

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

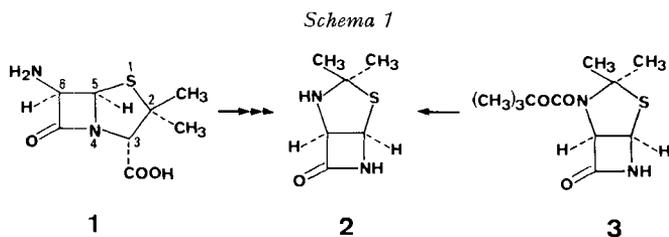
Herrn Prof. Dr. A. Wettstein zum 65. Geburtstag gewidmet

(3. I. 72)

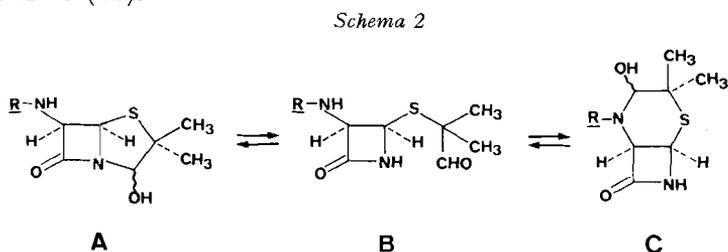
Summary. 3-Isopropyl-4-thia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (**8**), a potential intermediate for the synthesis of new β -lactam antibiotics [5], was prepared from the urethanes **7a** and **9** by reduction with zinc/acetic acid. The cyclic Schiff base **10**, which constitutes an intermediate in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

einem Zwischenprodukt **3** der *Woodwardschen* Cephalosporinsynthese [3] durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe erhältlich (Schema 1).

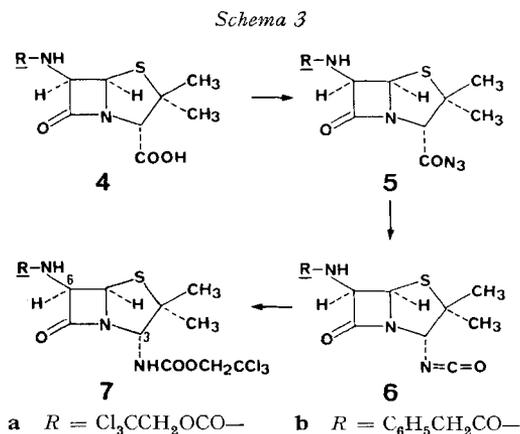


In dieser Mitteilung berichten wir über eine einfache Reaktionsfolge zur Herstellung eines mit **2** eng verwandten β -Lactams aus 6-Aminopenicillansäure (**1**) bzw. aus Penicillin G (**4b**).



Wir haben früher gezeigt [2], dass bei Verbindungen des Typs A, in welchen R einer Acylgruppe entspricht, die Lage des Gleichgewichts $A \rightleftharpoons B$ von der Grösse des Restes R abhängt und dass das Isomere C nicht nachgewiesen werden kann. Wir waren daher an der Darstellung des freien Aminoaldehyds B ($R = H$) interessiert, da sich hier die Möglichkeit ergab, den Alkohol C durch Wasserabspaltung zur *Schiffschen* Base zu stabilisieren und so indirekt nachzuweisen (Schema 2).

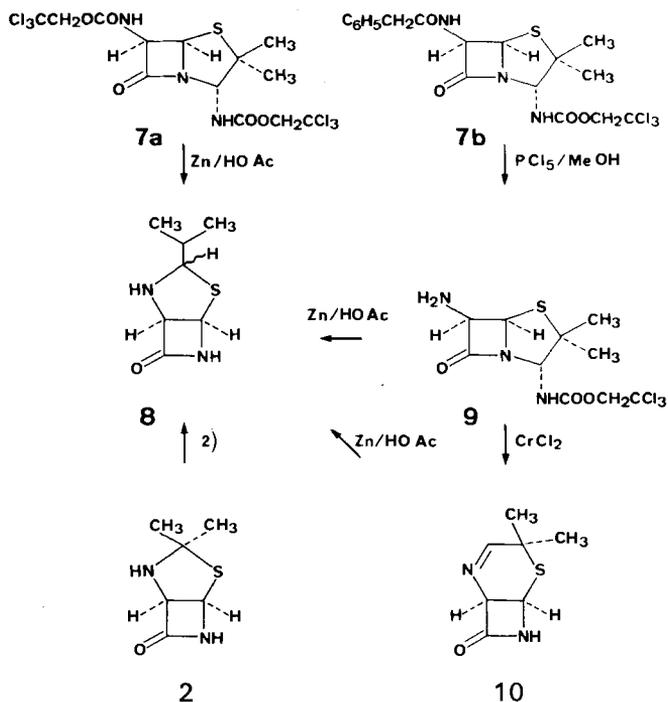
Als Ausgangsmaterial zur Darstellung des freien Aminoaldehyds schien uns die Verbindung **7a** geeignet, da sie sowohl in der 3- als auch in der 6-Stellung des Penicillangerüsts eine reaktiv entfernbar Carbonsäureester-Gruppe enthält.



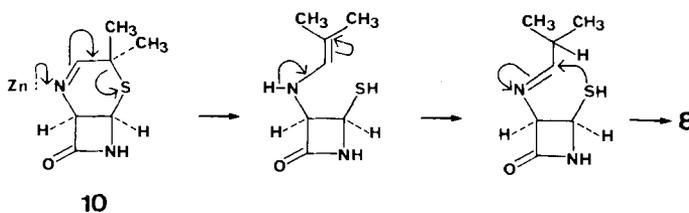
Man gewinnt **7a** aus dem Trichloräthoxycarbonylderivat **4a** der 6-Aminopenicillan-säure in der bereits beschriebenen Weise [1] [2] über das Säureazid **5a** und das Isocyanat **6a** (Schema 3).

Durch milde Reduktion mit Zink und Essigsäure erhält man jedoch aus **7a** weder eine der tautomeren Formen (**A**, **B**, **C**) des Aminoaldehydes, noch die *Schiffsche* Base **10**, sondern eine in farblosen Nadeln kristallisierende Verbindung $C_7H_{12}N_2OS$ (Smp. : 156°), welcher auf Grund spektroskopischer Befunde (vgl. Tab.) die Struktur **8** des 3-Isopropyl-4-thia-2,6-diazabicyclo-[3.2.0]heptan-7-ons¹⁾ zukommt (Schema 4). Die Entstehung von **8** scheint verständlich, wenn man annimmt, dass der primär gebildete Aminoaldehyd zur *Schiffschen* Base **10** dehydratisiert und diese in der angegebenen Weise weiter reduziert und zu **8** recyclisiert wird (Schema 5).

Schema 4



Schema 5



¹⁾ Die Verbindung ist sterisch einheitlich. Die Konfiguration an C(3) lässt sich nicht aus den vorliegenden Daten ableiten.

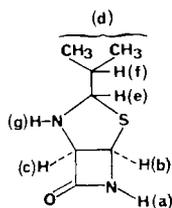
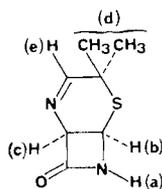
Die Verbindung **8** kann auch aus dem bereits bekannten, aus Penicillin G (**4b**) über **5b** und **6b** gut zugänglichen [1] [2] Trichloräthylurethan **7b** (vgl. Schema 3) gewonnen werden. In **7b** lässt sich die Phenylacetylseitenkette vermittels einer von uns am Beispiel von Cephalosporin C entwickelten Methode [4] mit PCl_5 /Methanol ohne Beeinträchtigung der Urethangruppe abspalten (Schema 4). Man erhält die kristalline Base **9** (Smp.: 179°), die mit Zink und Essigsäure erwartungsgemäss in **8** umgewandelt wird.

Reduziert man **9** jedoch vorsichtig mit Chrom(II)-chlorid, dann lässt sich aus dem Reaktionsgemisch die *Schiffsche* Base **10** in mässiger Ausbeute kristallin (Smp.: 152°) isolieren. Ihre Struktur ergibt sich aus der Bruttozusammensetzung und den spektroskopischen Daten (Tab.). **10** liefert nun bei der Reduktion mit Zink und Essigsäure in ausgezeichnete Ausbeute das Isopropylthiazolidin- β -lactam **8**, was darauf hinweist, dass die *Schiffsche* Base **10** in Übereinstimmung mit dem vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus ein Zwischenprodukt bei der Umwandlung von **7a** in **8** darstellt.

Die β -Lactamverbindung **8**, die aus Penicillin G *via* **9** verhältnismässig leicht zugänglich ist, beansprucht Interesse, weil sie wie die analoge Verbindung **2**²⁾ die wesentlichen, gemeinsamen Strukturelemente der Cephalosporine und Penicilline enthält. In der nachfolgenden Mitteilung [5] wird über eine Verwendungsmöglichkeit dieser Verbindung zur Synthese neuartiger β -Lactamantibiotika berichtet.

Wir sind Herrn Prof. R. B. Woodward, Harvard University, Cambridge, USA, für sein Interesse an dieser Arbeit und für anregende Diskussionen zu Dank verpflichtet.

NMR. (100 MHz)-Spektren von **8** und **10** in deuteriertem Dimethylsulfoxyd

**8****10**

(a)	8,28 (<i>br</i>)
(b)	5,38 (<i>d</i> $J_{b,c} = 3,6$; $J_{b,a} = 0$)
(c)	5,09 (<i>m</i> $J_{c,g} = 6,9$; $J_{c,b} = 3,6$; $J_{c,a} = 1,4$)
(d)	1,03 (<i>d</i> $J = 6,5$)
	1,08 (<i>d</i> $J = 6,5$)
(e)	4,15 (<i>dd</i> $J_{e,t} = 7$; $J_{e,g} = 13$)
(f)	2,10 (<i>m</i> $J = 7$)
(g)	3,36 (<i>m</i>)

(a)	8,67 (<i>br</i>)
(b)	5,04 (<i>d</i> $J_{b,c} = 4,5$; $J_{b,a} = 0$)
(c)	5,29 (<i>m</i> $J_{c,b} = 4,5$; $J_{c,e} = 2,3$; $J_{c,a} = 1,2$)
(d)	1,36 (<i>s</i>)
	1,40 (<i>s</i>)
(e)	8,04 (<i>d</i> $J_{e,c} = 2,3$)

²⁾ Gemäss Versuchen von Dr. I. Ernest, Woodward Institut, Basel, kann **2** durch Äquilibration mit Isobutyraldehyd in **8** umgewandelt werden. Wir danken Dr. Ernest für die Erlaubnis, diesen Befund hier mitteilen zu dürfen. Dieses Experiment zeigt, dass es sich bei **8** um das stabile Isomere (in Stellung 3) handelt.

Experimenteller Teil³⁾

Allgemeines. Die Smp. (Kofler-Block) sind korrigiert. Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren mit Cary Mod. 14 M (angegebene Zahlen bedeuten nm (ϵ) von λ_{\max}); IR.-Spektren mit Perkin-Elmer Mod. 221 (wichtigste Banden in μm); NMR.-Spektren mit Varian Mod. HA 100 (100 MHz; δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan; s = Singlett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, m = Multipllett, br = breites Signal, AB = AB-System, Kopplungskonstante J in Hz). Die Dünnschichtchromatogramme (DS) an Silicagel G wurden in den angegebenen Systemen ausgeführt und mit Jod entwickelt.

6- β,β,β -Trichloräthoxycarbonylamino-penicillansäure (4a). Zu einer Suspension von 1,25 g (5,78 mMol) 6-Amino-penicillansäure (**1**) in 12,5 ml frisch über P_2O_5 destilliertem Chloroform wurden 2,5 ml (12 mMol) Hexamethyldisilazan gegeben und das Gemisch bis zur klaren Lösung am Rückfluss gekocht (ca. 4 Std.). Eindampfen bei 0,1 Torr gab den rohen Silylester als krist. Rückstand. Zu einer Lösung dieses Materials in 15 ml Dioxan/Äther 1:1 gab man in der Kälte 3,47 g (16,5 mMol) Chlorameisensäure- β,β,β -trichloräthylester und rührte 16 Std. bei 22°. Nach Verdünnen mit 80 ml Äther wurde bei 0° 2mal mit je 50 ml 0,5 N NaHCO_3 extrahiert. Die vereinigten, wässrigen Phasen wurden mit 80 ml CH_2Cl_2 versetzt und bei 0° durch Zugabe von Zitronensäure auf pH 3 gestellt. Trennen der Phasen, Nachextraktion mit CH_2Cl_2 und Eindampfen der getrockneten Auszüge gab 2,26 g (100% d. Th.) **4a**. Nach Umkristallisation aus Äther/Hexan, Doppel-Smp. 94–97° und 129–133°; Rf = 0,64 (DS, *n*-BuOH/HOAc/ H_2O 75:7,5:21); $[\alpha]_D^{20} = +148^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3). IR. (CH_2Cl_2): 2,91; 5,59; 5,73; 6,61; 8,22; 8,44; 8,88; 9,06; 9,61; 12,22. NMR. (CDCl_3): 1,59 (s/CH_3-); 1,69 (s/CH_3-); 4,46 ($s/\text{H}-3$); 4,75 ($s/-\text{CH}_2-$); 5,3–5,6 ($m/\text{H}-5$ und $\text{H}-6$); 5,87 (d , $J = 8/-\text{NH}-$); 7,91 (s , $br/-\text{COOH}$).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Ber. C 33,73	H 3,35	N 7,15	S 8,19%
(391,66)	Gef. ,, 33,66	,, 3,49	,, 7,03	,, 7,92%

2,2-Dimethyl-3,6-di-(β,β,β -trichloräthoxycarbonylamino)-penam (7a). Zu einer Lösung von 2,26 g (5,78 mMol) 6- β,β,β -Trichloräthoxycarbonylamino-penicillansäure (**4a**) in 60 ml abs. THF gab man 4,3 ml (6,15 mMol) einer 20-proz. (Vol.) Et_3N -Lösung in THF und bei -10° 3,2 ml (6,73 mMol) einer 20-proz. (Vol.) Lösung von Chlorameisensäureäthylester in THF. Das Gemisch wurde 90 Min. bei -5° bis -10° und nach Zugabe von 534 mg (7,74 mMol) NaN_3 in 5,34 ml H_2O weitere 30 Min. bei 0° gerührt. Verdünnen mit 300 ml Eiswasser und 3malige Extraktion mit je 400 ml CH_2Cl_2 gab in den mit H_2O gewaschenen, dann getrockneten und eingedampften Auszügen 1,95 g (81% d. Th.) rohes Azid **5a**: Rf = 0,79 (DS, *n*-BuOH/HOAc/ H_2O 75:7,5:21); 0,66 (DS, Toluol/Aceton 8:2); IR. (CH_2Cl_2): 2,98; 3,39; 4,70; 5,59; 5,74; 5,83; 6,63.

1,95 g (4,68 mMol) rohes Azid **5a** wurden in 50 ml abs. Benzol 30 Min. auf 70° erwärmt, wobei sich das Isocyanat **6a** bildete: Rf = 0,37 (DS, Toluol/Aceton 8:2); IR. (CH_2Cl_2): 3,00; 3,42; 4,46; 5,58; 5,74; 6,63. Die erhaltene Lösung des rohen Isocyanates **6a** wurde mit 3,37 ml (35,1 mMol) β,β,β -Trichloräthanol versetzt und weitere 17 Std. auf 70° erwärmt. Das eingedampfte Gemisch wurde an 40 g Silicagel chromatographiert. Die mit Toluol/Essigester 95:5 eluierten Fraktionen enthielten 1,41 g (56% d. Th.) einheitliches, amorphes Bisurethan **7a**; Rf = 0,58 (DS, Toluol/Aceton 8:2). IR. (CH_2Cl_2): 2,96; 3,44; 5,59; 5,76; 6,66; 8,24; 8,47; 9,15; 9,60; 12,24. NMR. ($\text{DMSO}-d_6$): 1,42 (s/CH_3-); 1,47 (s/CH_3-); 4,85 ($s/2\text{mal}-\text{CH}_2-$); 5,37 ($m/\text{H}-3$, $\text{H}-5$, $\text{H}-6$) [Zusatz von D_2O : 5,30 (d , $J = 4/\text{H}-5$); 5,37 ($s/\text{H}-3$); 5,39 (d , $J = 4/\text{H}-6$); 8,68 ($br/2\text{mal}-\text{NH}-$; D_2O austauschbar).

2,2-Dimethyl-3- β,β,β -trichloräthoxycarbonylamino-6-amino-penam (9). Eine Lösung von 78,2 g (0,163 Mol) 2,2-Dimethyl-3- β,β,β -trichloräthoxycarbonylamino-6-phenylacetamido-penam (**7b**) [2] in einem Gemisch aus 1,7 l abs. CH_2Cl_2 und 180 ml (2,28 Mol) abs. Pyridin wurde bei -20° mit 1,185 l einer 10-proz. Lösung von PCl_5 (0,57 Mol) in abs. CH_2Cl_2 versetzt und anschliessend 30 Min. bei -10° gerührt. Unter kräftigem Kühlen gab man bei -50° 850 ml kaltes, abs. CH_3OH zu und rührte 2 Std. bei -20° . Dann wurden 0,5 l H_2O zugegeben, das pH durch Zugabe von 2 N NaOH auf 3,3 gebracht und hierauf 30 Min. bei 0° sowie 1 Std. bei 20° gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung mit 3,5 l 1 M K_2HPO_4 vermischt, durch Zugabe von ca. 190 ml 50-proz. K_3PO_4 auf pH 7,0 gestellt und nach Sättigen mit NaCl und Phasentrennung mit weiterem CH_2Cl_2 extra-

³⁾ Unter technischer Assistenz von H. Dreier, P. Felber und A. Reut, denen auch hier bestens gedankt sei.

hiert. Die über Na_2SO_4 getrockneten, organischen Phasen wurden eingedampft und der erhaltene Rückstand (137 g) durch Aufnehmen in 140 ml Benzol und Versetzen mit 140 ml Hexan bei $+5^\circ$ während 17 Std. zur Kristallisation gebracht. Man erhielt 34,5 g (58,4% d. Th.) Verb. **9**. Nach Umkristallisation aus THF-Äther, Smp. $179\text{--}180^\circ$; Rf = 0,17 (DS., Toluol/Aceton 8:2); 0,43 (DS. Toluol/Aceton 6:4). IR. (CH_2Cl_2): 2,90 (—NH—), 5,59 (Laktam), 5,72 und 6,62 (Urethan). NMR. (DMSO-d): 1,40 ($s/\text{>C}(\text{CH}_3)_2$); 2,09 ($s/\text{H}_2\text{N}$ —); 4,48 ($d, J = 4/\text{H-5}$); 4,79/4,86 (AB, $J = 12/\text{—CH}_2\text{—}$); 5,28 ($d, J = 9/\text{H-3}$); 5,29 ($d, J = 4/\text{H-6}$); 8,59 ($d, J = 9/\text{—NH—CO—}$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$	Ber. C 33,12	H 3,89	N 11,59	S 8,84%
(362,66)	Gef. ,, 33,34	,, 3,93	,, 11,43	,, 8,74%

Schiffbase 10. 200 g Zink-Griess wurden in einer langen Säule während 5 Min. mit einer 0,1 M-Lösung von HgCl_2 in 0,1 N HCl aktiviert. Nach kurzem Waschen mit 0,1 N HCl gab man eine Lösung von 300 g $\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ in 500 ml 0,1 N HCl auf die Säule. Das rein-blaue, CrCl_2 -haltige Percolat wurde unter 99,99-proz. N_2 in einem 2,5 l Sulfierkolben gesammelt und dann bei 0° mit einer Lösung von 40 g (0,11 Mol) Verb. **9** in 1 l DMF versetzt. Dabei stieg die Temperatur kurz auf 20° . Man rührte 10 Min. bei 0° und goss auf ein Gemisch von 5 l Essigester und 5 l 10-proz. EDTA-Lösung (pH 8,7). Extraktion bei pH 8,0 nach Sättigen mit NaCl, Trocknen über Sikkon und Eindampfen gab 6,83 g Rückstand, der aus 40 ml THF/Äther 1:3 kristallisierte: 3,22 g (17% d. Th.) Verb. **10**. Nach Umkristallisation, Smp. $152\text{--}3^\circ$; Rf = 0,08 (DS. Toluol/Aceton 8:2); 0,19 (DS. Toluol/Aceton 6:4); 0,61 (DS. n-Butanol/HOAc/ H_2O 75:7,5:21); $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1, \text{CH}_3\text{CN}$). UV. (CH_3CN): 269 (105). IR. (Nujol): 3,67; 5,66; 6,08; 7,16; 7,75; 8,07; 8,28; 8,47; 8,56; 8,65; 8,80; 8,90; 9,24; 10,07; 10,13; 10,41; 10,89; 11,10; 12,45; 13,14; 14,41; 14,92.

NMR. (DMSO-d⁴): 1,36 ($s/\text{CH}_3\text{—}$); 1,40 ($s/\text{CH}_3\text{—}$); 5,04 ($d, J = 4,5/\text{—CH—C}^{\text{S}}_{\text{N}}$); 5,29 ($m, J = 4,5, 2,3$ und $1,2^5/\text{>CH—CO—}$); 8,04 ($d, J = 2,3/\text{—CH—N—}$); 8,67 ($br/\text{—NH—}$).

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$	Ber. C 49,39	H 5,92	N 16,46	S 18,84%
(170,23)	Gef. ,, 49,59	,, 6,03	,, 16,59	,, 19,00%

3-Isopropyl-4-thia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-7-on (8). – a) aus Verb. **7a**. Zu einer kalten Lösung von 300 mg (0,55 mMol) Bisurethan **7a** in einem Gemisch von 9 ml HOAc und 1 ml H_2O wurde 1,5 g Zinkstaub gegeben und anschliessend 30 Min. bei 22° gerührt. Man filtrierte, wusch den Rückstand mit HOAc/ H_2O 9:1 und lyophilisierte das Filtrat bei 0,01 Torr. Das in CH_2Cl_2 aufgenommene Lyophilat wurde mit NaHCO_3 -Lösung geschüttelt, bis das pH zwischen 8 und 9 blieb. Durch mehrmaliges Extrahieren der wässrigen Phase mit CH_2Cl_2 wurden aus dem Extrakt 40 mg (42% d. Th.) rohe, krist. Verb. **8** erhalten. Nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan, Smp. $151\text{--}55^\circ$, MS.⁶⁾: M^+ (172), gemäss DS. und NMR. identisch mit dem aus Verb. **9** hergestelltem Produkt **8** (s. unten).

b) aus Verb. **9**. Eine Lösung von 5 g (13,8 mMol) 2,2-Dimethyl-3- β, β, β -trichloräthoxy-carbonylamino-6-amino-penam (**9**) in 100 ml Aceton wurde mit 20 ml HOAc, 100 ml H_2O und 10 g Zinkstaub versetzt und unter N_2 2 Std. bei $+20^\circ$ gerührt. Die anfängliche Erwärmung wurde durch Kühlen kompensiert. Das durch Celite filtrierte Gemisch wurde im Vakuum vom Aceton befreit und bei pH 7,0 nach Sättigen mit NaCl erschöpfend mit Essigester extrahiert. Der durch Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen erhaltene Rückstand (2,74 g) wurde an 160 g Silicagel chromatographiert. Die mit Toluol/Aceton 9:1 eluierten Fraktionen gaben beim Umkristallisieren aus wenig THF 1,30 g (55% d. Th.) Verb. **8**, Smp. $156\text{--}7^\circ$; Rf = 0,17 (DS. Toluol/Aceton 8:2); 0,38 (DS. Toluol/Aceton 6:4); $[\alpha]_D^{20} = -130^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1, \text{CH}_3\text{CN}$). IR. (CH_2Cl_2): 2,92; 3,36; 5,64; 6,82; 7,20; 7,30; 7,48; 8,22; 8,74; 9,22; 10,55; 12,33; NMR. (DMSO-d⁴): 1,03 ($d, J = 6,5/\text{CH}_3\text{—}$); 1,08 ($d, J = 6,5/\text{CH}_3\text{—}$); 2,10 ($m, J = 7/\text{C—CH—C}^{\text{C}}$); 3,36 ($m/\text{—NH—}$); 4,15 ($dd, J = 7$ und $13/\text{>CH—C—C}^{\text{C}}$); 5,09 ($m, J = 6,9; 3,6$ und $1,4^5/\text{>CH—CO—}$); 5,38 ($d, J = 3,6/\text{>CH—S—}$); 8,28 ($br/\text{—NH—CO—}$).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$	Ber. C 48,81	H 7,02	N 16,26	S 18,62%
(172,25)	Gef. ,, 48,97	,, 7,10	,, 16,45	,, 18,48%

⁴⁾ Vgl. Tabelle.

⁵⁾ Kopplungskonstanten durch Doppelresonanz ermittelt.

⁶⁾ Massenspektrometer: Atlas Modell CH 4.

c) aus Verb. **10**. 507 mg (\approx 3 mMol) Schiffbase **10** und 1 g Zinkstaub wurden in einem Gemisch aus 10 ml Aceton, 2 ml HOAc und 5 ml H₂O aufgenommen und 1 Std. bei 22° gerührt. Man gab 1 M K₂HPO₄-Lösung enthaltend 5% EDTA zu und extrahierte mit Essigester. Trocknen des Auszugs über Sikkon und Eindampfen gab 495 mg (96% d. Th.) einheitliche, krist. Verb. **8**. Nach Umkristallisation aus THF/Äther 1:3, Smp. 157–8°, mit dem aus Verb. **9** hergestellten Produkt **8** gemäss Misch-Smp., DS. und IR.-Spektrum (Nujol und CH₂Cl₂) identisch.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 4. Mitt.: R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Heusler & R. B. Woodward, Helv. 55, 408 (1972).
 [2] K. Heusler, Helv. 55, 388 (1972).
 [3] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan & H. Vorbrüggen, J. Amer. chem. Soc. 88, 852 (1966).
 [4] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, Helv. 51, 1108 (1968).
 [5] R. Scartazzini & H. Bickel, Helv. 55, 423 (1972).

43. Neue β -Lactam-Antibiotika. Über die Darstellung von N-Acylderivaten der 7-Amino-ceph-3-em-4-carbonsäure.

Modifikationen von Antibiotica, 6. Mitteilung [1]

von R. Scartazzini und H. Bickel

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

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

(3. I. 72)

Summary. Oxydation of **2** with iodine followed by acylation leads to β -lactamdisulfides of type **3**. Compounds **3** can be transformed into alcohols **4** by reductive alkylation with ethylenoxide and zinc/acetic acid. Compounds **4** are used as starting materials for the synthesis of N-acylderivatives **12** of 7-amino-ceph-3-em-4-carboxylic acid (**D**).

Symmetrische β -Lactamdisulfide des Typs **3** sind vor einigen Jahren von R. B. Woodward & Mit.¹⁾ bei der Oxydation des synthetisch zugänglichen Acetonides **1**²⁾ erhalten worden. Neuerdings haben D. H. R. Barton & Mit. [3] sowohl **3a** als auch asymmetrische Amino- β -lactamdisulfide beschrieben. Die Disulfide sind für die Synthese antibakterieller Wirkstoffe deshalb interessant, weil sie eine elementare Grundstruktur **A** der β -Lactam-antibiotica, die als solche kaum existenzfähig sein dürfte, in geeignet geschützter Form enthalten.

¹⁾ Unpublizierte Arbeiten des WOODWARD Institutes, Basel.

²⁾ **1** ist aus seinem *t*-Butyloxycarbonylderivat [2] durch Abspaltung der BOC-Schutzgruppe erhältlich.

Wir danken Prof. R. B. Woodward bestens für die Mitteilung von Ergebnissen, die in seinem Institut in Basel erarbeitet worden sind.