

c) aus Verb. **10**. 507 mg (≈ 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.

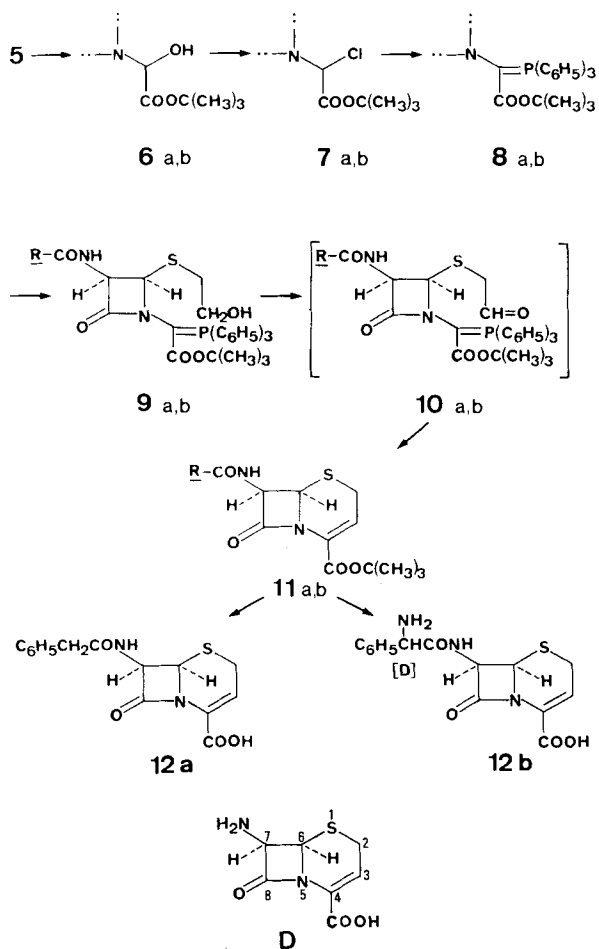
¹⁾ Unpublizierte Arbeiten des WOODWARD Institutes, Basel.

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.

($C_{18}H_{25}N_3O_5S$), Smp.: 131° , deren IR-, NMR- und massenspektroskopische Daten mit den angegebenen Strukturen gut übereinstimmen (Ausbeute ca. 70%). Mit Chlorameisensäuretrichloräthylester/Pyridin erhält man daraus die Kohlensäureester **5a** ($C_{16}H_{17}Cl_3N_2O_5S$), Smp.: 100° , und **5b** ($C_{21}H_{26}Cl_3N_3O_7S$).

Diese können analog zu bereits beschriebenen Beispielen [4] ohne Reindarstellung der Zwischenprodukte in einer 5stufigen Synthese wie folgt in die kristallinen *t*-Butylester **11a** und **11b** umgewandelt werden. Anlagerung von Glyoxylsäure-*t*-butylester an **5a** und **5b** ergibt die rohen Hydroxy-ester **6a** und **6b**. Mit Thionylchlorid/Pyridin erhält man daraus die amorphen Chlor-ester **7a** und **7b**, die mit Triphenylphosphin/Pyridin zu den chromatographisch einheitlichen Phosphoran-estern **8a** und **8b** umgesetzt werden. Nach Entfernung der Hydroxylschutzgruppen mit Zink/Essigsäure gewinnt man die rohen Hydroxy-phosphorane **9a** und **9b**, die bei der anschliessenden Oxydation mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 über die nicht fassbaren Aldehyde **10a** und **10b** direkt zu den Estern **11a** ($C_{19}H_{22}N_2O_4S$), Smp.: 150° und **11b** ($C_{24}H_{31}N_3O_6S$), Smp.: 160° , cyclisieren (Ausbeute bez. auf **5a** und **5b** ca.



10–15%). Die UV-, IR-, NMR- und massenspektroskopischen Daten ermöglichen eine eindeutige Strukturzuordnung; charakteristisch sind (am Beispiel von **11a**) u. a. die folgenden: UV. (C_2H_5OH): λ_{max} bei 255 nm ($\epsilon = 5850$); IR. (CH_2Cl_2): 5,58 μ (β -Lactam) und NMR. ($CDCl_3$, 100 MHz): H-6 4,87 ($d/J = 5$), H-7 5,85 ($dd/J = 9$ und 5); H-3 6,36 ($dd/J = 6$ und 3).

Zur Gewinnung antibiotisch aktiver Verbindungen muss die Esterfunktion verseift werden. Aus **11a** erhält man dabei mit Trifluoressigsäure die 7-Phenylacetamidocceph-3-em-4-carbonsäure **12a** ($C_{15}H_{14}N_2O_4S$), Smp. 185°. Bei **11b** wird mit Trifluoressigsäure zusätzlich die BOC-Aminoschutzgruppe an der D-Phenylglycylseitenkette abgespalten. Die dabei entstehende 7-(D- α -Phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure **12b** ($C_{15}H_{15}N_3O_4S$), Smp. 178°, kann als kristallines Zwitterion isoliert werden.

Die Verbindungen **12a** und **12b** können als N-Acylderivate der 7-Amino-ceph-3-em-4-carbonsäure **D**, welche die einfachste Strukturvariante der 7-Aminocephalosporansäure repräsentiert, aufgefasst werden. Über die Darstellung dieser Verbindung selbst werden wir in einer folgenden Mitteilung berichten.

Wir danken Herrn Dr. K. Heusler, CIBA-GEIGY AG, Basel, für sein Interesse an dieser Arbeit und für anregende Diskussionsbeiträge.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block gemessen 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 MHz) (δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan; *s* = Singlett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *dd* = doppeltes Dublett, *m* = Multipllett, *b* = breit, unstrukturiert. AB = AB-System, *J* = Kopplungskonstante in Hz); Massenspektren mit Varian CH-7 (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 gemacht wurden. 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.

Disulfid 3a. Eine Lösung von 9,25 g (0,054 Mol) 3-Isopropyl-4-thia-2,6-diazabicyclo [3.2.0]-heptan-7-on (**2**) in 185 ml 50proz. wässriger Essigsäure wurde innerhalb 5 Min. mit 400 ml einer 0,2*N* äthanolischen Jodlösung versetzt und unter N_2 1 Std. bei RT. gerührt. Eindampfen im Vakuum und Trocknen während 2 Std. bei 0,01 Torr., ergab einen bräunlichen, pulverförmigen Rückstand, welcher die rohe Verbindung **C** enthielt. Diese wurde in 350 ml Acetonitril suspendiert und bei 0° mit 25,4 ml (0,31 Mol) Pyridin und 25,4 ml (0,19 Mol) Phenylacetylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 15 Min. im Eisbad und 1 Std. bei RT. gerührt, im Vakuum eingengt und nach Zugabe von 100 ml Dioxan/Wasser 1:1 weitere 15 Min. bei RT. gerührt. Eindampfen auf ca. die Hälfte des ursprünglichen Volumens und normale Aufarbeitung mit Essigester ergab 40,8 g dunkelbraunen, öligen Rückstand. Chromatographie an 800 g Kieselgel und Kristallisation aus Methanol/Äther lieferte 6,98 g (ca. 55%) der Disulfidverbindung **3a**, in mikrokristalliner Form. Smp. 161–163°. $[\alpha]_D^{20} = -49 \pm 1^\circ$ ($c = 0,486$ in MeOH). IR. (Nujol): 3,00 (NH); 5,60 (Lactam); 5,98 (Amid I); 6,49 (Amid II). NMR. ($DMSO-d_6$): 3,51 (*s*/ $C_6H_5CH_2CO$); 4,83 (*d*, $J = 4,5/CHS$); 5,11 (*dd*, $J = 8,5$ und 4,5/NCHCO); 7,25 (*s*/5 arom. H); 8,86 (*m*/CONH und Lactam NH).

$C_{22}H_{22}N_4O_4S_2$	Ber. C 56,15	H 4,71	N 11,91	S 13,63%	MG. 470,58
(470,58)	Gef. „ 55,63	„ 4,76	„ 11,96	„ 13,56%	„ 477 (vaporometrisch)

Disulfid 3b. Eine auf -10° gekühlte Lösung von 16,1 g (0,061 Mol) *t*-Butyloxycarbonyl-D- α -phenylglycin in 170 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 8,95 ml (0,064 Mol) Triäthylamin und 8,40 ml (0,064 Mol) Chlorameisensäure-isobutylester versetzt und unter N_2 30 Min. bei -10° reagieren gelassen. Dieses Gemisch wurde anschliessend mit einer Lösung von rohem, aus 10,0 g (0,058 Mol) 3-Isopropyl-4-thia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-7-on hergestellten Aminodisulfid **C** in 200 ml Tetrahydrofuran/Wasser 1:1 und 8,4 ml Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wurde 1 Std. im Eisbad und 1 Std. bei RT. gerührt, im Vakuum eingengt und mit Essigester normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes (24,2 g) an 500 g Kieselgel und Elution mit Essigester lieferte 11,73 g ($\sim 57,5\%$) der dünn-schichtchromatographisch einheitlichen, amorphen Verbindung **3b**. Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Methylenchlorid/Äther umgefällte und aus Dioxan lyophilisierte Probe, $R_f \sim 0,33$ (Essigester). $[\alpha]_D^{20} = +145^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,930$). IR. (CH_2Cl_2): 2,90 (NH); 5,62 (Lactam); 5,82 *sh*; 5,90 (Urethan, Amid I); 6,61 *sh*; 6,68 (Amid II).

NMR. ($CDCl_3$): 1,39 (*s*/ $C(CH_3)_3$); 4,72 (*d*, $J = 4,5/NCHS$); 5,27 (*m*/ $NCHCO$ und C_6H_5CHCO); 5,95 (*bd*, $J = 8/CONH$); 7,32 (*m*/10 arom. H); 7,64 (*d*, $J = 7/OCONH$); 8,09 (Lactam NH).

$C_{32}H_{40}N_6O_5S_2$ (700,85) Ber. N 11,99 S 9,15% Gef. N 12,00 S 9,31%

Alkohol 4a. Eine Lösung von 5,0 g Disulfid **3a** und ca. 50,0 g Äthylenoxid in 200 ml 90proz. wässriger Essigsäure wurde mit 50,0 g Zinkstaub 15 Min. bei ca. 5° und 30 Min. bei RT. stark gerührt. Der Zinkstaub wurde abfiltriert, mit Aceton nachgewaschen und das Filtrat eingedampft. Normale Aufarbeitung des Rückstandes mit Essigester ergab 7,90 g Rohprodukt, welches an 250 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Essigester/Aceton 9:1 wurden 4,03 g ($\sim 68\%$) des dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Alkohols **4a** eluiert, welcher aus Aceton/Äther kristallisierte. Smp. 141–142°. $[\alpha]_D^{20} = +44^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,571$; C_6H_5OH). IR. (Nujol): 3,01 (NH/OH); 5,68 (Lactam); 6,01 (Amid I); 6,52 (Amid II). NMR. (Aceton- d_6): 2,61 (*t*, $J = 6/SCH_2$); 3,65 (*m*/ CH_2OH); 3,67 (*s*/ $C_6H_5CH_2CO$); 4,02 (*b*/OH); 5,08 (*d*, $J = 4,5/NCHS$); 5,42 (*dd*, $J = 9$ und $4,5/NCHCO$); 7,37 (*m*/5 arom. H); 7,70–8,10 (*bm*/CONH und Lactam NH). MS. 280 (M^+).

$C_{13}H_{16}N_2O_3S$ Ber. C 55,70 H 5,75 N 9,99 S 11,44%
(280,35) Gef. „ 55,65 „ 5,80 „ 10,02 „ 11,36%

Alkohol 4b. Auf analoge Weise erhielt man aus 10,0 g Disulfid **3b** nach Chromatographie und Kristallisation aus Aceton/Äther 8,84 g ($\sim 78\%$) Alkohol **4b**. Smp 130–131°. $[\alpha]_D^{20} = -64^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,622$; C_6H_5OH). IR. (CH_2Cl_2): 2,90; 3,00 (OH/NH); 5,61 (Lactam); 5,83; 5,91 (Urethan; Amid I); 6,68 (Amid II). NMR. (Aceton- d_6): 1,37 (*s*/ $C(CH_3)_3$); 2,36 (*t*, $J = 6/SCH_2$); 3,46 (*m*/ CH_2OH); 3,92 (*b*/OH); 5,00 (*d*, $J = 4,5/NCHS$); 5,40 (*m*/ $NCHCO$ und C_6H_5CH); 6,45 (*b*/CONH); 7,22–7,60 (*m*/5 arom. H); 7,77 (*b*/CONH); 8,13 (*b*/CONH). MS. 395 (M^+).

$C_{18}H_{25}N_3O_5S$ (395,46) Ber. C 54,67 H 6,37 N 10,63% Gef. C 54,70 H 6,33 N 10,84%

Kohlensäureester 5a. Eine Lösung von 3,27 g ($\sim 0,012$ Mol) Alkohol **4a** und 7,20 g (0,034 Mol) Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester in 80 ml Tetrahydrofuran wurde bei 0° innerhalb 10 Min. mit einer Lösung von 5,36 g (0,068 Mol) Pyridin in 25 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter N_2 15 Min. im Eisbad, 1,5 Std. bei RT. gerührt und anschliessend mit Methylenchlorid normal aufgearbeitet. Chromatographie des öligen Rohproduktes (9,70 g) an 300 g Kieselgel und Kristallisation aus Äther ergab 4,15 g ($\sim 78\%$) Kohlensäureester **5a** als farblose Nadeln, Smp. 99–101°. $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,518$). IR. (CH_2Cl_2): 2,88 (NH); 5,58 (Lactam); 5,64 (Carbonat); 5,92 (Amid I); 6,62 (Amid II). NMR. ($CDCl_3$): 2,67 (*t*, $J = 6/SCH_2$); 3,61 (*s*/ $C_6H_5CH_2CO$); 4,22 (*m*/ CH_2O); 4,73 (*s*/ OCH_2CCl_3); 4,91 (*d*, $J = 4,5/NCHS$); 5,45 (*dd*, $J = 9$ und $4,5/NCHCO$); 6,52 (*d*, $J = 9/CONH$); 6,64 (*bs*/Lactam NH); 7,29 (*s*/5 arom. H). MS. 454 (M^+) für 3 ^{35}Cl .

$C_{18}H_{17}Cl_3N_3O_5S$ Ber. C 42,17 H 3,76 Cl 23,34 N 6,15 S 7,03%
(455,75) Gef. „ 42,61 „ 3,89 „ 22,84 „ 6,09 „ 7,14%

Kohlensäureester 5b. Auf analoge Weise erhielt man aus 8,84 g Alkohol **4b** 8,52 g ($\sim 67\%$) dünn-schichtchromatographisch einheitlichen Kohlensäureester **5b** in amorpher Form. $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,534$). IR. (CH_2Cl_2): 2,89 (NH); 5,58 (Lactam); 5,66 (Carbonat); 5,82; 5,89 (Urethan; Amid I); 6,71 (Amid II). NMR. ($CDCl_3$): 1,35 (*s*/ $C(CH_3)_3$); 2,43 (*t*, $J = 7/SCH_2$); 4,06 (*m*/ CH_2O); 4,71 (*s*/ OCH_2CCl_3); 4,87 (*d*, $J = 4,5/NCHS$); 5,21 (*bd*, $J = 7/C_6H_5CHCO$); 5,47 (*dd*,

$J = 9$ und $4,5/\text{NCHCO}$); $5,77$ (*bd*, $J = 7/\text{OCONH}$); $6,75$ (*bs*, Lactam NH); $7,30$ ($m/5$ arom. H und CONH); MS.: Molekel-Pik bei 569 nicht sichtbar, $m/e = 526$ (3^{85}Cl): $M^+ - \text{HNCO}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$	Ber. C 44,18	H 4,59	N 7,36	Cl 18,63	S 5,62%
(570,88)	Gef. ,, 43,73	,, 4,70	,, 7,41	,, 18,77	,, 5,99%

Hydroxy-amid 6a. Eine Lösung von 4,00 g (8,78 mMol) Kohlsäureester **5a** und 12,0 g ($\sim 0,081$ Mol) Glyoxylsäure-*t*-butylester in 200 ml Benzol wurde unter N_2 in einer mit einem Wasserabscheider versehenen Apparatur während 15 Std. am Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Benzollösung fünfmal mit je 50 ml dest. Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 7,90 g der rohen Verbindung **6a** als gelblichen Schaum, Rf $\sim 0,26$ (Toluol/Essigester 1:1).

Chlor-ester 7a. Eine Lösung von 7,90 g rohem Hydroxy-amid **6a** und 2,13 ml Pyridin in 80 ml Dioxan/Tetrahydrofuran 1:1 wurde unter N_2 bei -10° mit einer Lösung von 1,88 ml Thionylchlorid in 15 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt. Das Gemisch wurde 30 Min. bei -10° und 1 Std. bei RT. gerührt, über Celite filtriert und das Filtrat nach Zugabe von 150 ml im Vakuum eingedampft. Der ölige, dunkelrote Rückstand enthielt den rohen Chlor-ester **7a**, Rf $\sim 0,56$ (Toluol/Essigester 1:1), welcher direkt weiter umgesetzt wurde.

Phosphoran-carbonat 8a. Eine Lösung des rohen Chlor-esters **7a** in 80 ml Dioxan/Tetrahydrofuran 1:1 wurde mit 4,60 g Triphenylphosphin und 0,71 ml Pyridin unter N_2 während 8 Std. bei 50° gerührt. Eindampfen des Gemisches und Filtration über 50 g Kieselgel ergab 4,22 g eines Gemisches von Phosphorancarbonat **8a** und Triphenylphosphinoxid. Durch präparative Schichtchromatographie (System Toluol/Aceton 6:4) liess sich das Triphenylphosphinoxid abtrennen und man erhielt 1,59 g ($\sim 22\%$ bezogen auf **5a**) dünnschichtchromatographisch einheitlichen Phosphoran-carbonat **8a** als gelblichen Schaum, Rf $\sim 0,30$ (Toluol-Aceton 6:4). IR. (CH_2Cl_2): 2,99 (NH); 5,65 *sh*; 5,68 (Lactam; Carbonat); 5,92; 6,13 (Ester; Amid I); 6,70 (Amid II).

Hydroxyphosphoran 9a. Eine Lösung von 1,59 g Phosphoran-carbonat **8a** in 50 ml 90proz. wässriger Essigsäure wurde mit 15 g Zinkstaub 30 Min. bei ca. $5-10^\circ$ und 1 Std. bei RT. gerührt. Der Zinkstaub wurde abfiltriert, mit Aceton nachgewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Normale Aufarbeitung des Rückstandes mit Essigester ergab 1,22 g rohes Phosphoran-carbinol **9a**, Rf $\sim 0,18$ (Toluol/Aceton 6:4).

7 β -Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-*t*-butylester (11a). Eine Lösung von 1,22 g rohem Hydroxyphosphoran **9a** in 20 ml Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid 1:1 wurde unter N_2 12 Std. bei RT. und 2 Std. bei 50° stehen gelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum auf ca. die Hälfte eingeeengt, und die verbleibende Lösung mit Toluol normal aufgearbeitet. Chromatographie des öligen Rückstandes (2,05 g) an 45 g Kieselgel ergab 0,356 g (ca. 52% bezogen auf **8a**) dünnschichtchromatographisch einheitlichen 7 β -Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-*t*-butylester (**11a**), welcher aus Äther kristallisiert wurde. Nach zweimaliger Umkristallisation farblose Plättchen vom Smp. $149-151^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +87^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,450$). UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 255 (5850). IR. (CH_2Cl_2): 2,96 (NH); 5,58 (Lactam); 5,80 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,09 (C=C); 6,22; 6,64 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,47 (*s*/ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,40 (*m*/ SCH_2); 3,60 (*s*/ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CO}$); 4,87 (*d*, $J = 5/\text{H-6}$); 5,85 (*dd*, $J = 9$ und $5/\text{H-7}$); 6,36 (*dd*, $J = 6$ und $3/\text{H-3}$); 6,56 (*d*, $J = 9/\text{CONH}$); 7,27 (*s*, 5 arom. H). MS. 374 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	Ber. C 60,94	H 5,92	N 7,48	S 8,56%
(374,46)	Gef. ,, 60,95	,, 5,97	,, 7,41	,, 8,74%

7 β -(*N-t*-Butyloxy-carbonyl-*D*- α -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-*t*-butylester 11b. Nach dem gleichen Verfahren, wie es vorstehend für die Verbindungen **5a** bis **11a** beschrieben wurde, erhielt man, ausgehend von 9,58 g Kohlsäureester **5b**, 4,29 g ($\sim 27\%$) dünnschichtchromatographisch einheitliches Phosphoran-carbonat **8b**. Reduktion mit Zink und Cyclisierung in Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid lieferte 4,04 g der rohen Verbindung **11b**. Chromatographie und Kristallisation aus Äther/Pentan ergab 1,05 g ($\sim 13\%$ bezogen auf **5b**) 7 β -(*N-t*-Butyloxy-carbonyl-*D*- α -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-*t*-butylester (**11b**). Smp. $159-161^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +29^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,521$). UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 255 (5400). IR. (CH_2Cl_2): 2,89 (NH); 5,57 (Lactam); 5,79 (Ester); 5,88 (Urethan); 6,08 (Amid I); 6,22 (C=C); 6,70 (Amid II). NMR. (CDCl_3): 1,37 und 1,46 (*s*/ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,35 (*m*/ SCH_2); 4,84 (*d*, $J = 4,5/\text{H-6}$); 5,18 (*d*, $J = 6,5/\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCO}$);

5,64 (*d*, $J = 6,5/C_6H_5CH$); 5,82 (*dd*, $J = 9$ und $4,5/H-7$); 6,34 (*dd*, $J = 4,5$ und $3/H-3$); 6,70
 $\begin{array}{c} \text{OCNH} \\ | \\ \text{---} \end{array}$
(*d*, $J = 9/CONH$); 7,31 (*s*/5 arom. H). MS. 489 (M^+).

$C_{24}H_{31}N_3O_6S$ (489,59) Ber. C 58,88 H 6,38 N 8,58% Gef. C 58,65 H 6,10 N 8,44%

7 β -Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**12a**)³⁾. 0,240 g 7 β -Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-*t*-butylester (**11a**) wurden in 5 ml Trifluoressigsäure gelöst und 15 Min. bei RT. stehengelassen. Nach Zugabe von 20 ml Chloroform/Toluol 1:1 wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 20 g Kieselgel, welches durch Zugabe von 5% Wasser deaktiviert worden war, chromatographiert. Mit Methylenchlorid und Methylenchlorid/Aceton wurden 0,138 g der dünnstschichtchromatographisch einheitlichen Säure **12a** eluiert, welche aus Aceton/Äther kristallisierte. Nach einmaliger Umkristallisation, farblose Nadeln vom Smp. 185–186°. $[\alpha]_D^{20} = +168^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,971$ in Dioxan). UV. (C_2H_5OH): 251 (5350). IR. (Nujol): 2,82; 2,99 (OH; NH); 5,63 (Lactam); 5,79 (COOH); 6,01 (Amid I); 6,10 (C=C); 6,48 (Amid II). NMR. (DMSO- d_6): 3,39 und 3,57 (AB von ABX, $J = 19$ und 6 und $3/SCH_2$); 3,62 (*s*/ CH_2CO); 4,92 (*d*, $J = 5/H-6$); 5,80 (*dd*, $J = 9$ und $5/H-7$); 5,96 (*bs*/COOH); 6,51 (*dd*, $J = 6$ und $3/H-3$); 7,28 (*s*/5 arom. H); 8,14 (*d*, $J = 9/NHCO$). $pK^*(MCS) = 5,29; 5,33$ (in 80proz. wässrigem Methylcellosolve bestimmt). MS. 318 (M^+). Die Substanz ist hygroskopisch.

$C_{15}H_{14}N_2O_4S$ Ber. C 56,59 H 4,43 N 8,80 S 10,07%
(318,36) Gef. „ 55,98 „ 4,49 „ 8,76 „ 10,04%

7 β -(*D*- α -Phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure (**12b**)³⁾. 0,635 g 7 β -(*N*-*t*-Butyloxy-carbonyl-*D*- α -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-*t*-butylester (**11b**) wurde in 30 ml Trifluoressigsäure 30 Min. bei RT. stehengelassen. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit 100 ml Toluol/Chloroform 1:1 versetzt, eingedampft und bei 0,01 Torr getrocknet. Digerieren mit Äther und Filtration ergab 0,546 g des Ammonium-trifluoracetats als amorphes Pulver. Dieses wurde in 20 ml 90proz. wässrigem Methanol bei 0° gelöst, und der pH-Wert durch tropfenweise Zugabe einer 10proz. methanolischen Triäthylaminlösung auf 4,5 eingestellt. Nach Zugabe von Äther bis zur beginnenden Trübung und Stehenlassen bei 0° bildete sich ein kristalliner Niederschlag, welcher abfiltriert, mit Methylenchlorid und Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Man erhielt 0,337 g ($\sim 78\%$) der stark hygroskopischen 7 β -(*D*- α -Phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure (**12b**), Smp. 178–179,5° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,864$ in 0,1 n $NaHCO_3$). UV. (H_2O): 253 (5220). IR. (Nujol): 2,83 *sh*; 3,10; 3,25 (NH; NH_3^{\oplus}); 5,59 (Lactam); 5,90 (Amid I, COO^{\ominus}); 6,10 *sh* (C=C); 6,38 (Amid II). NMR. ($CF_3COOH + (CH_3)_3COH$). 3,59 (*m*/ CH_2S); 5,17 (*d*, $J = 4,5/H-6$); 5,57 (*d*, $J = 7/NCHCO$); 5,94 (*dd*, $J = 8,5$ und $4,5/H-7$); 6,97 (*dd*, $J = 6$ und $3/H-3$); 7,58 (*s*/5 arom. H); 7,78 (*m*/ $NHCO$ und NH_3^{\oplus}).

$C_{15}H_{15}N_3O_4S \cdot H_2O$ Ber. C 51,27 H 4,87 N 11,96 S 9,13%
(351,39) Gef. „ 50,83 „ 4,55 „ 11,64 „ 9,21%

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] 5. Mitteilung: B. Fechtig, H. Bichel & K. Heusler, *Helv.* 55, 417 (1972).
- [2] R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Rangathan & H. Vorbrüggen, *J. amer. chem. Soc.* 88, 852 (1966).
- [3] D. H. R. Barton, P. G. Sammes, M. N. Taylor, C. M. Cooper, G. Hewitt, B. E. Looker & W. G. E. Underwood, *Chem. Commun.* 1971, 1137.
- [4] R. Scartazzini, H. Peter, H. Bichel, K. Heusler & R. B. Woodward, *Helv.* 55, 408 (1972).

³⁾ Wir danken Dr. H. Peter aus unseren Laboratorien für ergänzende Daten.