

- [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 β -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

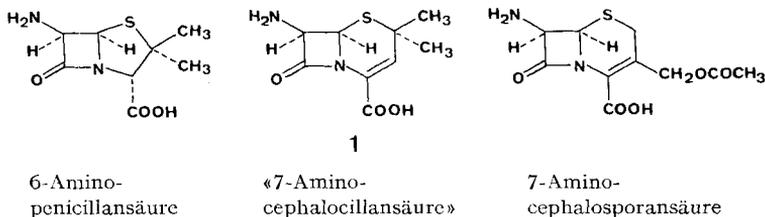
Herrn Prof. Dr. *A. Wettstein* zum 65. Geburtstag gewidmet

(3. I. 72)

Summary. '7-aminocephalocillanic acid' **1**, an intermediate for the preparation of new β -lactam antibiotics was prepared by transforming the β -lactam carbinol **2a** to the phosphorane **9a** through several steps. Oxydation of **9a** with DMSO/Ac₂O led directly to the cyclized ester **11a**, which has been converted into **1** by known methods.

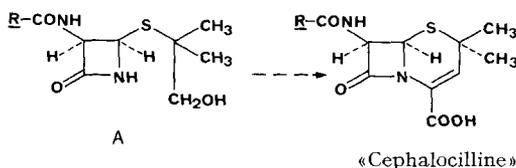
Im Rahmen unserer Bestrebungen, klinisch brauchbare Chemotherapeutika durch chemische Modifikationen von Antibiotika darzustellen, interessieren wir uns seit längerem für Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung bei β -Lactam-antibiotika. Einerseits hoffen wir durch die Synthese und Evaluierung neuartiger β -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



unbekannte Verbindung enthält strukturelle Charakteristika sowohl der 6-Aminopenicillin- als auch der 7-Aminocephalosporinsäure. Wir möchten sie deshalb als «7-Aminocephalocillansäure» und die von ihr ableitbaren N-Acylderivate als «Cephalocilline» bezeichnen.

Wir beschrieben kürzlich [1] eine Reaktionsfolge, die es gestattet, den Thiazolidinring der Penicilline – unter Erhaltung wesentlicher Strukturelemente der β -Lactamantibiotika – zu öffnen. Von den so gewonnenen Verbindungen schienen uns vor allem die primären Alkohole vom Typ A geeignet, durch Einführung einer geeigneten Komponente zwischen Carbinolkohlenstoff und β -Lactamstickstoff in «Cephalocilline» übergeführt zu werden. In anderem Zusammenhang hatten wir festgestellt [2], dass sich β -Lactame mit Glyoxylestern zu Hydroxy-amiden kondensieren lassen, in denen die Hydroxylgruppe durch Chlor und anschliessend durch ein Wasserstoffatom oder durch eine Phosphoniumgruppe ersetzt werden kann.



Da die freie Hydroxylgruppe die Glyoxylesteranlagerung verhindert, wurden die Alkohole **2a** und **2b** [1] in die Kohlensäureester **3a** (amorph) und **3b** (Smp. 94°) übergeführt. Diese liefern bei der Kondensation mit überschüssigem Glyoxylsäure-*t*-butylester in Toluol bei 90° erwartungsgemäss die Carbinolamide **4a** und **4b** als Epimerengemische. Sie können ohne Reinigung mit Thionylchlorid/Pyridin in Dioxan/Tetrahydrofuran zu den sehr labilen, amorphen Chlorestern **5a** und **5b** weiter umgesetzt werden. Mit Zink und Essigsäure lässt sich die Trichloräthylkohlen-säureschutzgruppe gleichzeitig mit dem Chloratom des Chloressigsäureesters entfernen. Man erhält die kristallinen Alkohole **6a** (Smp. 128°) und **6b** (Smp. 111°), deren mikroanalytischen, IR.-, NMR.- und massenspektroskopischen Daten mit der angegebenen Struktur im Einklang stehen (Gesamtausbeute bezüglich **3a** und **3b** ca. 65% d. Th.).

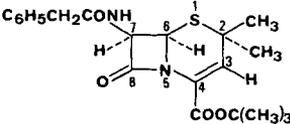
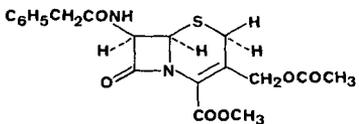


	R^1	R^2		R^1	R^2	R^3
2a	$C_6H_5CH_2-$	$-H$	4a	$C_6H_5CH_2-$	$-COOCH_2CCl_3$	$-OH$
2b	$C_6H_5OCH_2-$	$-H$	4b	$C_6H_5OCH_2-$	$-COOCH_2CCl_3$	$-OH$
3a	$C_6H_5CH_2-$	$-COOCH_2CCl_3$	5a	$C_6H_5CH_2-$	$-COOCH_2CCl_3$	$-Cl$
3b	$C_6H_5OCH_2-$	$-COOCH_2CCl_3$	5b	$C_6H_5OCH_2-$	$-COOCH_2CCl_3$	$-Cl$
			6a	$C_6H_5CH_2-$	$-H$	$-H$
			6b	$C_6H_5OCH_2-$	$-H$	$-H$

In **6b** lässt sich die primäre Alkoholgruppe mit üblichen Oxydationsmitteln, z. B. mit $Na_2Cr_2O_7$, wegen der Anwesenheit des oxydationsempfindlichen Schwefelatoms nur in mässiger Ausbeute zum Aldehyd **7b** oxydieren. Dieser schien uns vorerst für

Lässt man nun die Phosphorancarbinole **9a** und **9b** in Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 bei Raumtemperatur stehen, dann bilden sich in langsamer Reaktion direkt die «Cephalocillinester» **11a** (Smp. 163°) und **11b** (Smp. 131°). Die erwarteten intermediären Aldehyde **10a** und **10b**, die wir bei einzelnen Versuchen in den Dünnschichtchromatogrammen der Reaktionslösungen als Zwischenprodukte zu erkennen glaubten, konnten wir nicht in Substanz fassen. Die Strukturzuordnung für **11a** und **11b** ist auf Grund analytischer und spektroskopischer Befunde (s. Vergleichsdaten Tab.1) gesichert. Nach kurzer Behandlung der Ester **11a** und **11b** mit Trifluoressigsäure erhält man die antibakteriell wirksamen Säuren **12a** und **12b** in amorpher Form. **12a** kann als Natriumsalz (Smp. 218°, Zers.) und als *p*-Bromphenacylester **13** (Smp. 134°) kristallin erhalten werden.

Charakteristische spektroskopische Daten von *N*-Phenylacetyl-7-aminocephalocillansäure-*t*-butylester (**11a**) mit Vergleichswerten von *N*-Phenylacetyl-7-aminocephalosporansäuremethylester²⁾

 <p>11a</p>	 <p>²⁾</p>
<p>UV. (C₂H₅OH) λ_{max} = 258 nm (ε = 7100)</p> <p>IR. (CH₂Cl₂) 2,88 (NH) 5,58 (Lactam) 5,80 (Ester) 5,91 (Amid I) 6,09 (>C=C<) 6,63 (Amid II)</p> <p>NMR. (CDCl₃, 100 MHz) NH 6,45 (<i>d</i>/<i>J</i> = 9) H-7 5,82 (<i>dd</i>/<i>J</i> = 9 u. 5) H-6 4,95 (<i>d</i>/<i>J</i> = 5) H-3 6,17 (<i>s</i>)</p> <p>C2-CH₃ ~ 1,5 { zusammen mit } C(CH₃)₃</p>	<p>UV. (C₂H₅OH) λ_{max} = 263 nm (ε = 7800)</p> <p>IR. (CH₂Cl₂) 2,91 (NH) 5,58 (Lactam) 5,75 (Ester) 5,92 (Amid I) 6,08 (>C=C<) 6,64 (Amid II)</p> <p>NMR. (CDCl₃, 100 MHz) NH 6,54 (<i>d</i>/<i>J</i> = 9) H-7 5,77 (<i>dd</i>/<i>J</i> = 9 u. 4,5) H-6 4,89 (<i>d</i>/<i>J</i> = 4,5) H-2 3,28 3,48 (AB/<i>J</i> = 19) C3-CH₂- 4,76 5,04 (AB/<i>J</i> = 13)</p>

Die «7-Aminocephalocillansäure» (**1**) wird schliesslich aus **12a** durch Abspaltung des Phenylacetylrestes vermittelt der PCl₅-Amidspaltungsmethode [6] als Zwitterion in Form eines farblosen, mikrokristallinen Pulvers gewonnen (Ausbeute bez. auf **12a**: 50–55% d.Th.). Zur Charakterisierung stellten wir den kristallinen³⁾ Methylester des *N*-Bromacetylderivates **14** (Smp. 127°) dar.

²⁾ Dargestellt durch Veresterung von *N*-Phenylacetyl-7-amino-cephalosporansäure [6] mit Diazomethan.

³⁾ Leider eignen sich die bisher gewonnenen Kristalle nicht für die Röntgen-Strukturanalyse. Eine solche scheint uns wünschenswert im Hinblick auf die von *R. M. Sweet & L. F. Dahl*, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 5489 (1970) aus röntgenkristallographischen Befunden abgeleiteten Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung bei β-Lactam-antibiotica.

1 lässt sich ähnlich wie 7-Aminocephalosporansäure als Ausgangsmaterial neuer «semisynthetischer» β -Lactam-antibiotika verwenden. Wir waren u. a. an der Einführung des *D*-Phenylglycylrestes interessiert, da die dabei resultierende Verbindung **16** biologische Vergleiche mit den strukturell nahe verwandten, oral wirksamen Breitspektrum- β -Lactam-antibiotika Ampicillin [7], Cephaloglycin [8] und Cephalexin [9] ermöglichen wird. **16** isoliert man als Zwitterion nach kurzer Behandlung mit Trifluoressigsäure des auf übliche Weise dargestellten, kristallinen *t*-Butyloxycarbonylderivates **15** (Smp. 120–123°, Zers.).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden, sofern nicht anders vermerkt, in Chloroform in einem Rohr von 10 cm Länge auf einem *Perkin-Elmer* Mod. 141 Apparat gemessen. Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren mit *Cary*-15 (angegebene Zahlen bedeuten nm (ϵ) von λ_{\max}); IR.-Spektren mit *Perkin-Elmer* Mod. 221 (wichtigste Banden in μ , *sh* = Schulter); NMR.-Spektren mit *Varian* Mod. HA 100 (100 HMz) (δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan; *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *dd* = doppeltes Dublett, *m* = Multiplett, *b* = breit, unstrukturiert, AB = AB-System, *J* = Kopplungskonstante in Hz); Massenspektren mit *Varian* CH7 (niederauflösend) oder *CEC* 21-110 (hochauflösend).

Die Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel G wurden in den jeweils angegebenen Systemen ausgeführt und mit Jod entwickelt. Zur Säulenchromatographie verwendete man Kieselgel «*Merck*» (0,05–0,2 mm, reinst). Für präparative Schichtchromatographie diente Kieselgel PF₂₅₄ (Schichtdicke 1,5 mm), wobei die Zonen unter einer UV.-Lampe (254 nm) sichtbar waren.

Unter normaler Aufarbeitung wird verstanden: Einengen im Vakuum, Aufnehmen im angegebenen Lösungsmittel, wenn nötig Auftrennung in saure, basische und neutrale Anteile, Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat und Eindampfen.

Kohlensäureester 3a. Eine auf 0° gekühlte Lösung von 7,30 g (0,0236 Mol) Carbinol **2a**⁴⁾ und 6,56 ml (0,048 Mol) 2,2,2-Trichloräthylchloroformiat in 215 ml abs. Tetrahydrofuran wurde innerhalb 20 Min. mit einer Lösung von 7,64 ml (0,0946 Mol) Pyridin in 75 ml abs. Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Min. bei 0° und 2 Std. bei RT. gerührt und anschliessend mit Methylenchlorid normal aufgearbeitet. Man erhielt 18,8 g gelblichen Schaum, welcher an 200 g Kieselgel chromatographiert wurde. Methylenchlorid/Essigester 1:1 eluierte 10,65 g (~93%) der dünn-schichtchromatographisch einheitlichen, amorphen Verbindung **3a**. Zur Analyse gelangte eine zweimal chromatographierte und aus Benzol lyophilisierte Probe. $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,097$). IR. (CH_2Cl_2): 2,91 (NH); 5,61 (Lactam); 5,64 *sh* (Carbonat); 5,93 (Amid I); 6,62 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,23 und 1,27 ($s/(\text{CH}_3)_2$); 3,60 ($s/\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$); 3,95 und 4,10 (AB, $J = 11/\text{CH}_2\text{O}$); 4,76 ($s/\text{OCH}_2\text{CCl}_3$); 5,08 (*d*, $J = 5/\text{NHCS}$); 5,53 (*dd*, $J = 9$ und $5/\text{NCHCO}$); 6,49 (*d*, $J = 9/\text{CONH}$); 6,62 (*b*, $J \sim 0,5/\text{Lactam NH}$); 7,30 (*s/5* arom. H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Ber. C 44,69	H 4,38	Cl 21,98	N 5,79	S 6,63%
(483,80)	Gef. ,, 44,41	,, 4,38	,, 21,87	,, 5,70	,, 6,90%

Kohlensäureester 3b. Auf analoge Weise erhielt man aus 0,40 g Carbinol **2b**⁴⁾ nach Chromatographie an Kieselgel 0,570 g (92,5%) dünn-schichtchromatographisch reinen Kohlensäureester **3b**, welcher aus Äther/Pentan kristallisiert wurde. Smp. 93–95°. $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,17$). IR. (CH_2Cl_2): 3,03 (NH); 5,63 (Lactam); 5,68 (Carbonat); 5,92 (Amid I); 6,26; 6,70 (Amid II); NMR. (CDCl_3): 1,29 und 1,32 ($s/(\text{CH}_3)_2$); 4,08 (AB, $J = 11/\text{CH}_2\text{O}$); 4,52 ($s/\text{OCH}_2\text{CO}$); 4,75 ($s/\text{OCH}_2\text{CCl}_3$); 5,18 (*d*, $J = 5/\text{NCHS}$); 5,61 (*dd*, $J = 9,5$ und $5/\text{NCHCO}$); 6,80–7,40 (*m/5* arom. H und Lactam NH); 7,50 (*d*, $J = 9,5/\text{CONH}$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 43,26	H 4,24	Cl 21,33	N 5,62%
(499,80)	Gef. ,, 43,30	,, 4,16	,, 21,18	,, 5,72%

⁴⁾ Für die Darstellung vgl. [1].

Carbinolamid 4a. Eine Lösung von 47,0 g ($\sim 0,32$ Mol) Glyoxylsäure-*t*-butylester⁵⁾ in 500 ml abs. Toluol wurde durch azeotrope Destillation von ca. 150 ml Toluol dehydratisiert und nach dem Erkalten mit einer Lösung von 26,86 g (0,056 Mol) Kohlensäureester **3a** in 250 ml abs. Toluol versetzt. Das Gemisch wurde anschliessend 5 Std. bei 90° unter N₂ gerührt, mit 2 l Toluol verdünnt und fünfmal mit je 1 l dest. Wasser extrahiert. Trocknen der organischen Phase mit MgSO₄ und Eindampfen bei vermindertem Druck ergab 35,24 g der rohen Verbindung **4a** als gelblichen Schaum. Rf $\sim 0,40$ (Benzol/Essigester 1:1). IR. (CH₂Cl₂): 2,91 und 2,96 (OH/NH); 5,62 (Lactam); 5,66 *sh* (Carbonat); 5,76 (Ester); 5,93 (Amid I); 6,68 (Amid II).

Carbinolamid 4b. Aus einer Lösung von 0,40 g (Glyoxylsäure-*t*-butylester⁵⁾) in 5 ml Toluol wurden bei Normaldruck ca. 2 ml Toluol abdestilliert, und die verbleibende Lösung nach dem Erkalten mit 0,121 g (0,242 mMol) Kohlensäureester **3b** in 2 ml abs. Toluol versetzt. Das Gemisch wurde 1,5 Std. bei 90° gerührt und anschliessend bei 0,01 Torr. eingedampft. Normale Aufarbeitung des öligen Rückstandes mit Benzol/Pentan 1:1 ergab 0,118 g Rohprodukt, aus welchem durch Chromatographie an 3,5 g Kieselgel 82 mg der amorphen Verbindung **4b** erhalten wurden. IR. (CH₂Cl₂): $\sim 3,05$ (NH/OH); 5,64 (Lactam); 5,70 *sh* (Carbonat); 5,80 (Ester); 5,94 (Amid I); 6,27; 7,32 (Amid II). NMR. (CDCl₃): 1,18; 1,23; 1,30; 1,37 (*s*/(CH₃)₂); 1,50 (*s*/C(CH₃)₃); 3,99 (*s*/OH); 4,00 (AB, *J* = 11/CH₂O); 4,55 (*s*/OCH₂CO); 4,73 (*s*/OCH₂CCl₃); 4,79 (AB, *J* = 11/OCH₂CCl₃); $\sim 5,30$ (*m*/NCHCO und NCHS); 5,45–5,65 (*m*/COCHNH); 6,85–7,40 (*m*/5 arom. H und CONH).

Chlovester 5a. 35,24 g rohes Carbinolamid **4a** und 13,85 ml (0,17 Mol) Pyridin wurden in 560 ml Dioxan/Tetrahydrofuran 1:1 gelöst und unter N₂ innerhalb 15 Min. bei –5° mit einer Lösung von 12,35 ml (0,17 Mol) Thionylchlorid in 140 ml Dioxan/Tetrahydrofuran 1:1 versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. bei 0° und nach Entfernung des Kühlbads noch 1 Std. gerührt. Nach Filtration über Celit wurde das Filtrat eingedampft, der Rückstand in 200 ml Toluol aufgenommen, eingedampft und 3 Std. bei 0,01 Torr. getrocknet. Das Rohprodukt, welches den Chlovester **5a** (Rf $\sim 0,61$; Benzol/Essigester 1:1) enthielt, wurde direkt weiterverarbeitet.

Carbinolester 6a. Der nach obigem Verfahren aus 0,730 g Carbinolamid **4a** hergestellte rohe Chlovester **5a** wurde in 25 ml 90proz. wässriger Essigsäure mit 1,0 g Zinkstaub 15 Min. bei 5° und 30 Min. bei RT. gerührt. Der Zinkstaub wurde durch Filtration über Celit abgetrennt, mit Methylchlorid gründlich nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Normale Aufarbeitung des Rückstandes mit Methylchlorid ergab 0,55 g gelblichen Schaum, der an 20 g Kieselgel chromatographiert wurde. Toluol/Essigester 3:1 und 1:1 eluierte 0,331 g (65%) der dünn-schicht-chromatographisch einheitlichen Verbindung **6a**, welche aus Methylchlorid/Hexan kristallisierte. Nach einmaliger Umkristallisation, Smp. 128–129°. $[\alpha]_D^{20} = -33 \pm 3^\circ$ (*c* = 0,389). IR. (CH₂Cl₂): 2,90 (NH/OH); 5,64 (Lactam); 5,74 (Ester); 5,98 (Amid I); 6,62 (Amid II). NMR. (CDCl₃): 1,06 und 1,28 (*s*/(CH₃)₂); 1,43 (*s*/C(CH₃)₃); 3,20 (*m*/CH₂OH); 3,56 und 4,06 (AB, *J* = 18/NCH₂COO); 3,61 (*s*/C₆H₅CH₂); 3,63 (*m*, austauschbar/OH); 5,26 (*dd*, *J* = 7 und 4,5 NCHCO); 5,46 (*d*, *J* = 4,5/NCHS); 7,02 (*d*, *J* = 7/CONH); 7,29 (*s*/5 arom. H). MS. 423 (*M*⁺ + H).

C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₅ S (422,54)	Ber. C 59,69	H 7,16	N 6,63	O 18,93%
	Gef. „ 59,86	„ 7,22	„ 6,93	„ 18,96%

Chlovester 5b. Eine Lösung von 3,45 g Carbinolamid **4b** in 70 ml Dioxan/Tetrahydrofuran 1:1 wurde mit 7,27 g Poly-*Hünig*base⁶⁾ 30 Min. bei RT. gerührt, auf ca. –12° gekühlt und unter N₂ innerhalb 30 Min. mit einer Lösung von 3,0 g (0,025 Mol) Thionylchlorid in 50 ml Dioxan/Tetrahydrofuran 1:1 versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. bei –12° und 15 Std. bei RT. gerührt, die polymere Base abfiltriert, mit Methylchlorid nachgewaschen, und das Filtrat eingedampft. Man erhielt 4,7 g gelbbraunes öliges Rohprodukt, welches den Chlovester **5b** enthielt und direkt weiterverarbeitet wurde.

Carbinolester 6b. Eine Lösung von 4,7 g rohem Chlovester **5b** in 80 ml Eisessig wurde zu 30 g Zinkstaub in 100 ml 90proz. wässriger Essigsäure gegeben und 30 Min. bei RT. stark gerührt. Der Zinkstaub wurde abfiltriert, mit Methylchlorid nachgewaschen, und das Filtrat eingedampft. Normale Aufarbeitung des Rückstandes ergab 2,0 g eines farblosen Öls, welches an 45 g

⁵⁾ Nach NMR.-spektroskopischen Untersuchungen liegt der von uns verwendete Glyoxylsäure-*t*-butylester als ein Gemisch verschiedener Hydratformen und des Hemiacetals vor.

⁶⁾ Hergestellt durch Umsetzung eines chlormethylierten Polystyrols mit Diisopropylamin.

Kieselgel chromatographiert wurde. Benzol/Essigester 4:1 eluierte 1,60 g (66%) des dünn-schicht-chromatographisch einheitlichen Carbinolesters **6b**. Kristallisation aus Äther/Pentan lieferte 1,40 g farblose Nadeln. Zur Analyse wurde die Verbindung einmal umkristallisiert, Smp. 111–112°. $[\alpha]_D^{20} = -31^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,903$). IR. (CH_2Cl_2): 2,96 (NH/OH); 5,64 (Lactam); 5,76 (Ester); 5,97 (Amid I); 6,25; 6,55 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,18 und 1,34 ($s/(\text{CH}_3)_2$); 1,47 ($s/\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,41 ($b/\text{CH}_2\text{O}$); 3,65 und 4,18 (AB, $J = 18/\text{NCH}_2\text{COO}$); 4,60 ($s/\text{OCH}_2\text{CO}$); 5,50 (m/NCHCO und NCHS); 6,90–7,60 ($m/5$ arom. H und NH). MS. 438 (M^+).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 57,51	H 6,89	N 6,39	S 7,31%
(438,54)	Gef. „ 57,63	„ 6,93	„ 6,59	„ 7,04%

Aldehydester 7b. Oxydation von **6b** mit Natriumdichromat. Eine Lösung von 43,8 mg (0,10 mMol) Carbinolester **6b** in 5 ml Äther wurde mit 0,1 ml einer 2N-Lösung von Natriumdichromat in 15proz. Schwefelsäure 1 Std. bei RT. gerührt, mit weiteren 0,05 ml Oxydationsmittel versetzt und nach 1 Std. bei RT. mit Methylenchlorid normal aufgearbeitet. Man erhielt 38,4 mg Rohprodukt, aus welchem durch präparative Schichtchromatographie (System: Benzol/Essigester 1:1) 14,9 mg ($\sim 34\%$) öliges Aldehydester **7b** erhalten wurden. Rf $\sim 0,45$ (Benzol/Essigester 1:1). IR. (CH_2Cl_2): 2,96 (NH); 5,63 (Lactam); 5,75 (Ester); 5,84 *sh* (Aldehyd); 5,91 (Amid I); 6,24; 6,56 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,29 und 1,35 ($s/(\text{CH}_3)_2$); 1,48 ($s/\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,58 und 4,16 (AB, $J = 18/\text{CH}_2\text{COO}$); 4,58 ($s/\text{OCH}_2\text{CO}$); 4,95 (*d*, $J = 5/\text{NCHS}$); 5,52 (*dd*, $J = 9$ und $5/\text{NCHCO}$); 6,86–7,44 ($m/5$ arom. H und NH); 9,07 (s/CHO). MS. 436 (M^+).

Oxydation von **6b** mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid. Eine Lösung von 50 mg (0,114 mMol) Carbinolester **6b** in 2,5 ml Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 wurde unter N_2 6 Std. bei RT. stehengelassen. Das Gemisch wurde am Hochvakuum eingeeengt, und der Rückstand zweimal mit je 10 ml Chloroform/Benzol 1:1 eingedampft. Präparative Schichtchromatographie (System: Benzol/Essigester 1:1) des Rohproduktes lieferte 47,0 mg (95%) Aldehydester **7b**.

Aldehydester 7a. Eine Lösung von 20,0 mg (0,047 mMol) Carbinolester **6a** in 1,0 ml Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 wurde unter N_2 15 Std. bei RT. stehengelassen. Die normale Aufarbeitung mit Methylenchlorid ergab 28 mg Rohprodukt, aus welchem durch präparative Schichtchromatographie (System: Toluol/Essigester 1:1) 17 mg (85%) des amorphen Aldehydesters **7a** erhalten wurden. Rf $\sim 0,27$ (Toluol/Essigester 1:1). IR. (CH_2Cl_2): 2,97 (NH); 5,63 (Lactam); 5,77 (Ester); 5,86 (Aldehyd); 5,94 (Amid I); 6,70 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,20 und 1,29 ($s/(\text{CH}_3)_2$); 1,47 ($s/\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,52 und 4,09 (AB, $J = 18/\text{NCH}_2\text{CO}$); 3,65 ($s/\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$); 4,85 (*d*, $J = 4,5/\text{NCHS}$); 5,42 (*dd*, $J = 9$ und $4,5/\text{NCHCO}$); 6,18 (*d*, $J = 9/\text{NH}$); 7,33 ($s/5$ arom. H); 9,01 (s/CHO).

Phosphorancarboxylat 8a. Eine Lösung von rohem, aus 26,86 g (0,056 Mol) Kohlensäureester **3a** erhaltenem Chlorester **5a** in 500 ml abs. Dioxan wurde mit 31,49 (0,12 Mol) Triphenylphosphin und 4,77 ml (0,059 Mol) Pyridin unter N_2 10 Std. bei 55° gerührt. Filtration über Celit, Eindampfen und normale Aufarbeitung des öligen, dunkelroten Rückstandes mit Methylenchlorid ergab 79,6 g Rohprodukt, welches an 1 kg Kieselgel chromatographiert wurde. Cyclohexan/Aceton 1:1 eluierte 20,14 g ($\sim 42\%$ bez. auf **3a**) der dünn-schicht-chromatographisch einheitlichen Verbindung **8a** als farblosen Schaum. Rf $\sim 0,34$ (Hexan/Aceton 1:1). IR. (CH_2Cl_2): 2,98 (NH); 5,67 (Lactam, Carbonat); 5,96; 6,14 (Ester und Amid I); 6,62 (Amid II).

Phosphorancarboxylat 8b. Eine Lösung von rohem, aus 0,254 g Carbinolamid **4b** hergestelltem Chlorester **5b** in 5 ml Dioxan wurde mit 0,200 g Triphenylphosphin und 0,200 g Poly-Hünigbase unter N_2 10 Std. bei 55° gerührt. Die polymere Base wurde abfiltriert, mit Benzol nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (0,488 g) wurde an 15 g Kieselgel chromatographiert. Mit Benzol/Essigester wurden 0,137 g (39%) dünn-schicht-chromatographisch einheitliches, amorphes Phosphorancarboxylat **8b** eluiert. IR. (CH_2Cl_2): 3,03 (NH); 5,69 (Lactam, Carbonat); 5,94 (Ester, Amid I), 6,20.

Phosphorancarbinol 9a. Eine Lösung von 20,14 g (0,024 Mol) Phosphorancarboxylat **8a** in 600 ml 90proz. wässriger Essigsäure wurde mit 120 g Zinkstaub 30 Min. bei 10–12° stark gerührt. Der Zinkstaub wurde durch Filtration über Celit entfernt, mit Aceton gründlich nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Normale Aufarbeitung des Rückstandes mit Toluol ergab 16,75 g schwach gelblichen Schaum, der das rohe Phosphorancarbinol **9a** enthielt. Rf $\sim 0,21$ (Essigester). IR. (CH_2Cl_2): 2,97 (NH, OH); 5,68 (Lactam); 6,00 *sh*, 6,13 (Ester, Amid I), 6,63 (Amid II).

Phosphorancarbinol 9b. Auf analoge Weise wurden aus 0,127 g Phosphorancarbinol **8b** 0,101 g rohes Phosphorancarbinol **9b** erhalten. IR. (CH_2Cl_2): 2,96 (NH, OH); 5,69 (Lactam); 5,97 *sh*; 6,12 (Ester, Amid I); 6,55; 6,69 (Amid II).

7 β -Phenylacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-t-butylester (11a). Eine Lösung von 16,75 g rohem Phosphorancarbinol **9a** in 300 ml Dimethylsulfoxid wurde mit 300 ml Acetanhydrid versetzt und unter N_2 12 Std. bei RT. und 2 Std. bei 50° stehengelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum auf ca. $\frac{1}{3}$ seines Volumens eingengt und die verbleibende Lösung mit Toluol normal aufgearbeitet. Der ölige Rückstand (18,86 g) wurde an 400 g Kieselgel chromatographiert. Toluol/Essigester 85:15 eluierte 6,08 g ($\sim 64\%$ bez. auf **8a**) *7 β -Phenylacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-t-butylester (11a)* als farblosen Schaum, welcher beim Bespritzen mit Methanol kristallisierte. Nach Umkristallisation aus Methanol erhielt man farblose Nadeln, welche zwischen 93–101° sinterten und bei 163° schmolzen. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,769$). UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 258 (7100). IR. (CH_2Cl_2): 2,88 (NH); 5,58 (Lactam); 5,80 (Ester); 5,91 (Amid I); 6,09 (C=C); 6,63 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,41 und 1,44 (*s*/ CH_3)₂; 1,47 (*s*/ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,57 (*s*/ CH_2CO); 4,95 (*d*, $J = 5/\text{H-6}$); 5,82 (*dd*, $J = 9$ und $5/\text{H-7}$); 6,17 (*s*/ H-3); 6,45 (*d*, $J = 9/\text{NH}$); 7,26 (*s*/5 arom. H). MS. 403 ($M^+ + \text{H}$).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	Ber. C 62,66	H 6,51	N 6,96	S 7,97%
(402,51)	Gef. ,, 61,94	,, 6,67	,, 6,99	,, 7,99%

7 β -Phenoxyacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-t-butylester (11b). Auf analoge Weise erhielt man aus 231,0 mg Phosphorancarbinol **9b** nach präparativer Schichtchromatographie (System: Benzol/Essigester 1:1) und Kristallisation aus Methylchlorid/Hexan 85,0 mg der Verbindung **11b**. Smp. 131–132°; $[\alpha]_{\text{D}} = +101^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,506$). UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 261 (7950). IR. (CH_2Cl_2): 2,91 (NH); 5,58 (Lactam); 5,82 *sh* (Ester); 5,88 (Amid I); 6,10 (C=C) 6,23; 6,58 (Amid II).

NMR. (CDCl_3): 1,47 und 1,50 (*s*/ CH_3)₂ und $\text{C}(\text{CH}_3)_3$; 4,52 (*s*/ OCH_2CO); 5,04 (*d*, $J = 5/\text{H-6}$); 5,90 (*dd*, $J = 9$ und $5/\text{H-7}$); 6,22 (*s*/ H-3); 6,60–7,40 (*m*/5 arom. H. und NH). MS. 418 (M^+).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (418,51) Ber. C 60,27 H 6,26 N 6,69% Gef. C 60,11 H 6,37 N 6,90%

7 β -Phenylacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (12a). 0,580 g (1,44 mMol) *7 β -Phenylacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-t-butylester 11a* wurden in 10 ml abs. Trifluoressigsäure aufgelöst. Die klare Lösung wurde während einer Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt und darauf bei reduziertem Druck zur Trockne eingedampft. Der schwach gelbgefärbte Rückstand wurde zweimal mit wenig abs. Toluol versetzt und erneut zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wurde an einer Säule aus 30 g Kieselgel, welches unter Zusatz von 5% Wasser aufgeschlämmt wurde, chromatographiert. Dünnschichtchromatographisch reine Säure **12a** (0,438 g, 88%) wurde durch Methylchlorid/Aceton 19:1 und 9:1 eluiert. Das farblose, amorphe Produkt wurde aus Dioxan lyophilisiert. $R_f \approx 0,41$ (*n*-BuOH/ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 40:10:50); 0,67 (*n*-BuOH/ $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 44:12:44); 0,53 (Essigester/*n*-BuOH/Pyridin/ $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O} = 42:21:21:6:10$); 0,63 (*n*-BuOH/Pyridin/ $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{O}$ 38:24:8:30). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +166^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,044\%$ in Dioxan). UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 257 (6800). IR. (CH_2Cl_2): 2,90 (NH); 5,57 (Lactam); 5,72 (COOH); 5,92 (Amid I); 6,11 (C=C); 6,64 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,43 und 1,47 (2 *s*/ CH_3)₂; 3,67 (*s*/ CH_2CO); 4,98 (*d*, $J = 5/\text{H-6}$); 5,83 (*dd*, $J = 9$ und $5/\text{H-7}$); 6,37 (*s*/ H-3); 6,39 (*d*, $J = 9/\text{NHCO}$); 7,27 (*s*/5 arom. H); 8,45 (COOH). pK_{MCS}^* : 5,37; 5,36 (in 80proz. wässrigem Methylcellosolve bestimmt). MS. (hochauflösend) nach Silylierung mit Bis-Silylacetamid: 403 ($M^+ - \text{CH}_3$); $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$, Abweichung: $+0,3 \cdot 10^{-3}$.

Zur Herstellung des Natriumsalzes von **12a** wurde eine Lösung der freien Säure in Methanol mit 1,5 Mol-Äqu. einer 3M-Lösung von Natrium α -Äthylhexanoat in Methanol versetzt. Bei der tropfenweisen Zugabe von Äther zu dieser Lösung fiel das Natriumsalz der Verbindung **12a** in Form von feinen farblosen Kristallen aus. Smp.: 218° unter Zers. UV. (H_2O): 252 (7300). IR. (Nujol): 2,99 (NH); 5,65 (Lactam); 5,98 (Amid I); 6,22 (COO⁻); 6,50 (Amid II); 7,29.

7 β -Phenoxyacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (12b). Auf analoge Weise ergab die Behandlung des Esters **12a** mit Trifluoressigsäure die amorphe Verbindung **12b**. UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 260 (6200). IR. (CH_2Cl_2): 2,90 (NH); 5,58 (Lactam); 5,73 (COOH); 5,91 (Amid I) 6,11 (C=C); 6,26; 6,63 (Amid II).

7 β -Phenylacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-p-bromphenacylester (13). Eine Lösung von 135 mg (0,366 mMol) Natriumsalz **12a** in 10 ml 95proz. wässrigem Dioxan wurde mit

250 mg (0,90 mMol) *p*-Bromphenacylbromid unter N₂ 2 Std. bei 70° gerührt und anschliessend mit Methylenchlorid normal aufgearbeitet. Präparative Schichtchromatographie (System: Toluol/Essigester 1:1) des Rohproduktes (374 mg) und Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan lieferte 147 mg der Verbindung **13**. Nach einmaliger Umkristallisation, Smp. 134–135°. $[\alpha]_D^{20} = +39^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,064$). UV. (C₂H₅OH): 258 (27400). IR. (CH₂Cl₂): 2,92 (NH); 5,58 (Lactam); 5,76 (Ester); 5,87 und 5,92 *sh* (Amid I, C₆H₅CO); 6,13 (C=C); 6,30 (arom. C=C) 6,66 (Amid II). NMR. (CDCl₃): 1,47 und 1,53 (*s*/(CH₃)₂); 3,62 (*s*/C₆H₅CH₂); 5,05 (*d*, $J = 5$ /H-6); 5,42 (*s*/OCH₂CO); 5,86 (*dd*, $J = 9$ und 5/H-7); 6,22 (*b d*, $J = 9$ /NH); 6,44 (*s*/H-3); 7,29 ($\sim s/5$ arom. H); 7,59; 7,75 (A₂B₂, $J = 9$ /Phylen). MS. 542 (M⁺, ⁷⁹Br).

C₂₅H₂₃BrN₂O₅S (543,43) Ber. C 55,26 H 4,27 N 5,15% Gef. C 54,92 H 4,35 N 5,30%

7β-Amino-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure («7-Aminocephalocillansäure») (**1**). Eine Lösung von 5,67 g (0,016 Mol) *7β*-Phenylacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (**12a**) in 500 ml abs. Methylenchlorid wurde mit 21,40 g (0,197 Mol) Trimethylchlorsilan und 14,28 g (0,181 Mol) abs. Pyridin versetzt und während 30 Min. bei RT. gerührt. Die praktisch farblose Lösung wurde auf -20° abgekühlt, worauf man nacheinander 17,47 g (0,221 Mol) Pyridin und 116 ml einer 10proz. Lösung von Phosphorpentachlorid in abs. Methylenchlorid zugab. Man rührte während 40 Min. bei -15° bis -10°, kühlte erneut auf ca. -20°, liess 185 ml abs. Methanol zufließen und rührte 30 Min. bei -10° und 30 Min. bei RT. Hierauf wurde das Gemisch mit 40 ml 25proz. Ameisensäure versetzt und der pH durch tropfenweise Zugabe von Triäthylamin auf 2,0 eingestellt. Nach 30 Min. bei RT. wurde der pH durch erneute Zugabe von Triäthylamin auf 3,3 eingestellt. Die trübe, zweiphasige Mischung wurde 2,5 Std. im Eisbad gerührt. Der feine Niederschlag wurde abfiltriert, mit Methanol, Methylenchlorid und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 1,89 g (51%) 7-Amino-cephalocillansäure (**1**) in Form eines farblosen Pulvers Rf $\sim 0,36$ (*n*-Butanol/Pyridin/Essigsäure/Wasser 40:24:6:30; Nachweis mit Ninhydrin/Collidin. UV. (0,1N NaHCO₃): 254 (6350). IR. (Nujol): 3,10; 3,75; 5,51 (Lactam); 6,17; 5,62 (COO⁻); 7,03; 7,30; 7,40. MS. (hochauflösend), nach Silylierung mit Bis-Silylacctamid, 372 (M⁺; C₁₅H₂₈N₂O₅SSi₂), Abweichung: +2,4 · 10⁻³.

7β-Bromacetamido-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-methylester (**14**). Eine Suspension von 50 mg 7-Aminocephalocillansäure (**1**) in 10 ml Dioxan/Tetrahydrofuran 1:1 wurde bei 0° mit 0,05 ml Triäthylamin und 0,2 ml Bromacetylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 1 Std. im Eisbad, 2 Std. bei RT. gerührt und anschliessend mit Essigester normal aufgearbeitet. Das Rohprodukt (ca. 230 mg) wurde in 10 ml Methanol gelöst und bei 0° mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 15 Min. dampfte man ein und chromatographierte den Rückstand an 10 g Kieselgel. Toluol/Essigester 4:1 eluierte 32 mg der dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Verbindung **14**, welche aus Aceton/Hexan kristallisierte. Smp. 126–128°. UV. (C₂H₅OH): 257 (7180). IR. (CH₂Cl₂): 2,93 (NH); 5,59 (Lactam); 5,78 (Ester); 5,93 (Amid I); 6,12 (C=C); 6,58 (Amid II). NMR. (CDCl₃): 1,50 (*s*/(CH₃)₂); 3,82 (*s*/COOCH₃); 3,88 (*s*/BrCH₂CO); 5,04 (*d*, $J = 5$ /H-6); 5,82 (*dd*, $J = 9$ und 5/H-7); 6,33 (*s*/H-3); 7,05 (*b d*, $J = 9$ /CONH). MS. 362 (M⁺, ⁷⁹Br).

7β-(N-t-Butyloxycarbonyl-D-α-phenylglycyl)-amino-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (**15**). Eine Lösung von 1,15 g (5,66 mMol) *t*-Butyloxycarbonyl-D-α-phenylglycin in 25 ml abs. Tetrahydrofuran wurde nacheinander mit 6,88 ml einer 10proz. Lösung von Triäthylamin in Tetrahydrofuran und 0,69 g (5,05 mMol) Chlorameisensäure-isobutylester versetzt und unter N₂ 20 Min. bei -10° gerührt. Zu diesem Gemisch wurden eine Suspension von 1,00 g (4,37 mMol) 7-Aminocephalocillansäure (**1**) in 25 ml 50proz. wässrigem Tetrahydrofuran und 6,25 ml einer 10proz. Lösung von Triäthylamin in Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wurde 1 Std. im Eisbad, 1 Std. bei RT. gerührt, mit Phosphorsäure auf pH 2,0 gestellt und mit Essigester aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes (2,38 g) an 150 g Kieselgel lieferte 1,32 g (65,5%) der dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Verbindung **15**, welche aus Benzol/Hexan kristallisierte. Smp. 120–123° (Zersetzung). $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,542$). UV. (C₂H₅OH): 257 (6270). IR. (CH₂Cl₂): 2,91; 3,25 (OH/NH); 5,58 (Lactam); 5,78 *sh*, 5,88 *b* (COOH, Urethan, Amid I); 6,11 (C=C); 6,67 (Amid II). NMR. (CDCl₃): 1,38 (*s*/(CH₃)₂) und C(CH₃)₂; 4,95 (*d*, $J = 5$ /H-6); 5,24 (*b d*, $J = 7$ /C₆H₅CH); 5,78 (*dd*, $J = 9$ und 5/H-7; $\sim 5,83$ (*b*/CONH); 6,31 (*s*/H-3); 6,59 (*b s*/
NH
COOH); 7,07 (*d*, $J = 9$ /CONH); 7,30 (*s*/5 arom. H).

C₂₂H₂₇N₃O₆S (461,54) Ber. C 57,25 H 5,90 N 9,10% Gef. C 57,16 H 5,73 N 9,14%

7 β -(D- α -Phenylglycyl)-amino-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (**16**). 0,250 g (7 β (N-*t*-Butyloxycarbonyl-D- α -phenylglycyl)-amino-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (**15**) wurden in 10 ml Trifluoressigsäure 30 Min. bei RT. stehengelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 30 ml Toluol/Chloroform 1:1 versetzt, eingedampft und bei 0,01 Torr. getrocknet. Digerieren mit Äther und Filtration ergab 0,236 g des Ammoniumtrifluoracetats als farbloses, amorphes Pulver. Dieses wurde in 10 ml 90proz. wässrigem Methanol bei 0° gelöst, und der pH durch tropfenweise Zugabe einer 10proz. methanolischen Triäthylaminlösung auf 4,5 eingestellt. Unter Rühren wurden 15 ml Äther zugegeben, wobei ein farbloser, voluminöser Niederschlag ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, gründlich mit Methylenchlorid und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 0,157 g (~80%) 7 β -(D- α -Phenylglycyl)-amino-2,2-dimethyl-ceph-3-em-4-carbonsäure (**16**) als farbloses, amorphes Pulver. $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,453$ in Wasser). UV. (0,1 N NaHCO₃): 252 (4330). IR. (Nujol): 2,84 *sh*, 3,10, 3,25 (NH, NH₃[⊕]); 5,58 (Lactam); 5,85 *sh*, 5,91 *b* (COO[⊖]; Amid I), 6,12 *sh* (C=C); 6,67 (Amid II). NMR. (CF₃COOH): 1,46 und 1,57 (*s*/(CH₃)₂); 5,23 (*d*, $J = 5/H-6$); 5,53 (*b*/CHNH₃[⊕]); 5,92 (*dd*, $J = 8,5$ und $5/H-7$); 6,75 (*s*/H-3); 7,54 (*s*/5 arom. H); 7,40–7,90 (*m*/CONH und NH₃[⊕]).

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Dr. W. Padowetz und für die Aufnahme und Diskussion der NMR-, IR-, UV- und Massenspektren Dr. R. F. Zürcher, Dr. H. Fuhrer und Dr. H. Hürzeler.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 3. Mitt., K. Heusler, Helv. 55, 388 (1972).
- [2] R. B. Woodward, Hanbury Memorial Lecture before the Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 4. November 1970.
- [3] K. Heusler, 23rd Int. Congr. Pure & Appl. Chem., Boston, Vol. 3, p. 87–109 (1971).
- [4] H. Peter, H. Rodriguez & H. Bickel, Abstracts of Papers, 11th Interscience Conf. on Antimicrob. Agents & Chemotherapy, Atlantic City, 1971.
- [5] J. D. Albright & C. Goldman, J. Amer. chem. Soc. 87, 4214 (1965).
- [6] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, Helv. 51, 1108 (1968).
- [7] F. P. Doyle, G. R. Fosker, J. H. C. Nayler & H. Smith, J. chem. Soc. 1962, 1440.
- [8] J. L. Spencer, E. H. Flynn, R. W. Roeske, F. Y. Siu & R. R. Chauvette, J. med. Chemistry 9, 5 (1966).
- [9] C. W. Ryan, R. L. Simon & E. M. van Heyningen, J. med. Chemistry 12, 310 (1969).

42. Neue β -Lactamsysteme aus Penicillinen.

Modifikationen von Antibiotika, 5. Mitteilung [1]

von B. Fechtig, H. Bickel und K. Heusler

Chemische Forschungslaboratorien der Division Pharmazeutika,
CIBA-GEIGY AG, Basel

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

(3. I. 72)

Summary. 3-Isopropyl-4-thia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**8**), a potential intermediate for the synthesis of new β -lactam antibiotics [5], was prepared from the urethanes **7a** and **9** by reduction with zinc/acetic acid. The cyclic Schiff base **10**, which constitutes an intermediate in this reaction, was prepared by reduction of **9** with CrCl₂ and was further reduced to **8** with zinc/acetic acid.

In einer vorangehenden Mitteilung [2] dieser Reihe wurde die Umwandlung der 6-Aminopenicillansäure (**1**) zum Thiazolidin- β -lactam **2** beschrieben, das auch aus