml 90proz. wässriger Essigsäure, gab man innert 20 Min. in Portionen 32,6 g Zinkstaub. Nach beendeter Zugabe rührte man weitere 20 Min., filtrierte und verdünnte das Filtrat mit 450 ml Benzol. Die Lösung wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt (1,788 g) wurde an 45 g Silikagel chromatographiert.

Mit Benzol/Essigester 4:1 wurden 70 mg Substanz eluiert, aus der durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther 42 mg (1,4%) des 2',2'-Dichloräthyl-N[6-phenoxyacetamido-2,2-dimethyl-penamyl-(3)]-urethans (I) vom Smp.  $145-147^{\circ}$  gewonnen wurden.  $[\alpha]_D^{20} = +89^{\circ}$  ( $c = 0,963$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$	Ber. C 46,76	H 4,58	Cl 15,34	N 9,09%
(462,35)	Gef. ,, 46,92	,, 4,59	,, 15,03	,, 8,93%

IR.-Banden bei 2,93; 5,58; 5,76; 5,91; 6,26 und 6,66  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): *d* bei 5,84 ppm (NH,  $J = 13$  Hz); *t* bei 5,85 ppm ( $\text{Cl}_2\text{CH}$ ;  $J = 5,5$  Hz); *s* bei 5,59 ppm (H-3); *dd* bei 5,58 ppm (H-6;  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 13$  Hz); *d* bei 5,37 ppm (H-5;  $J = 5,5$  Hz); *d* bei 4,43 Hz ( $\text{Cl}_2\text{CH}-\text{CH}_2$ ,  $J = 5,5$  Hz), 2*s* bei 1,47 und 1,44 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

Die mit Benzol/Essigester 4:1 und 2:1 cluierten Fraktionen enthielten das Carbinolamid **13a** (1,182 g; 60%<sup>15</sup>). Beim Verreiben des Rohprodukts mit wassergesättigtem Äther kristallisierte die Verbindung **13a** als Hemihydrat mit unscharfem Smp. von  $91-93,5^{\circ}$ .  $[\alpha]_D = +76^{\circ}$  ( $c = 1,246$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 54,55	H 5,75	N 8,42	S 9,64%
(331,4)	Gef. ,, 54,49	,, 5,89	,, 8,21	,, 9,73%

IR.-Banden bei 2,70; 2,77; 2,92; 5,59; 5,90; 6,24; 6,58 und 6,68  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *dd* bei 5,57 ppm (H-6;  $J_1 = 4$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz); *d* bei 5,37 ppm (H-5;  $J = 4$  Hz); *s* bei 5,20 ppm (H-3); 2*s* bei 1,51 und 1,38 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

5. Reduktion des Carbinolamids **13a** mit Natriumborhydrid. Eine Lösung von 180 mg (0,558 mMol) des Carbinolamid-hydrats **13a** in 5 ml Tetrahydrofuran wurde bei  $0^{\circ}$  mit 0,3 ml (0,6 mMol)

<sup>15</sup>) Reduktion des chromatographierten, aber nicht kristallisierten Urethans **11a** in 90% wässriger Essigsäure (ohne Dimethylformamid) gab das reine Carbinolamid **13a** in 75proz. Ausbeute.

einer Lösung von 380 mg Natriumborhydrid in 5,0 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 20 Min. bei 0° gerührt, dann durch Zugabe von Essigsäure auf pH ca. 4 gebracht, mit Methylenchlorid verdünnt und mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Aus den getrockneten Extrakten erhielt man 198 mg kristallisiertes Rohprodukt. Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther gab 140 mg (78%) des Produkts **15a**, das nach nochmaliger Kristallisation bei 156–157° schmolz.  $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$  ( $c = 0,708$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (324,40) Ber. C 55,54 H 6,21 N 8,64% Gef. C 55,49 H 6,22 N 8,64%

IR.-Banden bei 2,75; 2,93; 5,62; 5,91; 6,25; 6,58 und 6,69  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $d$  bei 7,58 ppm (NH,  $J = 9$  Hz);  $dd$  bei 5,47 ppm (H-6;  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz);  $d$  bei 5,21 ppm (H-5;  $J = 4,5$  Hz); breites  $s$  bei 3,37 ppm ( $\text{CH}_2\text{OH}$ );  $2s$  bei 1,21 und 1,25 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

6. *6-Phenoxyacetamido-2,2-dimethyl-3-acetoxypenam (16a)*. Zu einer Lösung von 140 mg des Carbinolamids **13a** in 2 ml Benzol gab man 1 ml Essigsäureanhydrid und 0,2 ml Pyridin. Die Mischung wurde 2 Std. auf 50° erwärmt. Durch Eindampfen im Vakuum erhielt man 162 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an 1,0 g Silikagel gereinigt wurde. Mit Benzol und Benzol/Essigester 19:1 wurden 116,8 mg (74%) des reinen Acetats **16a** eluiert. Durch Umkristallisieren aus Äther/Pentan erhielt man die Verbindung **16a** in Prismen vom Smp. 87–89° oder Nadeln vom Smp. 129–131°.  $[\alpha]_D^{20} = +85^\circ$  ( $c = 1,135$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (364,42) Ber. C 56,03 H 5,53 N 7,69% Gef. C 55,88 H 5,49 N 7,68%

IR.-Banden bei 2,93; 5,57; 5,72; 5,90; 6,25; 6,60 und 6,69  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  bei 6,23 ppm (H-3);  $dd$  bei 5,59 ppm ( $\text{H}_6$ ;  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz);  $d$  bei 5,39 ppm ( $\text{H}_5$ ;  $J = 4,5$  Hz);  $s$  bei 2,08 ppm ( $\text{COCH}_3$ ); « $s$ » (6 H) bei 1,45 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

7. *Umsetzung des Carbinolamids 13a mit Piperidin-benzoat*. 68 mg Carbinolamid-hydrat (**13a**) wurden durch Eindampfen einer Acetonitrillösung bei vermindertem Druck entwässert. Der Rückstand wurde in 3 ml Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 42 mg Piperidin-benzoat wurde das Gemisch 60 Min. auf 90° erwärmt. Nach Abkühlen und Verdünnen mit Benzol wurde die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (89 mg) wurde an 5 g Silikagel chromatographiert. Mit Benzol/Essigester 1:1 wurden zuerst 15 mg Ausgangsmaterial **13a**, dann 43 mg des amorphen Produkts **17** eluiert.

IR.-Banden\* bei 3,04; 5,95; 6,10 und 6,24  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $d$  bei 7,47 ppm (NH;  $J = 9$  Hz);  $d$  bei 7,08 ppm (H-3;  $J = 2$  Hz);  $dd$  bei 5,98 ppm (H-5;  $J_1 = 2$  Hz,  $J_2 = 6$  Hz);  $dd$  bei 5,24 ppm (H-6;  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz);  $t$  bei 4,45 ppm ( $\text{COCH}_2$ ;  $J = 15,5$  Hz);  $s$  (6 H) bei 1,47 ppm ( $\text{CH}_3$ ). Massenspektrum:  $M^+ = 389$ .

8. *Umsetzung des Carbinolamids 13a mit Ortho-ameisensäureester*. Eine Lösung von 70 mg des Hydroxy-amids **13a** in 3,5 ml frisch destilliertem Ortho-ameisensäure-methylester wurde während 4 Tagen bei 90° gehalten. Der entstandene weniger polare Ortho-ester **18** (34 mg) wurde durch Chromatographie an Silikagel und Elution mit Benzol/Essigester 19:1 abgetrennt. IR.-Banden\* bei 3,05; 5,62; 5,93 und 6,25  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $dd$  bei 5,63 ppm (H-6;  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 \sim 9$  Hz);  $d$  bei 5,37 ppm (H-5;  $J = 4,5$  Hz);  $s$  bei 5,19 ppm (H-3);  $s$  bei 5,12 ppm ( $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ );  $s$  (6 H) bei 3,33 ppm ( $\text{OCH}_3$ );  $2s$  bei 1,53 und 1,41 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

Durch Eluieren mit Benzol/Essigester 9:1 wurden noch 27 mg des Ausgangsmaterials **13a** zurückgewonnen.

9. *Umsetzung des Carbinolamids 13a mit Ortho-ameisensäureester und Essigsäure*. Eine Lösung von 80 mg des Carbinolamids **13a** in 4 ml Ortho-ameisensäure-methylester und 0,12 ml Essigsäure wurde 4 Tage lang unter Stickstoff auf 70° erwärmt. Neben dem oben beschriebenen Ortho-ester bildete sich auch ein polares Produkt. Auftrennung des Rohprodukts an Silikagel (2,0 g) gab, neben 8 mg des Ortho-esters **18** und 16 mg eines nicht identifizierten Produkts mit einer IR.-Bande bei 5,58  $\mu$ , 25 mg des Produkts **19** (Elution mit Benzol/Essigester 9:1 und 4:1), welches nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther bei 186–188° schmolz.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (364,42) Ber. C 56,03 H 5,53 N 7,69% Gef. C 56,04 H 5,59 N 7,59%

IR.-Banden\* bei 3,03; 5,70; 5,92 und 6,26  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $m$  bei 7,6–6,85 ppm (6 H);  $br$  bei 6,25 ppm (1 H);  $br$  bei 5,62 ppm (1 H);  $br$  bei 4,8–5,3 ppm (1 H);  $s$  bei 4,52 ppm ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$ );  $s$  bei 2,71 ppm ( $\text{COCH}_3$ );  $s$  bei 1,55 und 1,42 ppm (2  $\text{CH}_3$ ).

Massenspektrum:  $m/e = 364$  ( $M^+$ ), 322, 307, 304, 276, 132, 114.

10. *Umsetzung des Carbinols 15a mit Mesitylchlorid.* Zu einer Lösung von 180 mg des Carbinols **15a** (0,565 mMol) in 6 ml Methylenchlorid und 0,3 ml Pyridin gab man 1,8 ml (2,33 mMol) einer auf 10,0 ml verdünnten Lösung von 1,0 ml Methansulfochlorid in Methylenchlorid. Die Mischung wurde 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt, gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an 1,5 g Silikagel chromatographiert. Das Chlorid **20** (146 mg; 77%) wurde mit Benzol/Essigester (mit 5 bis 50% Essigester) eluiert. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther erhielt man 94 mg reines **20** vom Smp. 117–118°.  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  ( $c = 0,725$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	Ber. C 52,61	H 5,59	N 8,18	S 9,36%
(342,45)	Gef. „ 52,51	„ 5,63	„ 8,25	„ 9,53%

IR.-Banden\* bei 3,05; 5,63; 5,93 und 6,29  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *d* bei 7,57 ppm ( $J = 9,5$  Hz); *dd* bei 5,62 ppm ( $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz); *d* bei 5,10 ppm ( $J = 4,5$  Hz); *s* bei 4,59 ppm ( $\text{COCH}_2$ ); *s* bei 2,87 ppm ( $\text{SCH}_2$ ); *s* (6 H) bei 1,60 ppm (2  $\text{CH}_3$ ).

11. *Acetylierung des primären Carbinols 15a.* a) Zum Monoacetat **21a**. 50 mg des Carbinols **15a** wurden 0,5 ml Essigsäureanhydrid und 0,1 ml Pyridin 1,5 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die flüchtigen Anteile wurden bei 0,5 Torr abgedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert: 45 mg Monoacetat **21a** vom Smp. 122°.  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  ( $c = 0,988$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (366,44) Ber. C 55,72 H 6,05 N 7,64% Gef. C 55,43 H 5,99 N 7,54%

IR.-Banden\* bei 3,05; 5,64; 5,77; 5,93 und 6,26  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *br* bei 6,44 ppm (NH); *dd* bei 5,64 ppm ( $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz); *d* bei 5,16 ppm ( $J = 4,5$  Hz); *s* bei 4,54 Hz ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); *d* bei 4,10 ppm ( $J = 11$  Hz); *d* bei 3,84 Hz ( $J = 11$  Hz); *s* bei 2,05 ppm ( $\text{COCH}_3$ ); *s* bei 1,28 ppm ( $\text{CH}_3$ ); *s* bei 1,25 ppm ( $\text{CH}_3$ ).

b) Zum Diacetat **27**. Eine Lösung von 20 mg des Carbinols **15a** in 0,2 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 ml Pyridin wurde während 5,5 Std. bei 70° gehalten. Die Lösungsmittel wurden dann bei 1 Torr abgedampft. Das Diacetat **27** wurde als amorpher Rückstand erhalten.

IR.-Banden\* bei 3,05; 5,58; 5,77; 5,84; 5,92 und 6,27  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *d* bei 5,6 ppm ( $J = 5,5$  Hz); *d* bei 5,47 ppm ( $J = 5,5$  Hz); *s* bei 5,57 ppm ( $\text{COCH}_2$ ); *d* bei 4,10 ppm ( $J = 11$  Hz) und *d* bei 3,85 ppm ( $J = 11$  Hz) ( $\text{CH}_2$ ); *s* bei 2,36 ppm ( $\text{COCH}_3$ ); *s* bei 2,02 ppm ( $\text{COCH}_3$ ); 2 *s* bei 1,39 und 1,26 ppm (2  $\text{CH}_3$ ).

12. *Äthylcarbonat des Carbinols 15a.* Eine Lösung von 56 mg des Carbinols **15a** in 0,1 ml Tetrahydrofuran wurde mit 0,1 ml Pyridin und 0,2 ml einer auf 10,0 ml verdünnten Lösung von 2,0 ml Äthylchloroformiat in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Aus der organischen Lösung erhielt man **74** mg eines kristallisierten Rohproduktes, aus dem durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther 31 mg des Äthylcarbonats **21b** vom Smp. 103–105° gewonnen wurden.  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$  ( $c = 1,133$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  (396,47) Ber. C 54,53 H 6,10 N 7,07% Gef. C 54,12 H 6,15 N 6,85%

IR.-Banden\* bei 3,05; 5,63; 5,75; 5,94 und 6,27  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): *br s* bei 6,4 ppm (NH); *q* bei 5,62 ppm ( $J_1 = J_2 = 5$  Hz); *d* bei 5,18 ppm ( $J = 5$  Hz); *s* bei 4,53 Hz ( $\text{COCH}_3$ ); *q* bei 4,18 ppm ( $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); *q* bei 3,99 ppm ( $\text{CH}_2\text{OCO}$ ); *t* bei 1,29 ppm ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); *s* bei 1,28 ppm (2  $\text{CH}_3$ ).

13. *Chlorid 20 aus dem Carbinol 15a.* Eine Lösung von 180 mg des Carbinols **15a** in 6 ml trockenem Methylenchlorid und 0,3 ml Pyridin wurde mit 1,8 ml einer mit Methylenchlorid auf 10,0 ml verdünnten Lösung von 1,0 ml Methansulfosäurechlorid versetzt, dann 20 Std. bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und schliesslich unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde an 1,5 g Silikagel chromatographiert. Durch Eluieren des rohen Chlorids (146 mg) mit Benzol/Essigester 19:1, 9:1, 4:1 und 1:1) und durch Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Äther erhielt man 94 mg (49,5%) des reinen Chlorids **20** vom Smp. 117–118°.  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$  ( $c = 0,725$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	Ber. C 52,61	H 5,59	N 8,18	S 9,36%
(342,45)	Gef. „ 52,51	„ 5,63	„ 8,25	„ 9,53%

IR.-Banden\* bei 3,05; 5,63; 5,93 und 6,26  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $d$  bei 7,57 ppm (NH;  $J = 9,5$  Hz);  $dd$  bei 5,62 ppm ( $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz);  $d$  bei 5,10 ppm ( $J = 4,5$  Hz);  $s$  bei 4,59 ppm ( $\text{OCH}_2\text{CO}$ );  $s$  bei 2,87 ppm ( $\text{S}-\text{CH}_2-$ ) und bei 1,60 ppm ( $2 \text{ CH}_3$ ).

14. *Oxydation des Carbinols 15a mit Bleitetraacetat.* - a) *Thermisch:* Eine Lösung von 65 mg des Carbinols **15a** in 10 ml Methylenchlorid wurde nach Zugabe von 180 mg im Hochvakuum getrocknetem Bleitetraacetat 15 Std. unter Rückfluss gerührt. Die zu Beginn braune Lösung entfärbte sich zusehends und Bleidiacetat fiel aus. Die abgekühlte Mischung wurde filtriert, das Filtrat mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (78 mg) wurde aus Äther kristallisiert. Man erhielt 23,8 mg des *Acetats 22*, das nach einer weiteren Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther bei 156–158° schmolz. Das Produkt enthielt Spuren einer Verunreinigung, so dass keine stimmende Analyse erhalten werden konnte.  $[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$  ( $c = 0,93$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

IR.-Banden\* bei 3,03; 5,59; 5,72; 5,93 und 6,26  $\mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $d$  bei 5,94 ppm ( $\text{CONH}-\text{CH}-\text{OAc}$ ;  $J = 4$  Hz), aufgespaltenes  $dd$  bei 5,59 ppm ( $\text{COCH}-\text{NHCO}$ ;  $J_1 = 4$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz,  $J_3 = 1$  Hz);  $s$  bei 4,53 ppm ( $\text{COCH}_2\text{O}$ );  $s$  bei 1,93 ppm ( $\text{OCOCH}_3$ ).

Massenspektrum:  $m/e = 278$  ( $M^+$ ), 260, 235, **218**, 193, 175, 107.

Aus der Mutterlauge dieser Verbindung kristallisierte ein bei 145–150° schmelzendes Gemisch, das nach seinem NMR.-Spektrum neben **22** die isomere Verbindung **23** erhielt. Diese zeigte im NMR.-Spektrum Signale bei 7,61 ppm ( $d$ ,  $J = 9$  Hz, NH), 5,88 ppm ( $s$ ,  $\text{NHCHOAc}$ ), 4,92 ppm ( $dd$ ,  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 \sim 1$  Hz,  $\text{COCHNH}$ ), 4,47 ppm ( $s$ ,  $\text{COCH}_2\text{O}$ ) und 2,09 ppm ( $s$ ,  $\text{CH}_3$ ).

b) *photolytisch:* Zu einer Suspension von 80 mg des Carbinols **15a** in 25 ml wasserfreiem Benzol gab man 300 mg Bleitetraacetat und bestrahlte die gerührte Lösung in einem zylindrischen Gefäss bei ca. 10° mit einer Hochdruck-Quecksilberdampflampe (Q 81 Hanau, 80 Watt), wobei die Lampe in einen zentrisch angeordneten Pyrex-Finger mit Kühlmantel untergebracht war. Nach 45 Min. war kein Bleitetraacetat mehr nachweisbar. Während der Belichtung wurde der Niederschlag mehrmals vom Kühlfinger abgekratzt. Das Gemisch wurde dann filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde in 10 ml wasserfreiem Dioxan 17 Std. auf 100° erwärmt, die Lösung hierauf unter vermindertem Druck eingedampft und das Rohprodukt an 2 g Silikagel chromatographisch gereinigt. Aus den mit Benzol/Essigester 4:1 eluierten Fraktionen konnten 14 mg des kristallisierten Thio-enoläthers **24** gewonnen werden. Die Verbindung war mit der durch Hydrolyse des Formyl- $\beta$ -lactams **23** gewonnenen identisch (vgl. unten).

15. *Oxydation des Carbinolamids 13a mit Bleitetraacetat.* Zu einer Lösung von 1,00 g des Carbinolamid-hemihydrats **13a** in 125 ml Benzol und 0,3 ml Pyridin gab man 2,6 g im Vakuum getrocknetes Bleitetraacetat und bestrahlte das Gemisch in einem zylindrischen Belichtungsgefäss mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (Hanau Q 81, 80 Watt) durch einen zentral angeordneten, wassergekühlten Pyrex-Finger unter Durchleiten eines schwachen Stroms von trockenem  $\text{O}_2$ -freiem Sauerstoff. Der sich während der Bestrahlung bildende Niederschlag wurde mehrmals vom Kühlfinger mit Hilfe eines Spatels abgekratzt<sup>16</sup>). Nach 3 Std. enthielt die Lösung nur noch Spuren Bleitetraacetat (Kaliumjodid-Stärke-Papier). Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das amorphe Rohprodukt (1,047 g) bestand gemäss NMR.-Spektrum fast ausschliesslich aus der Verbindung **25a** (IR.-Banden\* bei 3,05; 5,56; 5,78; 5,90 und 6,27  $\mu$ ; NMR.-Spektrum (100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  bei 8,76 ppm (CHO);  $d$  bei 5,88 ppm ( $\text{N}-\text{CH}-\text{S}$ ;  $J = 6$  Hz);  $dd$  bei 5,33 ppm ( $\text{CO}-\text{CH}-\text{NH}$ ;  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 8,5$  Hz);  $s$  bei 4,51 ppm ( $\text{COCH}_2\text{O}$ ); 3  $s$  bei 1,88 ppm, 1,83 ppm und 1,65 ppm ( $3 \text{ CH}_3$ )).

Das Rohprodukt wurde in 50 ml Toluol gelöst und 15 Std. in einer Stickstoffatmosphäre bei 90° gehalten. Beim Eindampfen unter vermindertem Druck erhielt man 930 mg rohen N-Formylthio-enoläther **26a** als amorphen Rückstand.

IR.-Banden\* bei 3,05; 5,56; 5,88 und 6,28  $\mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz; in  $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  bei 8,81 ppm (CHO);  $dd$  bei 5,75 ppm ( $\text{COCH}-\text{NH}$ ;  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz);  $d$  bei 5,54

<sup>16</sup>) Bestrahlt man eine Lösung von 500 mg **13a** und 2,1 g Bleitetraacetat in 160 ml wasserfreiem Benzol, so bleibt wegen der Löslichkeit des Bleidibenzoats in Benzol die Lösung bis zum Ende der Bestrahlung weitgehend niederschlagsfrei. Die Ausbeute an kristallisiertem **24a** nach thermischer Benzoesäureabsplaltung und Hydrolyse mit verdünntem Ammoniumhydroxyd betrug 52,5% (bezogen auf **13a**).

ppm (N—CH—S;  $J = 6$  Hz);  $d$  bei 5,10 ppm (C=CHH;  $J = 1$  Hz);  $s$  bei 4,95 ppm (C=CHH);  $s$  bei 4,53 ppm (OCH<sub>2</sub>CO);  $d$  bei 1,97 ppm (CH<sub>3</sub>,  $J = 1$  Hz). Massenspektrum:  $M^+ = 320$ .

16. *Entformylierung des Thio-enoläthers 26.* – a) *Mit Ammoniumhydroxid.* Der im oben beschriebenen Versuch aus 1,0 g des Carbinolamids **13a** erhaltene rohe Thio-enoläther **26** wurde in 45 ml Methylenchlorid gelöst. Nach Zugabe einer Mischung von 0,9 ml einer ca. 26proz. Ammoniumhydroxid-Lösung und 45 ml Wasser wurde das Gemisch während 5 Std. stark gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde der wässrige Teil zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridlösungen wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt 616 mg kristallisiertes Rohprodukt, aus dem durch Umlösen aus Methylenchlorid/Äther 409 mg reiner Thio-enoläther **24a** vom Smp. 157–160° gewonnen wurden. Chromatographie der Mutterlauge an Silikagel gab weitere 50 mg reines **24a**.  $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$  ( $c = 0,665$  in CHCl<sub>3</sub>).

$C_{14}H_{16}N_2O_3S$ (292,36)	Ber. C 57,51    H 5,51    N 9,58    S 10,97%
	Gef. „ 57,47    „ 5,47    „ 9,64    „ 10,85%

IR.-Banden bei 2,92; 5,60; 5,91; 6,25; 6,58 und 6,69  $\mu$  (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). NMR.-Spektrum (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $d$  bei 7,52 ppm (CH<sub>2</sub>CONH;  $J = 9,5$  Hz);  $s$  bei 6,66 ppm (NH);  $dd$  bei 5,73 ppm (NH—CH—CO;  $J_1 = 5$  Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz);  $d$  bei 5,19 ppm (NHCH—S;  $J = 5$  Hz),  $s$  bei 5,03 ppm (=CH<sub>2</sub>, kleine allylische Aufspaltung);  $s$  bei 4,50 ppm (OCH<sub>2</sub>CO);  $s$  bei 1,90 ppm (CH<sub>3</sub>; kleine allylische Aufspaltung). Massenspektrum:  $m/e = 292$  ( $M^+$ ), 259, 249, 219, 176, 157, 107, 102.

b) *Mit Natronlauge.* Ein aus dem Carbinolamid **13a** durch Behandlung mit Bleitetraacetat und Licht und nach thermischer Essigsäureeliminierung erhaltenes Rohprodukt (350 mg) wurde in 7,5 ml Tetrahydrofuran gelöst und nach Kühlen auf  $-15^\circ$  mit 7,5 ml Methanol verdünnt. Dann gab man unter Rühren bei  $-15^\circ$  innert 1 Std. tropfenweise 1,0 ml 0,1-N Natronlauge zu, rührte weitere 20 Min. bei  $-15^\circ$  und verdünnte dann mit Methylenchlorid. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, die wässrigen Phasen mit Methylenchlorid extrahiert, die organischen Extrakte vereinigt, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rohprodukt (285 mg) erhielt man durch direkte Kristallisation aus Benzol 86 mg reinen Thio-enoläther **24a** und durch Chromatographie des Mutterlaugeerückstandes an 5,0 g Silikagel weitere 53 mg **24a** (Elution mit Benzol/Essigester 4:1).

c) *Mit Tris-triphenylphosphin-rhodium-chlorid.* 51 mg der rohen Acetoxy-formyl-Verbindung **25** wurde in 3 ml wasserfreiem Benzol nach Zugabe von 130 mg Tris-triphenylphosphin-rhodiumchlorid 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dabei verfärbte sich die zuerst rote Lösung bräunlich und es entstand eine kleine Menge eines unlöslichen Niederschlags. Dieser wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand an 5,0 g Silikagel chromatographiert. Mit Benzol/Essigester 4:1 wurde ein Rhodium-Carbonylkomplex (52 mg, IR.-Bande bei 5,18  $\mu$ ) eluiert. In den mit Benzol/Essigester 4:1 eluierten Fraktionen (7,6 mg) fand sich die Verbindung **26**, während der rohe Thio-enoläther **24a** (25,5 mg) mit Essigester eluiert wurde. Erneute Chromatographie an 500 mg Silikagel und Elution mit Benzol/Essigester 1:1 gab 9,8 mg reinen Thio-enoläther **24a**.

17. *Acetylierung des Thio-enoläthers 24a.* 20 mg des Thio-enoläthers **24a** wurden in 2,0 ml Essigsäureanhydrid während 13,5 Std. auf  $90^\circ$  erwärmt. Nach dem Eindampfen bei 0,1 Torr und dem Entfernen von Spuren Essigsäureanhydrid durch Auflösen in Toluol und erneutes Eindampfen erhielt man das Acetat **28** als öligen Rückstand, der beim Stehen langsam kristallisierte.

IR.-Banden\* bei 2,93; 5,52; 5,81; 5,89 und 6,25  $\mu$  (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). NMR.-Spektrum (100 MHz, in CDCl<sub>3</sub>):  $d$  bei 7,5 ppm (NH;  $J = 9,5$  Hz);  $dd$  bei 5,73 ppm (NH—CH—CO;  $J_1 = 9,5$  Hz,  $J_2 = 6,0$  Hz);  $d$  bei 5,52 ppm (N—CH—S;  $J = 6$  Hz);  $d$  bei 5,07 ppm (=CHH;  $J \sim 1$  Hz);  $s$  bei 4,89 ppm (=CHH);  $s$  bei 4,53 ppm (OCH<sub>2</sub>CO);  $s$  bei 2,38 ppm (COCH<sub>3</sub>); «s» bei 1,96 ppm (CH<sub>3</sub>, allylische Kupplung  $\sim 1$  Hz).

18. *Trifluoracetylierung des Thio-enoläthers 24a.* Eine Lösung von 500 mg des Thio-enoläthers **24a** in 5 ml Chloroform wurde nach Zugabe von 5 ml Trifluoressigsäureanhydrid während 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 7,5 g Silikagel gereinigt. Mit Benzol/Essigester 4:1 wurden 201 mg des Trifluormethylketons **30** eluiert. Aus Methylenchlorid/Äther konnte die Verbindung in zwei Kristallformen (Smp. 149–150° bzw. 138–140°) erhalten werden.  $[\alpha]_D^{20} = -214^\circ$  ( $c = 1,00$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

$C_{16}H_{15}F_3N_2O_4S$ (388,36)	Ber. C 49,48    H 3,89    N 7,21%	Gef. C 49,61    H 3,99    N 7,28%
-----------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------

UV.-Maxima (in Alkohol, neutral) bei 219 nm ( $\epsilon = 10650$ ) und 318 nm ( $\epsilon = 15250$ ), (sauer) bei 317 nm ( $\epsilon = 9600$ ), (alkalisch) bei 375 nm ( $\epsilon = 21700$ ). IR.-Banden\* bei 2,96; 5,58; 5,83

und 6,25  $\mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ): *s* bei 6,03 ppm (=CH–COCF<sub>3</sub>); *dd* bei 5,80 ppm (COCHNH;  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz); *d* bei 5,36 ppm (NH–CH–S;  $J = 4,5$  Hz); *s* bei 4,49 ppm (OCH<sub>2</sub>CO); *s* bei 2,37 ppm (CH<sub>3</sub>).

Mit Benzol/Essigester 1:1-Gemisch wurde anschliessend das Carbinolamid **31** (317 mg) eluiert. Aus Methylenechlorid/Äther scheidet es sich zuerst als Gel ab, das sich langsam in Kristalle umwandelt, Smp. 138–140°.  $[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$  ( $c = 0,965$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (388,36) Ber. C 49,48 H 3,89 N 7,21% Gef. C 49,69 H 4,07 N 7,30%

UV.-Maxima (in Alkohol, neutral) bei 220 nm ( $\epsilon = 14900$ ) und 245 nm ( $\epsilon = 5200$ ), (alkalisch) bei 270 nm ( $\epsilon = 9130$ ) und bei 375 nm ( $\epsilon = 21700$ , langsame Bildung der Absorption), (sauer) bei 270 nm ( $\epsilon = 9130$ ) und 317 nm ( $\epsilon = 7300$ ). IR.-Banden\* bei 2,96; 5,59; 5,93 und 6,25  $\mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz in  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$ ): *s* bei 8,24 ppm (OH); *d* bei 8,04 ppm (NH;  $J = 9$  Hz); *s* bei 6,37 ppm (=CH); *dd* bei 5,70 ppm (COCHNH;  $J_1 = 4$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz); *d* bei 5,45 ppm (N–CH–S;  $J = 4$  Hz); *t* bei 4,50 ppm (OCH<sub>2</sub>CO;  $J_1 \sim 14$  Hz); *s* bei 2,27 ppm (CH<sub>3</sub>).

## II. Versuche in der Penicillin G-Reihe. – 1. 6-Phenylacetamidopenicillansäureazid (**9b**).

Aus 2,36 g des Triäthylammoniumsalzes von Penicillin G (hergestellt aus Penicillin G-Kaliumsalz mit Hilfe eines mit Triäthylamin beladenen Ionenaustausches Dowex WX-8 und Lyophilisation des wässrigen Eluats) erhielt man nach der oben beschriebenen Methode 1,76 g (88%) des Azids **9b** als öligen Rückstand. IR.-Banden\* bei 3,05; 4,71; 5,62; 5,80; 5,94; 6,69 und 8,50  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

2. 6-Phenylacetamido-2,2-dimethyl-penamyl-(3)-isocyanat (**10b**). Thermische Umlagerung des Azids (**9b**) in Benzol (20 Min., 70°) und Eindampfen der Lösung im Vakuum lieferte das rohe Isocyanat **10b** als dickflüssiges Öl. IR.-Banden bei 3,06; 4,48; 5,62; 5,96 und 6,70  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

3. 2',2',2'-Trichloräthyl-N[6-phenylacetamido-2,2-dimethyl-penamyl-(3)]-urethan (**11b**). Zu einer Lösung von 1,72 g des rohen Azids **9b** in 30 ml Benzol gab man 1,5 ml 2,2,2-Trichloräthanol und rührte das Gemisch während 25 Std. bei 70°. Nach dem Abkühlen wurde die Fällung des Urethans **11b**, die schon während der Reaktionszeit einsetzte, durch Zugabe von 60 ml Hexan vervollständigt. Nach dem Kühlen auf 0° (15 Min.) wurde abfiltriert und der Rückstand mit Benzol/Hexan und kaltem Äther gewaschen. Man erhielt 1,934 g (84%) des reinen Urethans **11b** vom Smp. 223–223,5°. Die Verbindung kann aus Methylenechlorid umkristallisiert werden.  $[\alpha]_D^{20} = +185^\circ$  ( $c = 0,918$  in  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ );  $[\alpha]_D^{20} = +91^\circ$  ( $c = 0,886$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  Ber. C 44,97 H 4,19 Cl 22,12 N 8,74%  
(480,8) Gef. „ 45,08 „ 4,22 „ 22,51 „ 8,60%

IR.-Banden\* bei 3,04; 5,61; 5,77; 5,97 und 6,70  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): *d* bei 8,81 ppm (NH;  $J = 6$  Hz); *d* bei 8,65 ppm (NH;  $J = 9$  Hz); *s* bei 7,25 ppm ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ); *d* bei 5,37 ppm (H-3;  $J = 6$  Hz); *dd* bei 5,36 ppm (H-6;  $J_1 = 4$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz); *d* bei 5,32 ppm (H-5;  $J = 4$  Hz); *q* bei 4,84 ppm ( $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ;  $J = 15$  Hz); *s* bei 3,53 ppm ( $\text{CH}_2\text{CONH}$ ); 2 *s* bei 1,45 und 1,40 ppm (2 CH<sub>3</sub>).

4. Phenylacetamido-2,2-dimethyl-3-hydroxypenam (**13b**). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2,49 g des Urethans **11b** in 50 ml Dimethylformamid, 25 ml Essigsäure und 5 ml Wasser wurden unter Rühren innert 10 Min. 25 g Zinkstaub in Portionen zugegeben. Nach weiteren 20 Min. Rühren bei 0° wurde in 500 ml gesättigte Kochsalzlösung filtriert und der Rückstand mit Eisessig gewaschen. Das Filtrat wurde mehrmals mit Benzol extrahiert, die Extrakte mit Hydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und nach Trocknen im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt (1,36 g) wurde durch Chromatographie an 45 g Silikagel gereinigt. Mit Benzol/Essigester 4:1 wurden 200 mg des 2',2'-Dichloräthyl-N[6-phenylacetamido-2,2-dimethyl-penamyl-(3)]-urethans (I) eluiert.

Die Verbindung schmolz nach Kristallisation aus Methylenechlorid/Cyclohexan bei 182°.  $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$  ( $c = 0,968$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}\text{Cl}_2$  Ber. C 48,44 H 4,74 O 14,34 N 9,41 Cl 15,88 S 7,18%  
(446,36) Gef. „ 48,16 „ 4,82 „ 14,40 „ 9,32 „ 15,95 „ 7,23%

Die mit Benzol/Essigester 2:1 eluierten Fraktionen lieferten 995 mg (62,7%) des Carbinolamids **13b**. Aus Methylenechlorid/Äther/Cyclohexan kristallisierte die Verbindung in farblosen Nadeln vom Smp. 122,5–123°.  $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$  ( $c = 1,108$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  Ber. C 58,80 H 5,92 O 15,67 N 9,14 S 10,47%  
(306,38) Gef. „ 58,61 „ 5,80 „ 15,71 „ 9,23 „ 10,39%



IR.-Banden bei 2,92; 5,59; 5,94; 6,64 und 9,28  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $d$  bei 6,15 ppm (NH;  $J = 9$  Hz);  $dd$  bei 5,45 ppm (H-6;  $J_1 = 4,4$  Hz,  $J_2 = 9$  Hz);  $d$  bei 5,27 ppm (H-5;  $J = 4,4$  Hz);  $s$  bei 5,08 ppm (H-3);  $s$  bei 3,58 ppm ( $\text{CH}_2\text{CONH}$ );  $br$  bei 3,20 ppm (OH); 2  $s$  bei 1,43 und 1,18 ppm (2  $\text{CH}_3$ ). Massenspektrum:  $m/e = 306$  ( $M^+$ ).

5. Reduktion des Carbinolamids **13b** mit Natriumborhydrid. 300 mg des Carbinolamids **13b** wurden wie unter I, 5 beschrieben mit Natriumborhydrid reduziert. Das Rohprodukt (305 mg) lieferte nach Kristallisation aus Benzol 111 mg eines kristallinen Produktes **15b**, das nach Kristallisation aus Methylacetat/Methylenchlorid/Cyclohexan bei 129–129,5° schmolz.  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  ( $c = 0,984$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	Ber. C 58,42	H 6,54	O 16,56	N 9,08	S 10,40%
(308,40)	Gef. „ 58,65	„ 6,54	„ 16,41	„ 9,93	„ 10,40%

IR.-Banden bei 2,76; 2,92; 5,61; 5,97; 6,62 und 9,48  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  bei 6,82 ppm (OH);  $d$  bei 6,86 ppm ( $\text{CH}_2\text{CONH}$ ;  $J = 8,5$  Hz);  $dd$  bei 5,36 ppm (NH— $\text{CHCO}$ ;  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 8,5$  Hz);  $d$  bei 5,18 ppm (N—CH—S;  $J = 4,5$  Hz);  $d$  bei 3,59 ppm ( $\text{CH}_2\text{CO}$ );  $q$  bei 3,27 ppm ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2  $s$  bei 1,24 und 1,11 ppm (2  $\text{CH}_3$ ).

6. 6-Phenylacetamido-2,2-dimethyl-3-acetoxy-penam (**16b**). 140 mg des Carbinolamids **13b** wurden wie für die Verbindung **13a** oben beschrieben acetyliert. Das Rohprodukt (169 mg) wurde nach Filtration durch eine Säule von 1,0 g Silikagel gereinigt, wobei das Acetat **16b** (134 mg) mit Benzol/Essigester 19:1 und 9:1 eluiert wurde. Es wurde als ölige Substanz erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$  ( $c = 0,979$  in  $\text{CHCl}_3$ ). IR.-Banden bei 2,92; 5,57; 5,68; 5,72; 5,93; 6,66 und 9,60  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $d$  bei 6,24 ppm (NH;  $J = 8,5$  Hz);  $s$  bei 6,13 ppm (H-3);  $dd$  bei 5,49 ppm (H-6;  $J_1 = 8,5$  Hz,  $J_2 = 4,5$  Hz);  $d$  bei 5,29 ppm (H-5);  $s$  bei 3,58 ppm ( $\text{CH}_2\text{CONH}$ );  $s$  bei 2,04 ppm ( $\text{COCH}_3$ ); 2  $s$  bei 1,38 und 1,25 ppm (2  $\text{CH}_3$ ). Massenspektrum:  $m/e = 348$  ( $M^+$ ).

7. Oxydation des Carbinolamids **13b** mit Bleitetraacetat. 100 mg des Carbinolamids **13b** wurden in 10 ml Benzol mit 240 mg Bleitetraacetat bei ca. 10° unter Bestrahlung oxydiert. Nach 20 Min. konnte kein  $\text{Blei}^{+4}$  mehr nachgewiesen werden. Die Aufarbeitung lieferte 103 mg der rohen Acetoxy-formyl-Verbindung **25b**. IR.-Banden\* bei 3,04; 5,56; 5,78; 5,87 und 6,69  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  bei 8,74 ppm (CHO);  $d$  bei 6,21 ppm (NH;  $J = 8,5$  Hz);  $d$  bei 5,68 ppm (N—CH—S;  $J = 6$  Hz);  $dd$  bei 5,22 ppm (CO—CH—NH;  $J_1 = 6$  Hz,  $J_2 = 8,5$  Hz);  $s$  bei 3,61 ppm ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ); 3  $s$  bei 1,88; 1,86 und 1,63 ppm (3  $\text{CH}_3$ ).

Durch Erhitzen des rohen Produktes **25b** (75 mg) in 7,5 ml Benzol während 6,5 Std. unter Rückfluss und anschliessendes Eindampfen im Vakuum erhielt man den Thio-enoläther **26b** (63 mg) als öligen Rückstand. IR.-Banden\* bei 3,05; 5,56; 5,90; 6,70 und 7,70  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $s$  bei 8,71 ppm (CHO);  $d$  bei 6,54 ppm (NH;  $J = 9$  Hz);  $dd$  bei 5,58 ppm (NH—CH—CO;  $J_1 = 9$  Hz,  $J_2 = 6$  Hz);  $d$  bei 5,43 ppm (N—CH—S;  $J = 6$  Hz);  $d$  bei 5,03 ppm (=CHH),  $J \sim 1$  Hz);  $s$  bei 4,84 ppm (=CHH);  $s$  bei 3,57 ppm ( $\text{CH}_2\text{CO}$ );  $d$  bei 1,93 ppm ( $\text{CH}_3$ );  $J \sim 1$  Hz).

III. Versuche mit den 6-Boc-Penicillansäure-Derivaten. – 1. 6-Butyloxycarbonyl-amino-penicillansäure (**32**). Zu einer Suspension von 500 mg 6-Aminopenicillansäure in 4 ml (über  $\text{P}_2\text{O}_5$  destilliertem) Chloroform gab man 1 ml Hexamethyldisilazan und 1 ml über  $\text{P}_2\text{O}_5$  getrocknetes, nicht destilliertes Chloroform [12]. Das Gemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss am Rückfluss gekocht, bis eine klare Lösung entstand (ca. 2,5 Std.). Dann wurde am Ölpumpenvakuum bei Raumtemperatur eingedampft und der Rückstand in 4 ml trockenem Chloroform gelöst, und die Lösung mit 1,9 ml einer auf 10,0 ml mit Chloroform verdünnten Lösung von 2,0 ml Triäthylamin und 860 mg *t*-Butyloxycarbonylfluorid [13] versetzt. Das Gemisch wurde 17 Std. bei Raumtemperatur gerührt, mit Methylenchlorid verdünnt und zweimal mit je 20 ml 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die Extrakte wurden mit Zitronensäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Aus den Extrakten erhielt man 480 mg (65%) der Säure **32** (IR.-Banden\* bei 3,04; 5,63; 5,84 und 6,67  $\mu$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Da das Rohprodukt nicht genügend stabil ist, wurde es in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1 Mol-Äqu. Triäthylamin neutralisiert. Beim Eindampfen im Wasserstrahlvakuum erhielt man das Triäthylammoniumsalz von **32** als amorphes Rückstand. IR.-Banden\* bei 3,05; 5,67; 5,85 und 6,17  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $d$  bei 5,56 ppm (H-5); breites Signal bei 5,31 ppm (H-6 und NH);  $s$  bei 4,28 ppm (H-3); 2  $s$  bei 1,65 und 1,59 ppm (2  $\text{CH}_3$ );  $s$  bei 1,43 ppm ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

2. 2',2',2'-Trichloräthyl-N[6-t-butyloxy-carbonylamino-2,2-dimethyl-penamyl-(3)]-urethan (**34**).

Eine Lösung von 226 mg des Triäthylammoniumsalzes von **33** in 5 ml Tetrahydrofuran wurde bei  $-10^{\circ}$  mit 0,26 ml einer durch Verdünnen von 2,0 ml Äthylchloroformiat mit Tetrahydrofuran auf 10,0 ml hergestellten Mischung versetzt. Nach 1,5 Std. Rühren bei  $-10^{\circ}$  bis  $-5^{\circ}$  gab man eine Lösung von 40 mg Natriumazid in 0,4 ml Wasser zu. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verdünnen mit Eiswasser und Extraktion mit Methylenchlorid. Man erhielt 168 mg des rohen Azids (IR.-Banden bei 3,03; 4,70; 5,62; 5,83 und  $6,16 \mu$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), welches in 5 ml Benzol gelöst und während 30 Min. auf  $70^{\circ}$  erwärmt wurde; dabei fand vollständige Umwandlung in das Isocyanat **33** (IR.-Banden\* bei 3,03; 4,48; 5,61; 5,83 und  $6,67 \mu$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) statt.

Zur warmen Benzollösung gab man 0,2 ml 2,2,2-Trichloräthanol und erwärmte weitere 1,5 Std. auf  $70^{\circ}$ . Beim Eindampfen im Vakuum erhielt man einen kristallisierten Rückstand (250 mg). Kristallisation aus Äther/Pentan gab das reine Urethan **34** (155 mg) vom Smp.  $165\text{--}167^{\circ}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +101^{\circ}$  ( $c = 1,403$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$	Ber. C 38,93	H 4,79	Cl 22,98	N 9,08%
(462,78)	Gef. „ 39,23	„ 4,83	„ 22,12	„ 8,83%

IR.-Banden\* bei 3,04; 5,63; 5,81; 5,84 und  $6,69 \mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *s* bei 5,50 ppm (H-3); *breites s* bei 5,29 ppm (H-5 und H-6); *q* bei 4,72 ppm ( $\text{CH}_2\text{CCl}_2$ ;  $J = 12$  Hz), 2 *s* bei 1,51 und 1,49 ppm (2  $\text{CH}_3$ ); *s* bei 1,42 ppm ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

3. 6-t-Butyloxy-carbonylamino-2,2-dimethyl-3-hydroxy-penam (**35**). Zu einer gerührten Lösung von 500 mg des Trichloräthylurethans **34** in einer Mischung von 5 ml *t*-Butanol, 4 ml Eisessig und 1 ml Wasser gab man bei  $0^{\circ}$  innert 15 Min. portionenweise 5,0 g Zinkstaub. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei  $0^{\circ}$  filtrierte man das Gemisch in 70 ml gesättigte Kochsalzlösung und wusch mit Methylenchlorid nach. Das Filtrat wurde ebenfalls mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Lösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (295 mg) wurde durch Chromatographie an 10 g Silicagel gereinigt. Mit Benzol/Essigester 9:1 wurden ca. 35 mg des Dichloräthyl-urethans eluiert. Aus den mit Benzol und mit Benzol/Essigester 4:1 eluierten Fraktionen wurden 202 mg des Carbinolamids **35** als farbloses Öl erhalten. Aus Äther/Pentan erhielt man beim Stehen Kristalle vom Smp.  $106\text{--}110^{\circ}$  (Erweichen ab  $100^{\circ}$ ).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +115^{\circ}$  ( $c = 0,858$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (288,37)	Ber. C 49,98	H 6,99	N 9,71%	Gef. C 49,87	H 7,12	N 9,76%
---	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

IR.-Banden\* bei 2,78; 2,92; 5,61; 5,82 und  $6,66 \mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *m* bei 5,1–5,6 ppm (NH; H-5 und H-6); *s* bei 5,19 ppm (H-3); *breites Signal* bei 3,80 ppm (OH); *s* bei 1,52 ppm ( $\text{CH}_3$ ); *s* bei 1,43 ppm ( $\text{CH}_3$  und  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Bei 6,61 und 9,17 ppm sind die Signale des  $\beta$ -Laktam-N–H und des Aldehyd-Wasserstoffs als schwache *s* sichtbar.

4. Bleitetraacetat-Oxydation des Carbinolamids **35**. 300 mg des Carbinolamids **35** wurden in 125 ml wasserfreiem Benzol (unter Zusatz von 0,05 ml Pyridin) mit 1,0 g trockenem Bleitetraacetat unter Bestrahlung wie bei der Oxydation von **13a** beschrieben behandelt. Die Reaktion war nach 1 Std. beendet, das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Man erhielt 334 mg der rohen Acetoxy-N-formyl-Verbindung, die in 15 ml Toluol gelöst 17 Std. unter Stickstoff auf  $90^{\circ}$  erwärmt wurde. Nach dem Eindampfen der Lösung unter vermindertem Druck blieben 298 mg des rohen Thio-enoläthers **36** zurück (IR.-Banden\* bei 3,03; 5,55; 5,85; 6,69 und  $7,32 \mu$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): *s* bei 8,81 ppm (CHO); *s* bei 7,20 (NH); *breites s* bei 5,53 ppm (H-5 und H-6); *d* bei 5,16 ppm (=CHH;  $J \sim 1$  Hz); *s* bei 5,05 ppm (=CHH); *s* bei 2,06 ppm ( $\text{CH}_3$ ); *s* bei 1,44 ppm ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

Die rohe N-Formylverbindung **36** wurde in 10 ml Methylenchlorid gelöst, und nach Zugabe einer Mischung von 10 Tropfen konz. Ammoniumhydroxid-Lösung und 10 ml Wasser, wurde das Gemisch 4 Std. gut durchgemischt. Nach dem Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Aus den vereinigten Methylenchlorid-Lösungen erhielt man 242 mg Rohprodukt, das durch Chromatographie an 15 g Silikagel gereinigt wurde. Durch Elution mit Chloroform wurden zuerst 56 mg Nebenprodukte, dann 108 mg des Thio-enoläthers **37** isoliert. Durch Kristallisation aus kaltem Äther erhielt man die Verbindung in Kristallen, die sich ab  $130^{\circ}$

in lange Nadeln umwandeln und bei 141° schmelzen<sup>17</sup>).  $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$  ( $c = 0,883$  in  $\text{CHCl}_3$ ). Die Verbindung **37** lässt sich bei 128–132°/0,001 Torr unzersetzt sublimieren.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (258,34) Ber. C 51,14 H 7,02 N 10,84% Gef. C 51,19 H 7,09 N 10,64%

UV.-Maximum (in Alkohol): 223 nm ( $\epsilon = 4840$ ). IR.-Banden\* bei 3,03; 5,63; 5,84 und 6,22  $\mu$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum: *br s* bei 4,53 ppm (NH); *br s* bei 5,42 ppm; *m* bei 5,15 ppm; *d* bei 5,08 ppm (=CHH;  $J \sim 1$  Hz); *s* bei 4,80 ppm (=CHH); «s» bei 1,97 ppm ( $\text{CH}_3$ ); *s* bei 1,43 ppm ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). Massenspektrum: *m/e* = 258 ( $M^+$ ).

5. *Herstellung des Thiazolidins 39*. 50 mg des Thio-enoläthers **37** wurden in 0,5 ml kalter Trifluoressigsäure gelöst und die Lösung wurde 15 Min. bei 0° stehen gelassen. Dann gab man 1,0 g krist. Natriumacetat in 2 ml Wasser zu und extrahierte mehrmals mit Methylchlorid. Nach Eindampfen der Extrakte unter vermindertem Druck erhielt man 19 mg (62%) eines farblosen, kristallisierten Öls. Durch Umkristallisieren aus Benzol wurden Kristalle der Verbindung **38** vom Smp. 114–116° erhalten, die nach Misch-Smp., Smp. und IR.-Spektrum mit einem aus **3** [3] durch Behandlung mit Trifluoressigsäure erhaltenen Produkt identisch waren.

6. *Chlorformylderivat von 38*. Durch eine Lösung von 150 mg des  $\beta$ -Laktams **38** in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran leitete man während 5 Min. bei 0° einen schwachen Strom Phosgen und rührte anschliessend weitere 30 Min. bei 0°. Ein anfänglich gebildeter Niederschlag verschwand im Laufe der Reaktion wieder. Durch Eindampfen unter vermindertem Druck erhielt man 251 mg Rohprodukt, das durch Filtration durch 3,0 g Silikagel gereinigt wurde. Mit Benzol und Benzol/Essigester 9:1 wurden 184 mg (88%) reines Carbamoylchlorid **39** eluiert, das spontan kristallisierte. Die Verbindung kann als Benzol/Hexan umkristallisiert werden; die Kristalle wandeln sich bei 140–160° um und schmelzen bei 178–180°. Bei der Sublimation bei 110–120°/0,001 Torr tritt teilweise Zersetzung ein.  $[\alpha]_D^{20} = -365^\circ$  ( $c = 0,81$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  Ber. C 38,10 H 4,11 Cl 16,07 N 12,69%  
(220,68) Gef. „ 38,37 „ 4,26 „ 15,81 „ 12,41%

IR.-Banden\* bei 3,04; 5,62; 5,74 und 7,48  $\mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ): *br* bei 6,8 ppm (NH); *dd* bei 5,97 ppm (NH–CH–S?;  $J_1 = 4,5$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz); *d* bei 5,52 ppm (CO–CH–N?;  $J = 4,5$  Hz); 2 *s* bei 1,92 und 1,89 ppm (2  $\text{CH}_3$ ).

7. *Herstellung des t-Butyloxycarbonyl-thiazolidins 3*. Eine Lösung von 100 mg des kristallinen Carbamoylchlorids **39** in 10 ml *t*-Butanol, zu der 200 mg trockenes Calciumcarbonat zugegeben wurden, wurde während 2,5 Tagen in einem zugeschmolzenen Rohr bei 90° gerührt. Dann wurde mit Benzol verdünnt, filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt (71 mg) wurde an 1,0 g Silikagel gereinigt. Mit Benzol/Essigester 9:1 und 4:1 wurden 59 mg rohes BOC-Produkt **3** eluiert. Durch Kristallisation aus Äther/Pentan und anschliessende Sublimation erhielt man Kristalle vom Smp. 119–121°, die nach IR.-Spektrum und Misch-Smp. mit dem aus L-Cystein hergestellten Produkt **3** [2] [3] identisch war.

8. *Acetylierung des  $\beta$ -Lactam-thiazolidins 3*. Eine Lösung von 200 mg des  $\beta$ -Laktams **3** in einer Mischung von 1,6 ml Essigsäureanhydrid und 0,4 ml Pyridin wurde während 5 Std. auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurden die flüchtigen Anteile im Ölpumpenvakuum entfernt. Der kristallisierte Rückstand lieferte beim Umkristallisieren aus Äther/Pentan 150 mg des reinen Acetylderivats **29** vom Smp. 165–167°.  $[\alpha]_D^{20} = -442^\circ$  ( $c = 1,338$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (300,39) Ber. C 51,98 H 6,71 N 9,33% Gef. C 52,03 H 6,71 N 9,25%

IR.-Banden\* bei 5,60; 5,86 und 7,37  $\mu$  (in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). NMR.-Spektrum (60 MHz in  $\text{CDCl}_3$ ): 2 *d* bei 5,78 und 5,62 ppm ( $J = 6$  Hz); 3 *s* bei 2,38, 1,88 und 1,80 ppm (3  $\text{CH}_3$ ); *s* bei 1,53 ppm ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

IV. *Versuche in der Hetacillin-Reihe*. – 1. *N-Acetyl-hetacillin*. Eine Suspension von 896 mg Hetacillinhydrat [15] in 40 ml Essigsäureanhydrid wurde während 80 Min. bei 60° gerührt. Nach ca. 1 Std. war eine klare Lösung entstanden. Nach dem Abkühlen wurden die flüchtigen Anteile bei 0,01 Torr abgedampft. Der Rückstand wurde in einer Mischung von 25 ml Dioxan

<sup>17</sup>) In einem späteren Versuch konnten aus 400 mg Hydroxy-amid **35** 228 mg (63,5%) chromatographisch reiner Thio-enoläther **37** erhalten werden, die nach Kristallisation 166 mg kristallisiertes **37** lieferten.

und 7 ml Wasser gelöst, über Nacht stehen gelassen und die Lösungsmittel wieder wie oben abgedampft. Der feste Rückstand wurde mit Methylchlorid verrieben. Es blieben 664 mg reines N-Acetyl-hetacillin **8c** zurück. Es schmilzt nach Umkristallisieren aus Aceton/Methylchlorid bei 210–212° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = +258^\circ$  ( $c = 0,74$  in  $C_2H_5OH/CHCl_3$  1:1). IR.-Banden\* bei 2,90; 5,57; 5,75; 5,82 und 6,25  $\mu$  (KBr). NMR.-Spektrum (100 MHz in  $CDCl_3/DMSO$ ): *breites Signal* bei 6,5 ppm (COOH); 2 *d* bei 5,50 und 4,75 ppm (H-5 und H-6;  $J = 4$  Hz); *s* bei 5,15 ppm (CO–CH– $C_6H_5$ ); *s* bei 4,43 ppm (H-3); 3 *s* bei 1,91, 1,87 und 1,77 ppm (3  $CH_3$ ); *s* bei 1,50 ppm (2  $CH_3$ ).

2. *Herstellung des Trichloräthylurethans 11c aus N-Acetyl-hetacillin*. 862 mg N-Acetyl-hetacillin wurden in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert, dann wurden 1,4 ml einer aus 2,0 ml Triäthylamin bereiteten, mit Tetrahydrofuran auf 10,0 ml verdünnten Lösung versetzt und 15 Min. gerührt. Die entstandene klare Lösung wurde auf  $-10^\circ$  gekühlt, mit einer Lösung von 2,01 mMol Chlorameisensäure-äthylester in 1,0 ml Tetrahydrofuran versetzt und weitere 2,5 Std. bei  $-10^\circ$  bis  $-5^\circ$  gerührt. Schliesslich gab man 140 mg Natriumazid in 1,4 ml Wasser zu und rührte nochmals 30 Min. bei  $-5^\circ$  bis  $0^\circ$  Aufarbeitung mit Eiswasser und Methylchlorid gab 834 mg des rohen, kristallisierten Azids. Dieses wurde in 10 ml Benzol gelöst, die Lösung 20 Min. auf  $70^\circ$  erwärmt und nach Zugabe von 0,5 ml 2,2,2-Trichloräthanol in 2,5 ml Benzol 5,5 Std. bei  $70^\circ$  gehalten. Dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt an 20 g Silikagel chromatographiert. Mit Benzol/Essigester 1:1 wurden 776 mg des amorphen Urethans **11c** eluiert. IR.-Banden\* bei 2,94; 5,57; 5,74; 5,80; 5,87 und 6,02  $\mu$  (in  $CH_2Cl_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz in  $CDCl_3$ ): *s* bei 5,59 ppm (H-3 ?); 2 *d* bei 5,27 ppm und 4,66 ppm (H-5 und H-6;  $J = 4$  Hz); *s* bei 5,13 ppm (COCH– $C_6H_5$ ); *q* bei 4,7 ppm ( $CH_2CCl_3$ ;  $J = 12$  Hz); 5 *s* bei 1,88; 1,84; 1,74; 1,42 und 1,38 ppm (5  $CH_3$ ).

3. *Reduktion des Trichloräthylurethans 11c mit Zink*. Eine Lösung von 733 mg des Urethans **11c** in 20 ml 90-proz. wässriger Essigsäure wurde nach Zugabe von 7,0 g aktiviertem Zinkstaub 40 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde filtriert und das Filtrat mehrmals mit Benzol extrahiert und die Extrakte mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Eindampfen im Vakuum erhielt man 297 mg Rohprodukt. Durch Chromatographieren an Silikagel konnten 74 mg Ausgangsmaterial (**11c**) abgetrennt und durch Elution mit Benzol/Essigester 1:1 und mit Essigester 153 mg des Aldehyds **12c** isoliert werden. Die Verbindung kristallisierte nur äusserst langsam aus Aceton/Äther und schmolz bei  $186-190^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$  ( $c = 0,685$  in  $CHCl_3$ ). IR.-Banden\* bei 2,95; 5,60; 5,85 und 6,00  $\mu$  (in  $CH_2Cl_2$ ). NMR.-Spektrum (100 MHz,  $CDCl_3$ ): *s* bei 8,99 ppm (CHO); *s* bei 6,62 ppm (NH); *s* bei 5,17 ppm (COCH– $C_6H_5$ ); 2 *d* bei 4,70 und 4,64 ppm («H-5 und H-6»;  $J = 5$  Hz); 5 *s* bei 1,85; 1,78; 1,77; 1,24 und 1,20 ppm (5  $CH_3$ ).

Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in den Speziallaboratorien der CIBA-GEIGY AG, Basel, unter der Leitung der Herren Dr. W. Padowitz, R. F. Zürcher, H. Fuhrer und H. Hürzeler ausgeführt. Herr Dr. H. Peter hat in verdankenswerter Weise eine Reihe der hier beschriebenen Versuche überarbeitet und verschiedene Verbindungen zur Überprüfung der physikalischen Daten zur Verfügung gestellt. Den Herren H. Dreier und P. Felber ist der Autor für die sorgfältige technische Mitarbeit sehr zu Dank verpflichtet.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, *Helv.* 51, 1108 (1968).
- [2] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan & H. Vorbrüggen, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 852 (1966).
- [3] R. B. Woodward, *Science* 153, 487 (1966); *Angew. Chem.* 78, 557 (1966).
- [4] J. C. Sheehan & K. G. Brandt, *J. Amer. chem. Soc.* 87, 5468 (1965).
- [5] Y. G. Perron, L. B. Crast, J. M. Essery, R. R. Fraser, J. C. Godfrey, C. T. Holvege, W. F. Minor, M. E. Neubert, R. A. Partyka & L. C. Cheney, *J. med. Chemistry* 7, 483 (1964).
- [6] R. R. Chauvette, P. A. Pennington, C. W. Ryan, R. D. G. Cooper, F. L. José, I. G. Wright, E. M. van Heyningen & G. W. Huffman, *J. org. Chemistry* 36, 1259 (1971).
- [7] E. van Heyningen & L. K. Auern, *J. med. Chemistry* 11, 933 (1968); R. B. Morin, B. G. Jackson, R. A. Mueller, E. R. Lavagnino, W. B. Scanlon & S. L. Andrews, *J. Amer. chem. Soc.* 91, 1401 (1969).
- [8] J. L. Luche, H. B. Kagan, R. Parthasarathy, G. Tsoucaris, C. de Rango & C. Zelwer, *Tetrahedron* 24, 1275 (1968).

- [9] *H. S. Angel & A. R. Day*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3847 (1950); *A. W. Burgstahler*, *ibid.* **73**, 3021 (1951).
- [10] *K. Heusler & J. Kalvoda*, Angew. Chem. **76**, 518 (1964); Angew. Chem., Intern. Ed. **3**, 525 (1964).
- [11] *K. Heusler*, XIIIrd Intern. Congress of Pure and Applied Chemistry, Boston Vol. **3**, 87 (1971), Butterworths London.
- [12] *K. W. Glombitza*, Liebigs Ann. Chem. **673**, 166 (1966).
- [13] *E. Schnabel, H. Herzog, P. Hoffmann, E. Klanka & I. Ugi*, Angew. Chem. **80**, 396 (1968).
- [14] *J. A. Webber, E. M. van Heyningen & R. T. Vasileff*, J. Amer. chem. Soc. **91**, 5674 (1969).
- [15] *G. A. Hardcastle, D. A. Johnson, C. A. Panetta, A. I. Scott & S. A. Sutherland*, J. org. Chemistry **31**, 897 (1966).

## 41. Neue $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Über die Darstellung der «7-Aminocephalocillansäure»

Modifikationen von Antibiotika, 4. Mitteilung [1]

von **R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Heusler** und **R. B. Woodward\***

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika, CIBA-GEIGY AG, Basel und WOODWARD Forschungsinstitut\*, Basel

Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(3. I. 72)

*Summary.* '7-aminocephalocillanic acid' **1**, an intermediate for the preparation of new  $\beta$ -lactam antibiotics was prepared by transforming the  $\beta$ -lactam carbinol **2a** to the phosphorane **9a** through several steps. Oxydation of **9a** with DMSO/Ac<sub>2</sub>O led directly to the cyclized ester **11a**, which has been converted into **1** by known methods.

Im Rahmen unserer Bestrebungen, klinisch brauchbare Chemotherapeutika durch chemische Modifikationen von Antibiotika darzustellen, interessieren wir uns seit längerem für Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung bei  $\beta$ -Lactam-antibiotika. Einerseits hoffen wir durch die Synthese und Evaluierung neuartiger  $\beta$ -Lactamverbindungen bezüglich dieser Fragestellung weitere Kenntnisse mehr grundsätzlicher Natur zu gewinnen [2] [3]; andererseits versuchen wir an ausgewählten Beispielen, nähere Zusammenhänge zwischen einzelnen biologischen Grössen, z.B. der Resorption bei oraler Applikation und der chemischen Struktur aufzufinden [4].

Im Hinblick auf beide Zielsetzungen schien uns u.a. die Darstellung der 7-Amino-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (**1**) von besonderem Interesse. Die bis anhin

