

- [10] *W. Kalk*, Diplomarbeit Universität Marburg 1967.  
 [11] *H. Balli*, *Textilveredlung* 4, 37 (1969).  
 [12] *H. Balli & F. Kersting*, *Liebigs Ann. Chem.* 663, 96 (1963).  
 [13] *M. Regitz*, *Angew. Chem.* 79, 786 (1967).  
 [14] *R. G. Pearson*, "Hard and soft acids and bases", Dowden, Hutchinson & Ross, Inc., Stroudsburg 1973.

## 209. Neue $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Über Derivate der 3-Hydroxy-7-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure

Modifikationen von Antibiotika, 10. Mitteilung [1]

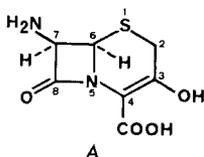
von **Riccardo Scartazzini** und **Hans Bickel**

Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel

(8. VII. 74)

*Summary.* 3-Hydroxy-ceph-3-em-esters **5 a–c**, versatile intermediates for the preparation of new  $\beta$ -lactam antibiotics, were obtained by ozonolysis of the corresponding 3-methylidene-esters **3 a–c**. Reduction and elimination gave the 3-unsubstituted ester **13**; derivatives **16 a–c** and **20–22** resulted from O-alkylation. The 3-methoxy-esters **16 a–c** were converted into the corresponding acids **23 a–d**. Several other transformations of the  $\beta$ -ketoester system are described.

Im folgenden berichten wir über neuartige Cephalosporine, die sich formal von der bis anhin unbekanntem 7-Amino-3-hydroxy-ceph-3-em-4-carbonsäure **A** ableiten\*).



Zu deren Darstellung verwendeten wir als Ausgangsmaterial 3-Methylidenecephamverbindungen des Typs **2** (vgl. *Schema 1*). Solche sind vor kurzem von japanischen und amerikanischen [2] Autoren beschrieben worden. **2a** (Smp. 162–163°) und **2c** (Smp. 190°) erhielten wir in mässiger Ausbeute unter Berücksichtigung der Angaben von *Ochiai et al.* aus den entsprechenden 7-N-Acyl-aminocephalosporansäuren **1a** und **1c** durch Reduktion mit Chrom(II)-acetat in Dimethylsulfoxid<sup>1)</sup>. Etwas bessere Ausbeuten (39%) liessen sich bei der Darstellung von **2b** (Smp. 185–188°) erreichen. In diesem Falle wurde das Äthanolaminsalz der 7-Phenoxyacetamidocephalosporansäure **1b** in Phosphatpuffer (pH 6,5) mit Aluminium-amalgam reduziert<sup>2)</sup>. Die 3-Methylidencephamsäuren **2** wurden mit Diphenyldiazomethan in die entsprechenden Benzhydrylester **3a** (Smp. 151–153°), **3b** und **3c** (Smp. 156–158°)

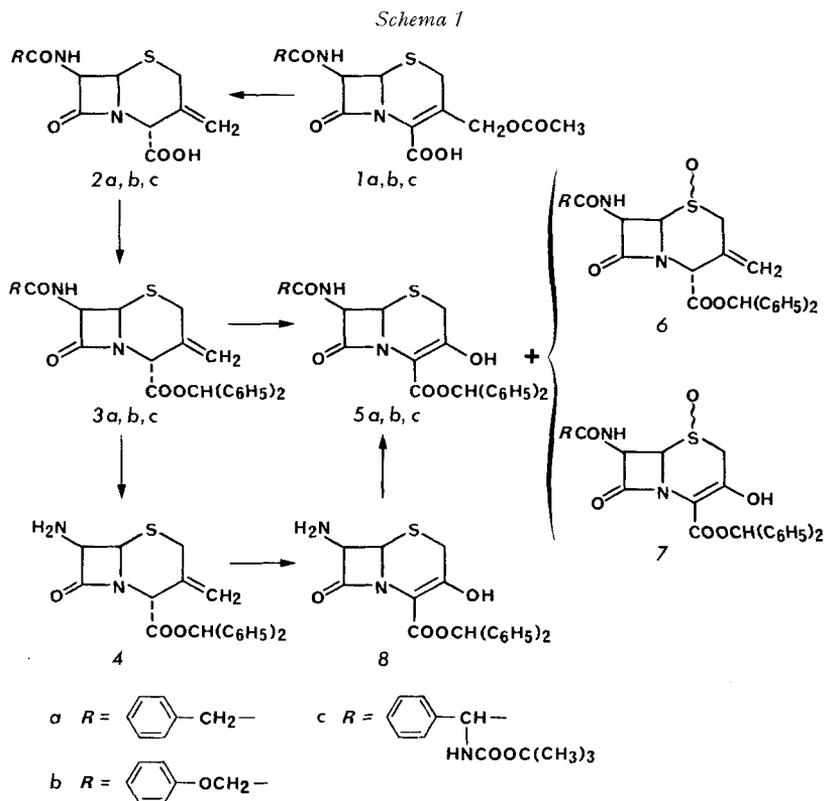
\*) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind von *R. R. Chauvette & P. A. Pennington*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 4986 (1974), ähnliche Verbindungen beschrieben worden (vgl. dazu auch [9]).

1) Die Strukturen dieser wie auch sämtlicher nachfolgend beschriebenen Verbindungen ergeben sich zweifelsfrei aus den mikroanalytischen und spektroskopischen Daten (vgl. exper. Teil).

2) Wir danken Herrn Dr. *B. Fehrig* aus unseren Laboratorien für die Arbeitsvorschrift.

umgewandelt. **3a** konnte nach dem  $\text{PCl}_5$ -Verfahren [3] unter Abspaltung der Phenylacetylseitenkette in guter Ausbeute in das Amin **4** übergeführt werden, das man als toluolsulfonsaures Salz kristallin (Smp. 153–155°) fasste.

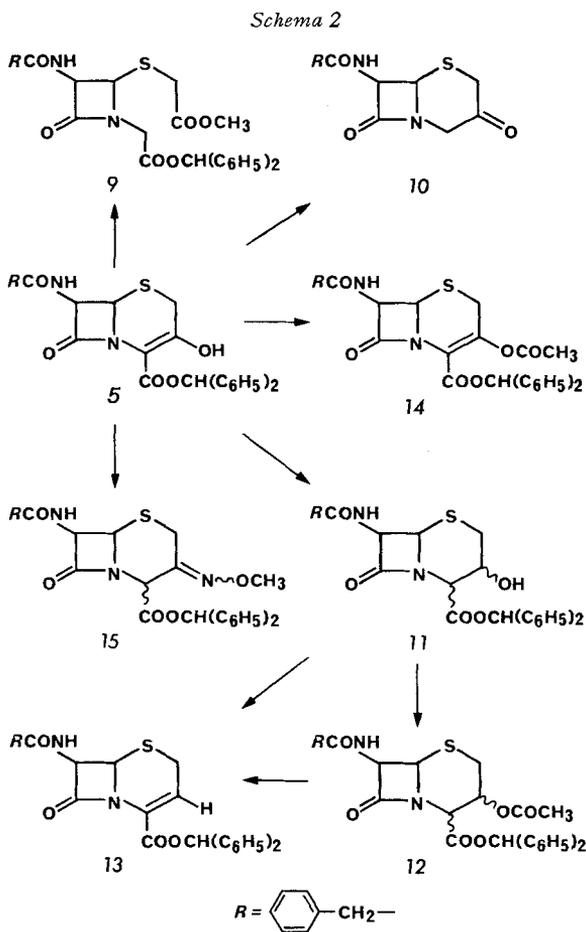
Die Überführung der 3-Methylidencephamverbindungen (**3a-c**, **4**) in die gewünschten 3-Ketocepham- resp. 3-Hydroxy-cephem-derivate erfolgte durch Ozonolyse. **3a** und **3c** wurden bei  $-70^\circ$  in Methylenchlorid einem *ca.* 1,5 Äquivalente Ozon enthaltenden Sauerstoffstrom ausgesetzt. Nach Reduktion der gebildeten Ozonide mit Dimethylsulfid und Chromatographie an Silicagel erhielt man **5a** und **5c** in reiner, jedoch amorpher Form in 40–50% Ausbeute. Aufgrund der UV-, IR- und NMR.-Daten liegen sie in der angegebenen (Schema 1) Enolform vor. Die Verbindungen weisen in den meisten DC.-Systemen charakteristisch längliche Flecken auf, die dank der intensiv violettrotten Färbung mit Ferrichlorid gut kenntlich gemacht werden können. Als Nebenprodukte traten bei der Ozonolyse stärker polare Verbindungen auf, denen vermutlich Strukturen des Typs **6** und **7** zukommen<sup>3)</sup>. Da die Ester des Typs **5** verhältnismässig instabile und schlecht zu reinigende Verbindungen darstellen, wurden sie häufig in rohem Zustand für weitere Umwandlungen einge-



<sup>3)</sup> Auf das Vorliegen von Verbindungen des Typs **6** und **7** kann indirekt aus Folgeprodukten geschlossen werden, die man bei der Weiterverarbeitung ungereinigter Ozonisierungsprodukte erhielt (vgl. exper. Teil).

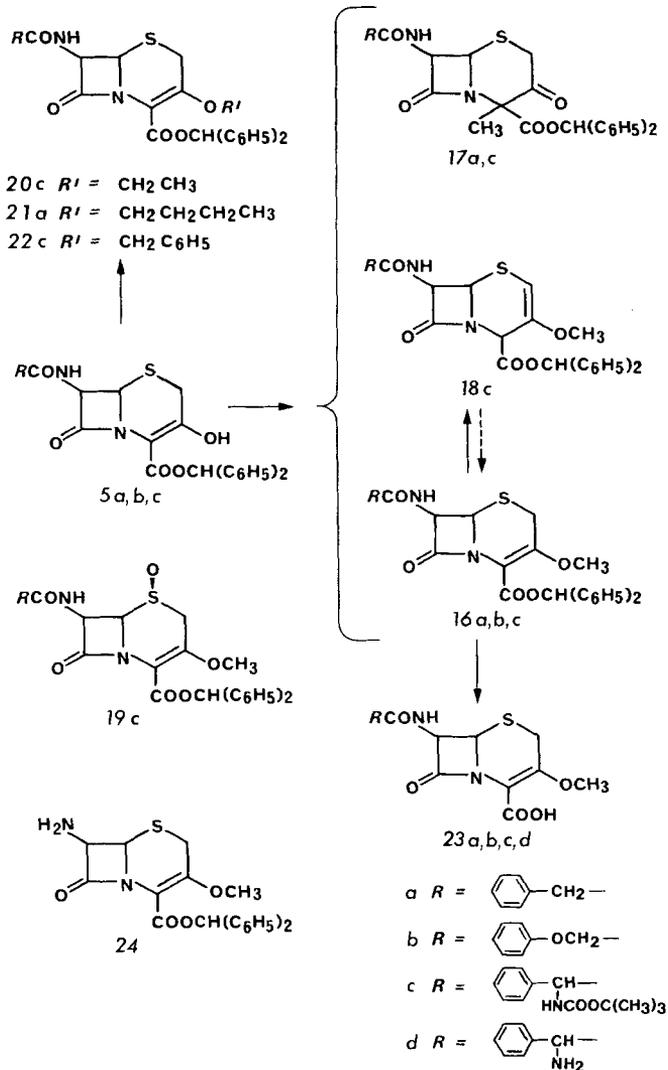
setzt, so z.B. auch die Verbindung **5b**, die analog **5a** und **5c** erhalten wurde. Die Ozonolyse des polaren Tosylatsalzes von **4** erfolgte bei  $-65^\circ$  in Methanol und lieferte in guter Ausbeute das kristalline *p*-toluolsulfonsaure Salz (Smp.  $143\text{--}145^\circ$ ) des 7-Amino-3-hydroxy-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydylesters **8**, dessen Struktur durch Überführung in **5a** bestätigt wurde (Phenylacetylierung des *in situ* hergestellten O-Trimethylsilyläthers).

Eine Übersicht über die chemischen Eigenschaften der 3-Hydroxycephemester geben *Schemata 2* und *3*. Wie bereits erwähnt, handelt es sich um instabile Verbindungen. Dies wird gut durch die  $\beta$ -Ketoesterspaltung von **5a** illustriert, die bereits bei Raumtemperatur mit Ammoniumacetat in Methanol relativ rasch erfolgte und in ca. 50% Ausbeute den kristallinen Diester **9** (Smp.  $168\text{--}170^\circ$ ) lieferte (*Schema 2*). Die Abspaltung des Benzhydylesters mit Trifluoressigsäure/Anisol führte erwartungsgemäss unter Decarboxylierung zum Keton **10** (Smp.  $169\text{--}172^\circ$ ). **5a** liess sich ferner mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol/ $\text{H}_2\text{O}$  zum Alkohol **11** reduzieren, der nach chromatographischer Reinigung in kristalliner Form (Smp.  $157\text{--}160^\circ$ ) gefasst wurde (32% d.



Th.). **11** lieferte mit Acetanhydrid/Pyridin die 3-Acetoxycephamverbindung **12** (Smp. 163–165°), die bei der Behandlung mit Triäthylamin in Methylenchlorid bei 0°, unter Abspaltung von Essigsäure, **13** (Smp. 160–162°) ergab. Bei **13** handelt es sich um den Benzhydrester der 7-Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure, über deren verhältnismässig aufwendige Synthese aus Penicillinen wir vor kurzem berichtet haben [4]<sup>4)</sup>. **13** konnte auch direkt aus **11** erhalten werden, falls man es mit Mesylchlorid/Pyridin umsetzte.

Schema 3



<sup>4)</sup> Über eine weitere Darstellungsmethode dieser Verbindung berichten wir in Kürze in [5].

Die 3-Enol- resp. 3-Ketofunktion der Verbindungen **5** kann im weiteren durch Acylierung resp. Oximierung nachgewiesen werden. **5a** lieferte beispielsweise mit Acetanhydrid/Pyridin das Enolacetat **14** (Smp. 158–161°) und mit Methoxyaminhydrochlorid/Pyridin ein Gemisch isomerer (*syn/anti*) Oxime **15**.

Im Hinblick auf ihre mögliche chemotherapeutische Verwendbarkeit interessierten uns besonders die O-Alkylderivate der Verbindungen **5** (*Schema 3*). Von der Anwesenheit einer Alkoxygruppe in 3-Stellung des  $\Delta^3$ -Cephemsystems erwarteten wir eine Stabilisierung des  $\beta$ -Lactamsystems gegenüber hydrolytischen Agenzien und damit allenfalls eine Verbesserung der pharmakokinetischen (Resorption, Blutspiegeldauer) Eigenschaften der Verbindungen.

Die Hydroxycephemester **5** reagierten in Methanol rasch mit Diazomethan. Die gewünschten 3-Methoxy- $\Delta^3$ -cephemverbindungen **16a**, **16b** (Smp. 119–120°) und **16c** (Smp. 162–163°) liessen sich aus den Reaktionsgemischen in 40–60% Ausbeute isolieren. Eher kleinere Ausbeuten ergaben, wie am Beispiel von **16c** gezeigt wurde, Methylierungen mit 1-Methyl-*p*-tolyltriazen in Toluol, mit Trimethylxonium-tetrafluoroborat/*Hünig*-Base<sup>5)</sup> in Methylenchlorid oder mit Fluorsulfonsäuremethylester («magic methyl»)/*Hünig*-Base in Methylacetat. Als eines der Nebenprodukte (~10%) liess sich im letzteren Falle die an C(4) methylierte Verbindung **17c** durch Chromatographie rein isolieren.

Überwiegende C(4)-Methylierung erhielt man mit Methyljodid/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Aceton, z.B. **17a** aus **5a**. Als weitere, unerwünschte Nebenprodukte liessen sich bei verschiedenen Methylierungsversuchen die  $\Delta^2$ -Cephemverbindungen des Typs **18** nachweisen. Diese entstehen sehr leicht durch basenkatalysierte Isomerisierung aus den entsprechenden  $\Delta^3$ -Verbindungen. Im Falle von **16c** resp. **18c** wurde das Isomerisierungsgleichgewicht ( $\Delta^3:\Delta^2 = 1:5,5$ ) bei Raumtemperatur in Gegenwart von *Hünig*-Base innert 1 Stunde eingestellt. Die  $\Delta^2$ -Isomeren liessen sich im übrigen nach bekannten Verfahren [6] über die Sulfoxide in die  $\Delta^3$ -Verbindungen zurückverwandeln. Beispielsweise erhielt man aus **18c** mit *m*-Chlorperbenzoesäure das  $\Delta^3$ -Cephemsulfoxid **19c**<sup>6)</sup> (Smp. 171–173°), das sich mit PCl<sub>3</sub> in Dimethylformamid zu **16c** reduzieren liess.

Analog den 3-Methoxyverbindungen liessen sich andere 3-Alkoxyderivate gewinnen, z.B. der 3-Äthoxycephemester **20c** aus **5c** mit 1-Äthyl-*p*-tolyltriazen, das 3-Butoxyderivat **21a** (Smp. 168–170°) aus **5a** mit Diazobutan und der 3-Benzyläther **22c** aus **5c** mit 1-Benzyl-*p*-tolyltriazen.

Veresterte Cephalosporine besitzen praktisch keine antimikrobielle Aktivität. Die Überführung in die biologisch aktiven<sup>7)</sup> Säuren konnte in den hier aufgeführten Beispielen durch Spaltung der Benzhydrylester mit Trifluoressigsäure/Anisol erfolgen. Aus **16a** erhielt man die amorphe Säure **23a** und aus **16b** die kristalline Verbindung **23b** (Smp. 170°). Bei **16c** wurde unter sehr milden Bedingungen in guter Ausbeute lediglich der Benzhydrylester abgespalten: **23c** (Smp. 131–133°). Unter strengeren Bedingungen liess sich gleichzeitig auch die Aminoschutzgruppe abspalten

<sup>5)</sup> Äthyl-di-isopropylamin.

<sup>6)</sup> Die Zuordnung der (S)-Konfiguration beim Sulfoxid beruht auf Analogie [7].

<sup>7)</sup> Über die antibiotischen Eigenschaften dieser Verbindungen wird an anderer Stelle eingehend berichtet werden.

und das gewünschte zwitterionische Produkt **23d** als kristallines Dihydrat (Smp. 175–177°) isolieren.

Die biologische Qualität der  $\beta$ -Lactamantibiotika wird durch den N-Acylrest stark beeinflusst [8]. Die chemische Variation dieses Teils der Molekel kann auf rationelle Weise durch Acylierung erfolgen, falls das entsprechende freie Amin zur Verfügung steht. Auch im Falle der 3-Methoxy-ceph-3-em-Verbindungen liess sich dieses unter Anwendung des  $\text{PCl}_5$ -Verfahrens [3] darstellen: Aus **16a** erhielten wir das Hydrochlorid (Smp. 190–193°) des 7-Amino-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylestere **24**, das sich in der Folge für die Darstellung neuer N-Acylvarianten des Typs **16** als geeignet erwies.

Wir sind Herrn Dr. *K. Heuser* für sein grosses Interesse an dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

### Experimenteller Teil<sup>8)</sup>

*Allgemeines.* Die Smp. wurden auf dem *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*-Apparat Mod. 141 ermittelt. Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren mit *Cary*-15. (Angewandte Zahlen bedeuten nm ( $\epsilon$ ) von  $\lambda_{\text{max}}$ ); IR.-Spektren mit *Perkin-Elmer* Mod. 221 (wichtigste Banden in  $\mu$ , sh = Schulter); NMR.-Spektren mit *Varian* Mod. HA 100 (100 MHz) ( $\delta$  in ppm bezogen auf Tetramethylsilan; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett,  $d \times d$  = doppeltes Dublett, m = Multiplett, br. = breit, unstrukturiert.  $AB = AB$ -System,  $J$  = Kopplungskonstante in Hz); Massenspektren mit *Varian* CH-7. 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.

Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer, DC. = Dünnschichtchromatographie, HV. = Hochvakuum.

*3-Methyliden-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-carbonsäure (2a).* Eine Chromatographiersäule ( $\varnothing$ : 25 mm) wurde mit 300 g Zinkgrüss gefüllt, während 10 Min. mit 0,1M Quecksilber(II)chlorid in 0,1N Salzsäure amalgamiert und mit 100 ml dest. Wasser und 20 ml 1N Schwefelsäure nachgewaschen. Anschliessend wurde eine Lösung von 69 g Chrom(III)-chloridhexahydrat in 55 ml Wasser und 13,8 ml 2N Schwefelsäure in das Reduktionsrohr eingegossen und die Abflusgeschwindigkeit so geregelt, dass eine Chrom(II)-salzlösung von rein blauer Farbe in das unter  $\text{N}_2$  gehaltene Reaktionsgefäss hineintropfte. Durch Zugabe einer Lösung von 115 g Natriumacetat in 225 ml entgastem Wasser wurde das feinkristalline, rote Chrom(II)-acetat ausgefällt. Nach beendeter Fällung wurde die überstehende Lösung entfernt und das Chrom(II)-acetat 2mal mit je 200 ml luftfreiem Wasser gewaschen. Zum feuchten Chrom(II)-acetat wurde eine Lösung von 12,5 g (0,032 mol) 3-Acetoxymethyl-7 $\beta$ -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**1a**) in 225 ml Dimethylsulfoxid und 25 ml Wasser gegeben, und das Reaktionsgemisch 20 Std. unter  $\text{N}_2$  bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch 30 Min. belüftet, der pH-Wert mit 2N Salzsäure auf 2 eingestellt und das Gemisch 3mal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden 2mal mit je 500 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das ölige Rohprodukt (7,94 g) wurde an 250 g Kieselgel, welches durch Zugabe von 5% Wasser deaktiviert worden war, chromatographiert. Mit Methylenchlorid/Aceton 3:1 wurden 3,51 g (33%) **2a** eluiert, welche aus Methylenchlorid/Äther/Pentanol kristallisierte. Nach einmaliger Umkristallisation aus Aceton/Äther, farblose Nadeln vom Smp. 162–163°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,569$ ). – IR. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 2,95 (OH, NH); 5,65 (Lactam); 5,77 sh (COOH); 5,94 (Amid I); 6,09 sh (C=C); 6,65 (Amid II). – NMR. (Aceton- $d_6$ ): 3,35 und 3,68 ( $AB$ ,  $J = 14/\text{H-2}$ ); 3,63 ( $s/\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ); 5,08 ( $s/\text{H-4}$ ); 5,28 ( $s/=\text{CH}_2$ ); 5,32 ( $d$ ,  $J = 4$ , 5/H-6); 5,56 ( $d \times d$ ,

<sup>8)</sup> Unter Mitarbeit von Fr. *U. Bommer*, *U. Claus* und *M. Eschbach*, denen auch an diese Stelle bestens gedankt sei.

$J = 8,5$  u.  $4,5/H-7$ ;  $5,00-5,60$  (br./COOH + HDO);  $7,30$  ( $m/5$  arom. H);  $7,94$  ( $d$ ,  $J = 8,5/CONH$ ).  
– MS.: 332 ( $M^+$ ).  $C_{16}H_{16}N_2O_4S$  Ber. C 57,82 H 4,85 N 8,43 S 9,65%  
(332,39) Gef. C 57,80 H 4,89 N 8,29 S 9,84%

**3-Methyliden-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (3a).** Die aus 10,0 g 3-Acetoxyethyl-7 $\beta$ -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**1a**) nach dem beschriebenen Verfahren erhaltene rohe 3-Methylidensäure **2a** wurde in 75 ml Methanol gelöst, mit einer Lösung von 5,0 g Diphenyldiazomethan in 30 ml Benzol versetzt und 1 Std. bei RT. reagieren gelassen. Eindampfen des Reaktionsgemisches ergab 14,10 g öliges Rohprodukt, welches an 300 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Toluol/Essigester 3:1 wurden 6,64 g des DC.-einheitlichen Esters **3a** eluiert und aus Methylenchlorid/Pentan kristallisiert: 5,38 g (42,2%) farblose Nadeln vom Smp. 151–153°.  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,552$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 252 (940); 258 (940). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH); 5,63 (Lactam); 5,73 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,24; 6,65 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 3,06 und 3,47 ( $AB$ ,  $J = 14/H-2$ ); 3,58 ( $s/CH_2CO$ ); 5,15 und 5,24 ( $2 s/=CH_2$ ); 5,19 (br.  $s/H-4$ ); 5,30 ( $d$ ,  $J = 4,5/H-6$ ); 5,62 ( $d \times d$ ,  $J = 9$  und  $4,5/H-7$ ); 6,27 (br.  $d$ ,  $J = 9/CONH$ ); 6,84 ( $s/COOCH$ ); 7,28 ( $m/15$  arom. H). – MS. 498 ( $M^+$ ).

$C_{29}H_{26}N_2O_4S$  Ber. C 69,86 H 5,26 N 5,62 S 6,43%  
(498,60) Gef. C 69,61 H 5,27 N 5,61 S 6,42%

**3-Methyliden-7 $\beta$ -phenoxyacetamido-cepham-4-carbonsäure (2b).** 32,4 g Aluminiumgriess wurden in 200 ml Methanol 5 Min. verrührt und mit 0,78 g Quecksilber(II)-acetat 20 Min. bei 30° amalgamiert. Anschliessend wurden nacheinander 200 ml einer auf pH 6,5 eingestellten 1M Kaliumdihydrogenphosphatlösung, eine Lösung von 48,5 g (0,104 mol) des Äthanolaminsalzes der 3-Acetoxyethyl-7 $\beta$ -phenoxyacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**1b**) in 65 ml Methanol, 200 ml Essigester und 1,43 l Wasser zugegeben. Man liess 30 Min. bei 45° reagieren, kühlte das Reaktionsgemisch im Eisbad, stellte mit Phosphorsäure auf pH 2 ein und extrahierte 2mal mit je 500 ml kaltem Essigester. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2mal mit Eiswasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der feuchte, kristalline Rückstand wurde in Methanol/Methylenchlorid gelöst, filtriert und zu einem Sirup eingengt, welcher beim Ankratzen kristallisierte. Nach Zugabe von ca. 70 ml Essigester liess man über Nacht in der Kälte stehen und filtrierte das farblose Kristallisat ab. Nach Trocknen im Vakuum erhielt man 14,0 g (38,8%) der Titelverbindung **2b** in Form farbloser Nadeln, Smp. 185–188°.  $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,907$ , Dioxan). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 270 (1500), 277 (1250). – IR. (KBr): 5,67 (Lactam), 5,75 (COOH); 5,98 (Amid I); 6,24; 6,27; 6,54 (Amid II). – NMR. ( $DMSO-d_6$ ): 3,42 u. 3,57 ( $AB$ ,  $J = 14/H-2$ ); 4,58 ( $s/OCH_2$ ); 5,08 ( $s/H-4$ ); 5,20–5,35 ( $m/=CH_2$  u. H-6); 5,46 ( $d \times d$ ,  $J = 8,5$  u.  $4,5/H-7$ ); 6,80–7,40 ( $m/5$  arom. H); 8,99 ( $d$ ,  $J = 8,5/CONH$ ).

$C_{16}H_{16}N_2O_5S$  Ber. C 55,19 H 4,63 N 8,04 S 9,20%  
(348,38) Gef. C 54,77 H 4,50 N 8,08 S 9,17%

**3-Methyliden-7 $\beta$ -phenoxyacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (3b).** Eine Lösung von 10,5 g **2b** in 130 ml Methanol und 65 ml Essigester wurde mit einer Lösung von 8,9 g Diphenyldiazomethan in 50 ml Toluol versetzt und 1 Std. bei 30° reagieren gelassen. Eindampfen des Reaktionsgemisches und Chromatographie des Rückstandes an 700 g Kieselgel lieferte 11,6 g (75%) des DC.-einheitlichen, amorphen Esters **3b**.  $R_f \approx 0,32$  (Toluol/Essigester 3:1).  $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,990$ ; Dioxan). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 264 (1700); 270 (1900); 276 (1400). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH); 5,63 (Lactam); 5,73 (Ester); 5,90 (Amid I); 6,24; 6,58 (Amid II); 6,68. – NMR. ( $DMSO-d_6$ ): 3,45 (br.  $s/H-2$ ); 4,60 ( $s/OCH_2$ ); 5,25 ( $d$ ,  $J = 4,5/H-6$ ); 5,34; 5,41 ( $2 s/=CH_2$ ); 5,48 ( $s/H-4$ ); 5,53 ( $d \times d$ ,  $J = 8,5$  u.  $4,5/H-7$ ); 6,84 ( $s/COOCH$ ); 6,90–7,50 ( $m/15$  arom. H); 9,06 ( $d$ ,  $J = 8,5/CONH$ ). – MS. 514 ( $M^+$ ).

**3-Methyliden-7 $\beta$ -(N-t-butylloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-cepham-4-carbonsäure (2c).** Zu einer aus 550 g Chrom(III)-chlorid-hexahydrat nach dem beschriebenen Verfahren hergestellten Suspension von Chrom(II)-acetat in 2,4 l Wasser wurde eine Lösung von 100,0 g (0,198 mol) BOC-Cephaloglycin (**1c**) in 2,0 l Dimethylsulfoxid gegeben, das Gemisch 20 Std. unter  $N_2$  bei RT. gerührt, anschliessend 30 Min. belüftet, auf ca. 7 l Eiswasser gegossen, mit 15proz. Salzsäure auf pH 2,0 eingestellt und die wässrige Phase einmal mit 8 l und 2mal mit 4 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 2 l Wasser und 3 l ges. Kochsalzlösung extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt ca. 90 g öliges Rohprodukt,

wovon ca.  $\frac{1}{5}$  zur Isolierung und Charakterisierung von **2c** herangezogen wurde. Nochmalige Aufarbeitung von  $\frac{1}{5}$  des Rohproduktes mit Essigester/ges. Natriumhydrogencarbonatlösung ergab 8,05 g saure Anteile und 2,15 g Neutralteil. Kristallisation der Säuren aus 30 ml Essigester lieferte 2,77 g (ca. 15%) der Titelverbindung **2c**. Nach 2maliger Umkristallisation aus Aceton farblose Nadeln von Smp. 190° (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = +4^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,874$ ; DMSO). – UV. ( $C_6H_5OH$ ): keine spez. Absorption. – IR. (Nujol): 3,00; 3,17 (NH,COOH); 5,68 (Lactam); 5,74; 5,78 (COOH); 5,94 sh.; 6,03 (Urethan; Amid I); 6,56, 6,64 (Amid II). – NMR. (DMSO- $d_6$ ): 1,38 (s/C(CH $_3$ ) $_3$ ); 3,32 und 3,48 (AB,  $J = 14$ /H-2); 5,00–5,55 (7 H;  $m$ /=CH $_2$ ; H-4; H-6; H-7;  $C_6H_5CHNH$ ); 7,10–7,50 ( $m$ /5 arom. H); 9,08 ( $d$ ,  $J = 9$ /CONH). – MS. 403 ( $M^+ - CO_2$ ).

$C_{21}H_{25}N_3O_6S$	Ber. C 56,36	H 5,63	N 9,39	S 7,16%
(447,51)	Gef. C 56,07	H 5,75	N 9,09	S 7,04%

*3-Methyliden-7 $\beta$ -(N-t-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (3c)*. Eine Suspension von 2,0 g Säure **2c** in 20 ml Methanol und 5 ml Essigester wurde mit 2,2 g Diphenyldiazomethan in 10 ml Toluol versetzt und 30 Min. bei RT. reagieren gelassen. Nach Zugabe einiger Tropfen Essigsäure wurde eingedampft und der Rückstand aus Methylenchlorid/Äther/Hexan kristallisiert. Man erhielt 2,14 g (78%) **3c** in Form farbloser Nadeln. Nach einmaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan, Smp. 156–158°.  $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,713$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 258 (990). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH); 5,63 (Lactam); 5,74 (Ester); 5,85 sh.; 5,90 (Urethan, Amid I); 6,62 sh.; 6,71 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,38 (s/C(CH $_3$ ) $_3$ ); 2,98 und 3,37 (AB;  $J = 14$ /H-2); 5,10–5,30 (5 H;  $m$ /=CH $_2$ ; H-4; H-7 u.  $C_6H_5CH$ ); 5,60 ( $d \times d$ ,  $J = 9,5$  und 4,5/H-7); 5,70 ( $d$ ,  $J = 6,5$ /OCONH); 6,81 (s/CO $_2$ CH); 6,90 ( $d$ ,  $J = 9,5$ /CONH); 7,10–7,40 ( $m$ /15 arom. H).

$C_{34}H_{35}N_3O_6S$	Ber. C 66,54	H 5,75	N 6,85	S 5,22%
(613,73)	Gef. C 66,25	H 5,68	N 6,72	S 5,35%

*3-Methyliden-7 $\beta$ -amino-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (4)*. Eine auf  $-15^\circ$  gekühlte Lösung von 5,0 g (10 mmol) 3-Methyliden-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (**3a**) in 200 ml Methylenchlorid wurde mit 8 ml Pyridin und 80 ml einer 8proz. Lösung von Phosphorpentachlorid in Methylenchlorid versetzt und 1 Std. unter  $N_2$  bei einer Temperatur zwischen  $-13^\circ$  und  $-6^\circ$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf  $-30^\circ$  gekühlt, mit 50 ml abs. Methanol versetzt und 1,5 Std. bei  $-12^\circ$ , 1 Std. im Eisbad und 1 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 200 ml einer 0,5M wässrigen Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat wurde der pH-Wert mit Phosphorsäure auf 2 eingestellt und das Gemisch 30 Min. bei  $4^\circ$  stehen, filtrierte den ausgefallenen Niederschlag ab, wusch mit kaltem Essigester und Äther nach und trocknete bei vermindertem Druck. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther lieferte 3,91 g (70%) *p*-Toluolsulfonsäuresalz des 3-Methyliden-7 $\beta$ -amino-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylesters (**4**) in Form von farblosen Nadeln, Smp. 153–155°.  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,974$ ;  $CH_3OH$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 257 (1600). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 3,0–3,50 (br.,  $NH_3^{\oplus}$ ); 5,60 (Lactam); 5,73 (Ester); 6,25; 8,50; 8,90; 9,68; 9,92. – NMR. ( $CDCl_3$ ): 2,26 (s/C $_6$ H $_4$ -CH $_3$ ); 2,95 und 3,33 (AB;  $J = 14,5$ /H-2); 4,70–5,30 (5 H,  $m$ /H-4; H-6; H-7; =CH $_2$ ); 6,81 (s/COOCH); 7,01 und 7,73 ( $A_2B_2$ ;  $J = 8/4$  arom. H); 7,24 ( $\approx$  s/10 arom. H); 8,00 (br./ $NH_3^{\oplus}$ ).

$C_{28}H_{28}N_2O_6S_2$	Ber. C 60,85	H 5,11	N 5,07	S 11,60%
(552,66)	Gef. C 60,65	H 5,21	N 5,07	S 11,37%

*3-Hydroxy-7 $\beta$ -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (5a)*. Eine auf  $-70^\circ$  gekühlte Lösung von 10,0 g (20 mmol) 3-Methyliden-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (**3a**) in 1 l Methylenchlorid wurde während 91 Min. mit einem Sauerstoff/Ozon-Gemisch (ca. 19,8 mmol Ozon/Std.) behandelt. Nach Zugabe von 5 ml Dimethylsulfid wurde das Reaktionsgemisch 1,5 Std. bei  $-70^\circ$ , 2,5 Std. bei RT. gerührt und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (12,3 g) an 600 g Kieselgel und Elution mit Methylenchlorid/2–5% Aceton lieferte 4,22 g (ca. 42%) amorphes **5a**, das eine stark positive  $FeCl_3$ -Probe zeigte. Zur Analyse wurden 500 mg erneut an 20 g Kieselgel chromatographiert und die DC.-einheitlichen

Fraktionen (376 mg) aus Dioxan lyophilisiert.  $[\alpha]_D^{20} = +92^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,965$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 283 (4400). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH); 5,62 (Lactam); 5,76 sh; 5,93 (Ester, Amid I); 6,21 (C=C, Enol) 6,68 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 3,20 ( $s/H-2$ ); 3,60 ( $s/C_6H_5CH_2$ ); 4,92 ( $d, J = 4,5/H-6$ ); 5,60 ( $d \times d, J = 9$  und  $4,5/H-7$ ); 6,69 (br.  $d, J = 9/CONH$ ); 6,87 ( $s/COOCH$ ); 7,26 ( $m/15$  arom. H).

$C_{28}H_{24}N_2O_5S$	Ber. C 67,18	H 4,83	N 5,60	S 6,41%
(500,57)	Gef. C 66,75	H 4,91	N 5,06	S 6,17%

*3-Hydroxy-7 $\beta$ -(N-t-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (5c)*. In eine auf  $-65^\circ$  gekühlte Lösung von 7,11 g (11,6 mmol) 3-Methylen-7 $\beta$ -(N-t-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (**3c**) in 1 l Methylenechlorid wurde unter starkem Rühren während 74 Min. ein  $O_2/O_3$ -Gemisch (ca. 14,1 mmol  $O_3$ /Std.) eingeleitet. Nach Zugabe von 4 ml Dimethylsulfid wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. bei  $-60^\circ$ , 2 Std. bei RT. gerührt und eingedampft. 1,0 g des Rückstandes wurde an 30 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/5–20% Essigester wurden 0,365 g DC-einheitliches, amorphes **5c** eluiert;  $R_f \sim 0,60$  (Essigester/Pyridin/Wasser 80:15:5; Nachweis mit Jod).  $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,044$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 284 (5100). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,96; 5,59 (Lactam); 5,83 sh; 5,88 (Ester, Urethan, Amid I); 6,18 (C=C); 6,67 br. (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,40 ( $s/C(CH_3)_3$ ); 3,18 ( $s/H-2$ ); 4,92 ( $d, J = 4,5/H-6$ ); 5,28 ( $d, J = 7/C_6H_5CH$ ); 5,65 ( $d \times d, J = 9$  und  $4,5/H-7$ ); 5,78 ( $d, J = 7/NHCO_2$ ; austauschbar); 6,89 ( $s/CO_2CH$ ); 7,00–7,60 ( $m/15$  arom. H und CONH);  $\sim 11,55$  (br./Enol-OH).

$C_{33}H_{33}N_3O_7S$	Ber. C 64,38	H 5,40	N 6,82	S 5,21%
(615,70)	Gef. C 64,30	H 5,50	N 6,73	S 5,15%

*3-Hydroxy-7 $\beta$ -amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (8)* (*p*-Toluolsulfonsäuresalz). In eine auf  $-65^\circ$  gekühlte Lösung von 0,553 g (1,0 mmol) des *p*-Toluolsulfonsäuresalzes des 3-Methylen-7 $\beta$ -amino-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylesters (**4**) in 50 ml Methanol wurde während 4 Min. ein  $O_2/O_3$ -Strom (ca. 0,35 mmol  $O_3$ /Min.) eingeleitet. Nach weiteren 5 Min. wurden 0,3 ml Dimethylsulfid zugeben und das Gemisch 15 Min. bei  $-70^\circ$ , 1 Std. bei  $-12^\circ$ , 1 Std. im Eisbad gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Methylenechlorid gelöst, mit Äther bis zur Trübung versetzt und über Nacht bei  $4^\circ$  stehen gelassen. Der mikrokristalline, beige Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,417 g (75%) des *p*-Toluolsulfonsäuresalzes von **8**. Nach einmaliger Umkristallisation, Smp. 143–145° (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = +67^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,027$ ; Dioxan). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 262 (3000); 282 (3000). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 3,0–3,50 (br.); 5,58 (Lactam); 5,76 sh; 6,02 (Ester); 6,22 (C=C, Enol); 8,28. – NMR. ( $CDCl_3$ ): 2,22 ( $s/CH_3$ ); 2,58 und 3,60 ( $AB, J = 15,5/H-2$ ); 4,86 ( $m/H-6$  und  $H-7$ ); 6,88 ( $s,CHCO_2$ ); 6,98 und 7,71 ( $A_2B_2, J = 7/4$  arom. H); 7,25 ( $m/10$  arom. H); 8,50 (br./ $NH_3^+$  und OH Enol).

$C_{27}H_{26}N_2O_7S_2$	Ber. C 58,47	H 4,73	N 5,05	S 11,56%
(554,63)	Gef. C 58,24	H 4,74	N 4,92	S 11,66%

Eine Lösung von 250 mg *p*-Toluolsulfonsäuresalz von **8** in 10 ml abs. Methylenechlorid wurde mit 63  $\mu$ l Trimethylchlorosilan und 44  $\mu$ l Pyridin 30 Min. bei RT. gerührt, auf  $0^\circ$  abgekühlt und mit 88  $\mu$ l Pyridin und 92  $\mu$ l Phenylacetylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei  $0^\circ$ , 1 Std. bei RT. reagieren gelassen, mit 10 ml Dioxan/Wasser 1:1 10 Min. nachgerührt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt (356 mg) war im DC. identisch mit authentischem **5a**.

*seco-Diester 9*. Eine Lösung von 270 mg Ketoester **5a** in 25 ml Methanol wurde mit 270 mg Ammoniumacetat 18 Std. bei RT. unter  $N_2$  gerührt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und mit Essigester normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes (317 mg) an 15 g Kieselgel und Elution mit Toluol/Essigester 2:1 lieferte 250 mg DC-einheitliches Produkt, welches aus Aceton/Äther kristallisierte. Man erhielt 136 mg (47%) Diester **9** in Form von farblosen Nadeln, Smp. 168–170°.  $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,67$ ; Dioxan). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,92 (NH); 5,62 (Lactam); 5,72 (Ester); 5,93 (Amid I); 6,65 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 3,04 ( $s/SCH_2CO$ ); 3,52 ( $s/COOCH_3$ ); 3,60 ( $s/C_6H_5CH_2$ ); 3,89 und 4,31 ( $AB, J = 18/NH_2CO$ ); 5,15 ( $d, J = 4,5/NCHS$ ); 5,44 ( $d \times d, J = 8,5$  und  $4,5/NHCHCO$ ); 6,45 (br.  $d, J = 8,5/CONH$ ); 6,88 ( $s/CO_2CH$ ); 7,28 ( $m/15$  arom. H). – MS. 532 ( $M^+$ ).

$C_{99}H_{28}N_2O_6S$	Ber. C 65,40	H 5,30	N 5,26	S 6,02%
(532,62)	Gef. C 65,47	H 5,52	N 5,52	S 6,06%

**3-Oxo-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham (10).** 1,0 g Ketoester **5a** wurde mit 1 ml Anisol und 50 ml Trifluoressigsäure 15 Min. bei RT. stehen gelassen und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Toluol/Chloroform 1:1 aufgenommen, eingedampft und an 40 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 1:1 wurden 315 mg Produkt eluiert, welches aus Methylenchlorid/Hexan kristallisierte. Man erhielt 210 mg (36%) 3-Oxo-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham (**10**), Smp. 169–172°.  $[\alpha]_D^{20} = +461^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,875$ ; Dioxan). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,92 (NH); 5,62 (Lactam); 5,74 (Keton); 5,92 (Amid I); 5,65 (Amid II). – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 2,82 und 3,40 (*AB*,  $J = 15$ /H-2); 3,64 (*s*/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,71 und 4,31 (*AB*;  $J = 19$ /H-4); 4,97 (*d*,  $J = 4$ /H-6); 5,32 (*d*  $\times$  *d*,  $J = 7,5$  und  $4$ /H-7); 6,84 (*d*,  $J = 7,5$ /CONH); 7,28 (*s*, 5 arom. H).

C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S	Ber. C 57,92	H 4,86	N 9,65	S 11,04%
(290,34)	Gef. C 57,64	H 4,93	N 9,57	S 10,78%

**3-Hydroxy-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (11).** In eine auf –75° gekühlte Lösung von 2,0 g (4,0 mmol) 3-Methyliden-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (**3a**) in 200 ml Methanol wurde während 10 Min. ein O<sub>2</sub>/O<sub>3</sub>-Strom (*ca.* 0,5 mmol O<sub>3</sub>/Min.) eingeleitet. Das überschüssige Ozon wurde mit N<sub>2</sub> verjagt, das Reaktionsgemisch mit 0,8 ml Dimethylsulfid versetzt und 30 Min. ohne Kühlbad sowie 30 Min. im Eisbad gerührt. Anschliessend wurde eine Lösung von 200 mg (5,3 mmol) Natriumborhydrid in 10 ml Wasser langsam zugetropft, das Gemisch 30 Min. bei 0° gerührt, mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt und eingedampft. Normale Aufarbeitung des Rückstandes mit Essigester ergab 2,08 g Rohprodukt, welches an 60 g Kieselgel chromatographiert wurde. Toluol/Essigester 2:1 eluierte 773 mg Produkt, welches aus Aceton/Äther in Form feiner, farbloser Nadeln kristallisierte (635 mg; 31,8%), Smp. 157–160°.  $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,492$ ; Dioxan). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,82 (OH); 2,94 (NH); 5,63 (Lactam); 5,74 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,25; 6,63 (Amid II). – NMR. (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2,64 und 3,21 (*AB* von *ABX*;  $J_{AB} \approx 14$ ,  $J_{AX} \approx 4$ ;  $J_{BX} \approx 11$ /H-2); 3,58 (*s*/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 4,08 (*m*/H-3 und OH); 4,81 (*d*,  $J = 6$ /H-4); 5,15 (*d*,  $J = 4,5$ /H-6); 5,42 (*d*  $\times$  *d*,  $J = 9$  und  $4,5$ /H-7); 6,86 (*s*/CO<sub>2</sub>CH); 7,25 und 7,30 (2*s*/15 arom. H); 8,05 (*d*,  $J = 9$ /CONH).

C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	Ber. C 66,92	H 5,21	N 5,57%
(502,59)	Gef. C 66,93	H 5,33	N 5,38%

**3-Acetoxy-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (12).** 0,312 g **11** wurden in 15 ml Pyridin und 7 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 0° stehen gelassen und anschliessend eingedampft. Normale Aufarbeitung des Rückstandes mit Essigester lieferte 0,396 g Rohprodukt, welches durch präp. DC. (Toluol/Essigester 1:1) gereinigt wurde. Elution der unter einer UV-Lampe (254 nm) sichtbaren Zone mit Rf  $\sim 0,33$  (Toluol/Essigester 1:1) ergab 0,304 g **12**, die aus Methylenchlorid/Pentan kristallisierte. Nach einmaliger Umkristallisation 0,240 g (71%) farblose Nadeln vom Smp. 163–165°.  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,492$ ). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,96 (NH); 5,67 (Lactam); 5,74 sh; 5,77 (Ester); 5,97 (Amid I); 6,28; 6,72 (Amid II). – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,61 (OCOCH<sub>3</sub>); 2,63 und 3,31 (*AB* von *ABX*;  $J_{AB} = 14$ /H-2); 3,59 (*s*/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 4,90–5,20 (*m*/H-3 und H-4); 5,23 (*d*,  $J = 4,5$ /H-6); 5,53 (*d*  $\times$  *d*,  $J = 9$  und  $4,5$ /H-7); 6,62 (*d*,  $J = 9$ /CONH); 6,92 (*s*/CO<sub>2</sub>CH); 7,28 (*m*/15 arom. H). – MS.: 544 (*M*<sup>+</sup>).

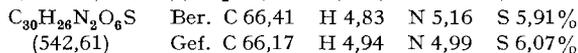
C <sub>30</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	Ber. C 66,16	H 5,18	N 5,14	S 5,89%
(544,62)	Gef. C 65,91	H 5,29	N 5,31	S 6,10%

**7 $\beta$ -Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (13).** Eine Lösung von 0,50 g **11** in 10 ml Pyridin wurde mit 2 ml Acetanhydrid 15 Std. bei 0° stehen gelassen, eingedampft und im HV. getrocknet. Der Rückstand (0,560 g) wurde in 10 ml Methylenchlorid gelöst, mit 0,5 ml Triäthylamin versetzt und 15 Std. bei 0° stehen gelassen. Normale Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferte 0,503 g Rohprodukt, welches durch präp. DC. gereinigt wurde. Man erhielt 0,346 g **13**, die aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert wurden; 0,250 g (52%) farblose Nadeln vom Smp. 160–162°.  $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,235$ ). – UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 259 (5900). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,92 (NH); 5,58 (Lactam); 5,77 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,09 (C=C); 6,65 (Amid II). – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 3,28 (*AB* von *ABX*;  $J_{AB} \approx 18$ /H-2); 3,58 (*s*/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 4,84 (*d*,  $J = 5$ /H-6); 5,89 (*d*  $\times$  *d*,  $J = 9$  und  $5$ /H-7); 6,52 (*d*  $\times$  *d*;  $J = 6$  und  $4$ /H-3); 6,73 (*d*,  $J = 9$ /CONH); 6,92 (*s*/CO<sub>2</sub>CH); 7,20–7,50 (*m*/15 arom. H). – MS. 484 (*M*<sup>+</sup>).

C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	Ber. C 69,40	H 4,99	N 5,79	S 6,62%
(484,57)	Gef. C 69,36	H 5,13	N 5,82	S 6,46%

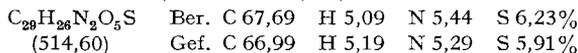
Eine Lösung von 0,200 g **11** in 10 ml Pyridin wurde mit 2 ml Mesitylchlorid 15 Std. bei 0° stehen gelassen und anschliessend normal aufgearbeitet. Präp. DC. des Rohproduktes (0,250 g) lieferte 0,107 g der Titelverbindung **13**, welche aus Metylenchlorid/Hexan kristallisierte; 84 mg (44%), Smp. 161–163°. DC. in verschiedenen Systemen und der Vergleich der IR.- UV. und NMR.-Spektren bestätigte die Identität der beiden Proben.

*3-Acetoxy-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (14)*. 1,01 g **5a** wurden in 10 ml Pyridin und 5 ml Acetanhydrid 16 Std. bei 0° stehen gelassen, im RV. eingengt und mit Essigester normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rückstandes (1,39 g) an 60 g Kieselgel und Elution mit Toluol/Essigester 4:1 lieferte 0,767 g Produkt, welches aus Metylenchlorid/Hexan kristallisierte; 0,581 g (53%). Umkristallisation aus Aceton/Äther lieferte 0,311 g der Titelverbindung **14** in Form von farblosen Nadeln, Smp. 158–161°.  $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,79$ ). – UV. ( $C_6H_5OH$ ): 258 (6700); 264 (6600). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH); 5,58; 5,63 sh (Lactam, Enolacetat); 5,78 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,09 (C=C); 6,68 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,91 (s/COCH<sub>3</sub>); 3,24 und 3,53 (A, B, J = 19/H-2); 3,57 (s/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 4,95 (d, J = 5/H-6); 5,78 (d × d, J = 9 und 5/H-7); 6,50 (d, J = 9/CONH); 6,88 (s/CO<sub>2</sub>CH); 7,27 (≈ s/15 arom. H). – MS.: 543 (M<sup>+</sup> + H).

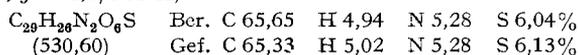


*3-Methoxyimino-7β-phenylacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (15)*. Eine Lösung von 0,50 g (1 mmol) **5a** in 50 ml abs. Äthanol wurde mit 0,100 g Methoxyaminhydrochlorid und 0,12 ml Pyridin 1 Std. unter N<sub>2</sub> auf 65° erwärmt. Einengen des Reaktionsgemisches und normale Aufarbeitung des Rückstandes mit Metylenchlorid ergab 0,524 g öligen Rohproduktes, welches an 20 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Toluol/Essigester 9:1 wurden 425 mg eines Gemisches der isomeren Oxime **15** eluiert. Rf ~ 0,33 (Toluol/Essigester 3:1). – UV. ( $C_6H_5OH$ ): 257 (800). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH); 5,61 (Lactam); 5,73 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,25; 6,62 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 3,00–3,56 (m/H-2); 3,57 u. 3,59 (2s/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 3,82 u. 3,90 (2s/OCH<sub>3</sub>); 5,10–5,70 (m/H-6 und H-7); 6,00 (s/H-4); 6,45 (m/CONH); 6,84 u. 6,86 (2s/CO<sub>2</sub>CH); 7,25 (≈ s/15 arom. H).

*3-Methoxy-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (16a)*. Eine auf 0° gekühlte Lösung von 2,0 g (4,0 mmol) chromatographisch gereinigtes **5a** in 25 ml Methanol wurde bis zur Gelbfärbung mit einer Lösung von Diazomethan in Äther versetzt und 15 Min. im Eisbad gerührt. Nach dem Eindampfen wurde der ölige Rückstand an 60 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 4:1 wurden 1,34 g (65%) der DC.-einheitlichen, amorphen Verbindung **16a** eluiert, Rf ~ 0,37 (Toluol/Essigester 1:1).  $[\alpha]_D^{20} = +47^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,739$ ). – UV. ( $C_6H_5OH$ ): 258 (6350); 264 (6350); 282 (5600) sh. – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH), 5,63 (Lactam); 5,83 (Ester); 5,94 (Amid I); 6,26 (C=C); 6,66 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 2,47 und 3,18 (A, B, J = 15,5/H-2); 3,48 (s/OCH<sub>3</sub>); 3,62 (s/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 4,96 (d, J = 4/H-6); 5,44 (d × d, J = 8,5 und 4/H-7); 6,79 (s/CO<sub>2</sub>CH); 7,10–7,60 (m/15 arom. H und CONH). – MS.: 514 (M<sup>+</sup>).



*3-Methoxy-7β-phenoxyacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (16b)*. Durch eine auf –70° gekühlte Lösung von 2,0 g (3,89 mmol) 3-Methyliden-7β-phenoxyacetamido-cepham-4-carbonsäurebenzhydrylester (**3b**) in 200 ml Metylenchlorid wurde während 12 Min. ein O<sub>3</sub>/O<sub>3</sub>-Strom (ca. 0,35 mmol O<sub>3</sub>/Min.) durchgeleitet. Anschliessend wurde 1 ml Dimethylsulfid zugegeben, das Gemisch 30 Min. bei –70°, 2 Std. bei RT. gerührt und eingedampft. Der Rückstand wurde in 20 ml Methanol gelöst, im Eisbad gekühlt und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit einer Lösung von Diazomethan in Äther versetzt. Nach 15 Min. wurde eingedampft und der ölige Rückstand an 50 g Kieselgel chromatographiert. Mit Äther wurden 1,65 g Produkt eluiert, welches aus Äther kristallisierte. Man erhielt 0,85 g (~41%) der Titelverbindung **16b**. Nach einmaliger Umkristallisation, farblose Nadeln vom Smp. 119–120°.  $[\alpha]_D^{20} = +1^\circ$  ( $c = 0,924$ ; Dioxan). – UV. (Dioxan): 269 (8000); 276 (7800). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,95 (NH); 3,02; 5,62 (Lactam); 5,85 sh; 5,91 (Ester; Amid I); 6,26 (C=C); 6,60 (Amid II); 6,69. – NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>): 3,71 (s/H-2); 3,82 (s/OCH<sub>3</sub>); 4,62 (s/OCH<sub>2</sub>); 5,15 (d, J = 4/H-6); 5,49 (d × d, J = 8,5 und 4/H-7); 6,80–7,60 (m/COOH und 15 arom. H); 9,04 (d, J = 8,5/CONH).



*3-Methoxy-7 $\beta$ -(N-t-butylloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (16c)*. Eine auf 0° gekühlte Lösung von 24,96 g rohes **5c** (aus 20 g **3c**) in 200 ml Methanol wurde mit überschüssigem Diazomethan in Äther versetzt, 15 Min. nachgerührt und eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (24,25 g) an 1 kg Kieselgel und Elution mit Äther lieferte 11,49 g (ca. 56%) des DC.-einheitlichen Enoläthers **16c**, welcher beim Verrühren mit Äther kristallisierte (5,62 g; 27,4% bezogen auf **3c**). Nach einmaliger Umkristallisation aus Methylencchlorid/Äther, Rf  $\sim$  0,33 (Äther); Smp. 162–163°.  $[\alpha]_D^{20} = \pm 1^\circ$  ( $c = 0,629$ ). - UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 265 (6600); 280 sh (6200). - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,92, 2,98 (NH); 5,58 (Lactam), 5,64 sh; 5,82 br. (Ester, Amid I, Urethan); 6,22 (C=C); 6,67 (Amid II). - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,39 (s/C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2,67 und 3,15 (A/B, J = 16/H-2); 3,47 (s/OCH<sub>3</sub>); 4,95 (d, J = 4/H-6); 5,28 (br. d, J = 7/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH); 5,56 (d  $\times$  d, J = 8,5 und 4/H-7); 5,87 (d, J = 7/NHCO<sub>2</sub>); 6,81 (s/CO<sub>2</sub>CH); 7,15–7,50 (m/15 arom. H); 7,59 (br. d, J = 8,5/CONH). - MS: 629 (M<sup>+</sup>).

C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	Ber. C 64,85	H 5,60	N 6,67	S 5,09%
(629,73)	Gef. C 64,42	H 5,68	N 6,69	S 5,00%

Weitere Elution der Säule mit Aceton lieferte 5,75 g eines Gemisches polarer,  $\beta$ -Lactam haltiger Verbindungen (Rf  $\sim$  0,1–0,2; Äther), welche nicht sauber isoliert und charakterisiert werden konnten. Bei diesen handelt es sich hauptsächlich um die Sulfoxide der Titelverbindung, denn nach Reduktion mit PCl<sub>3</sub> in DMF und Chromatographie konnten ca. 40% **16c** isoliert werden.

Eine Lösung von 0,615 g (ca. 1 mmol) rohes **5c** in 25 ml Toluol wurde mit 0,224 g (1,5 mmol) 1-Methyl-3-*p*-tolyltriazen 2 Std. auf 60° erwärmt und, nach dem Erkalten, normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes (0,699 g) an 20 g Kieselgel lieferte 0,202 g (ca. 33%) DC.-einheitliches **16c**.

Eine Lösung von 0,615 g (ca. 1 mmol) rohes **5c** in 30 ml abs. Methylencchlorid wurde bei -10° mit 0,12 ml (ca. 1,3 mmol) Äthyl-diisopropylamin und 0,192 g (1,3 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt und 30 Min. bei -10° gerührt. Normale Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und präp. DC. des Rohproduktes (0,633 g) lieferte 0,214 g (ca. 34%) DC.-einheitliches **16c**.

*3-Oxo-7 $\beta$ -(N-t-butylloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-cepham-4-methyl-4-carbonsäurebenzhydrylester (17c)*. Eine auf -10° gekühlte Lösung von 300 g rohes **5c** in 3 l Methylacetat wurde innert 5 Min. mit 329 ml Äthyl-diisopropylamin und 196 ml Fluorsulfonsäuremethylester versetzt, wobei die Temperatur auf 21° anstieg. Man rührte 30 Min. bei RT. und arbeitete das Reaktionsgemisch mit Essigester/Wasser und gesättigter Kochsalzlösung normal auf. Das Rohprodukt ( $\sim$  324 g) wurde an 6 kg Kieselgel chromatographiert. Elution mit Äther ergab 32,70 g (ca. 10%) eines Produktes mit Rf  $\sim$  0,65 (Äther), sowie 136,30 g (ca. 44%) des Enoläthers **16c** (Rf  $\sim$  0,33; Äther); Smp. 162–163° nach Kristallisation aus Äther.

Erneute Chromatographie von 5,0 g der lipophilen Verbindung mit Rf  $\sim$  0,65, an 150 g Kieselgel und Elution mit Hexan/Äther 9:1 lieferte 3,96 g DC.-einheitliche, amorphe Titelverbindung **17c**.  $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,057$ ). - UV. (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH): 257 (1250). - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,92 (NH); 5,61 (Lactam); 5,76; 5,82; 5,87 (Ester, Keton, Urethan, Amid I); 6,67 (Amid II). - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,38 (s/C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1,87 (s/C-4 CH<sub>3</sub>); 2,84 und 3,29 (A/B, J = 15/H-2); 5,00–5,35 (3H, m/H-6, H-7 und C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH); 5,81 (d, J = 7/NHCO<sub>2</sub>); 6,86 (s/CO<sub>2</sub>CH); 7,10–7,40 (m/15 arom. H und CONH).

C <sub>34</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S	Ber. C 64,85	H 5,60	N 6,67	S 5,09%
(629,73)	Gef. C 64,55	H 5,73	N 6,54	S 5,15%

*3-Oxo-7 $\beta$ -phenylacetamido-cepham-4-methyl-4-carbonsäurebenzhydrylester (17a)*. Eine Lösung von 0,187 g chromatographisch gereinigtes **5a** in 10 ml Aceton wurde mit 0,3 ml Methyljodid und 51,6 mg wasserfreiem Kaliumcarbonat 15 Std. bei RT. gerührt, eingengt und mit Essigester normal aufgearbeitet. Präp. DC. des öligen Rückstandes (195 mg) lieferte 62 mg (ca. 32%) amorphes, DC.-einheitliches **17a**. - IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2,94 (NH); 5,62 (Lactam); 5,73 sh; 5,77 (Keton, Ester); 5,92 (Amid I); 6,67 (Amid II) - NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,90 (s/C-4 CH<sub>3</sub>); 3,01 und 3,34 (A/B, J = 15/H-2); 3,61 (s/C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>); 5,10–5,35 (2H; m/H-6 und H-7); 6,47 (br. d; J = 8/CONH); 6,90 (s/CO<sub>2</sub>CH);  $\sim$  7,30 (m/15 arom. H).

*3-Methoxy-7 $\beta$ -(N-t-butylloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-2-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (18c)*. Aus einigen Methylierungsansätzen konnte neben dem bereits beschriebenen

$\Delta^3$ -Enoläther **16c** in Ausbeuten von 10–20% auch der  $\Delta^2$ -Enoläther **18c** isoliert werden.  $R_f \sim 0,51$  (Äther) Smp. 166–168° (aus Methylenchlorid/Pentan).  $[\alpha]_D^{20} = +178 \pm 1^\circ$  ( $c = 0,771$ ). - UV. ( $C_2H_5OH$ ): 257 (3500). - IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,96 (NH); 5,63 (Lactam); 5,74 (Ester); 5,85 sh; 5,92 (Urethan, Amid I); 6,16 (C=C); 6,64 sh; 6,72 (Amid II). - NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,40 ( $s/C(CH_3)_3$ ); 3,46 ( $s/OCH_3$ ); 4,91 und 4,98 ( $d$ ;  $J = 1/H-2$  und  $H-4$ ); 5,11 ( $d$ ,  $J = 4,5/H-6$ ); 5,18 ( $d$ ,  $J = 7/C_6H_5CH$ ); 5,56 ( $d \times d$ ,  $J = 9$  und  $4,5/H-7$ ); 5,67 ( $d$ ,  $J = 7/NHCO_2$ ); 6,86 ( $s/CO_2CH$ ); 7,30 ( $m/15$  arom. H und CONH). - MS.: 629 ( $M^+$ ).

$C_{34}H_{35}N_3O_7S$	Ber. C 64,85	H 5,60	N 6,67	S 5,09%
(629,73)	Gef. C 64,65	H 5,55	N 6,53	S 5,20%

Eine Lösung von 2,0 g  $\Delta^3$ -Ester **16c** in 20 ml Methylenchlorid wurde mit 2,0 ml Äthyl-diisopropylamin 16 Std. bei RT. stehen gelassen und anschliessend aufgearbeitet. Präp. DC. des Rückstandes (2,24 g) lieferte 1,49 g ( $\sim 72\%$ ) des  $\Delta^2$ -Esters **18c**, welches aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert wurde; 1,14 g ( $\sim 57\%$ ), Smp. 165–166°, sowie 0,296 g ( $\sim 14,5\%$ ) Ausgangsmaterial, welches aus Äther kristallisierte, 0,20 g ( $\sim 10\%$ ), Smp. 161–162°.

Ein Versuch, der bereits nach 1 Std. abgebrochen wurde, ergab die isomeren Ester im gleichen Verhältnis ( $\Delta^2/\Delta^3 = 5-6$ ).

*3-Methoxy-7 $\beta$ -(N-t-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester-1-oxid (19c)*. Eine Lösung von 0,630 g (1,0 mmol)  $\Delta^2$ -Ester **18c** in 20 ml Methylenchlorid wurde mit 0,200 g (1,0 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure 30 Min. bei 0° gerührt. Normale Aufarbeitung lieferte 0,708 g öliges Rohprodukt, welches durch präp. DC. und Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Pentan gereinigt wurde. Man erhielt 0,430 g (66%) der Titelverbindung **19c**, Smp. 171–173°.  $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,612$ ). - UV. ( $C_2H_5OH$ ): 277 (7600). - IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,93 (NH); 5,57 (Lactam); 5,71 (Ester); 5,84 (Urethan); 5,90 (Amid I); 6,27 (C=C); 6,70 (Amid II). - NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,39 ( $s/C(CH_3)_3$ ); 3,08 und 3,57 ( $AB$ ;  $J = 18/H-2$ ); 3,53 ( $s/OCH_3$ ); 4,29 ( $d$ ;  $J = 4,5/H-6$ ); 5,20 ( $br. d$ ;  $J = 6/C_6H_5CH$ ); 5,87 ( $m/H-7$  und  $NHCO_2$ ); 6,90 ( $s/CO_2CH$ ); 7,15–7,55 ( $m/15$  arom. H und CONH).

$C_{34}H_{35}N_3O_8S$	Ber. C 63,24	H 5,46	N 6,51	O 19,82	S 4,96%
(645,73)	Gef. C 63,19	H 5,40	N 6,28	O 19,79	S 4,92%

*3-Methoxy-7 $\beta$ -(N-t-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (16c)*. Eine auf  $-10^\circ$  gekühlte Lösung von 12,60 g Sulfoxid **19c** in 300 ml Dimethylformamid wurde mit 15,4 ml Phosphortrichlorid versetzt und 10 Min. bei ca.  $-10^\circ$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 500 ml 25proz. Dikaliumhydrogenphosphatlösung gegossen und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit Wasser, ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 16,0 g öliges Rohprodukt, welches an 600 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Äther wurden zuerst 3,11 g (25,3%) der  $\Delta^2$ -Verbindung **18c** eluiert, Smp. 153–156° nach Kristallisation aus Äther. Weitere Elution mit Äther lieferte 8,81 g (71,5%) der polareren  $\Delta^3$ -Verbindung **16c**, Smp. 162–163° (aus Äther).

*3-Äthoxy-7 $\beta$ -(N-t-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (20c)*. Eine Lösung von 10,60 g (ca. 17,2 mmol) rohes **5c** in 300 ml Benzol wurde mit 3,28 g (20,0 mmol) 1-Äthyl-3-*p*-tolyltriazen 1 Std. unter  $N_2$  am Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 350 g Kieselgel und Elution mit Toluol/Essigester 4:1 lieferte 3,42 g (31%) der DC.-einheitlichen, amorphen Verbindung **20c**. Zur Analytik wurde eine Probe erneut chromatographiert, aus Dioxan lyophilisiert und bei 0,001 Torr getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = +21^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,964$ ). - UV. ( $C_2H_5OH$ ): 258 (7000); 264 (6900); 282 sh (6000). - IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,96 (NH); 5,64 (Lactam); 5,90 (Ester, Urethan, Amid I); 6,28 (C=C); 6,73 (Amid II). - NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,13 ( $t$ ,  $J = 7/CH_2CH_3$ ); 1,38 ( $s/C(CH_3)_3$ ); 2,75 und 3,13 ( $AB$ ,  $J = 15,5/H-2$ ); 3,72 ( $q$ ;  $J = 7/OCH_2$ ); 4,94 ( $d$ ,  $J = 4,5/H-6$ ); 5,25 ( $d$ ,  $J = 6,5/C_6H_5CH$ ); 5,53 ( $d \times d$ ,  $J = 8,5$  u.  $4,5/H-7$ ); 5,83 ( $d$ ,  $J = 6,5/NHCO_2$ ); 6,83 ( $s/CO_2CH$ ); 7,10–7,60 ( $m/15$  arom. H und CONH). - MS.: 643 ( $M^+$ ).

$C_{35}H_{37}N_3O_7S$	Ber. C 65,30	H 5,79	O 17,40	N 6,53	S 4,98%
(643,76)	Gef. C 64,95	H 5,82	O 17,47	N 6,73	S 4,94%

*3-n-Butoxy-7 $\beta$ -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (21a)*. Eine auf 0° gekühlte Lösung von 2,0 g (4,0 mmol) chromatographisch gereinigtes **5a** in 75 ml Methanol wurde

bis zur bleibenden Gelbfärbung mit einer ätherischen Diazobutanlösung versetzt, 15 Min. gerührt und eingedampft. Präp. DC. (Toluol/Essigester 3:1) des Rückstandes lieferte 0,735 g (33%) der DC.-einheitlichen Titelverbindung **21a**, welche aus Methylchlorid/Äther in Form farbloser Nadeln kristallisierte. Smp. 168–170°.  $[\alpha]_D^{20} = +55^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,383$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 265 (7800); 280 sh (7100). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,92; 2,98 (NH); 5,61 (Lactam) 5,66 sh; 5,81 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,25 (C=C); 6,62; 6,67 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 0,86 ( $t, J = 7/CH_2CH_3$ ); 1,05–1,70 (4 H/ $m/CH_2CH_2$ ); 2,49 und 3,19 ( $AB, J = 14/H-2$ ); 3,61 ( $t, J = 7/OCH_2$ ); 3,63 ( $s/C_6H_5CH_2$ ); 4,96 ( $d, J = 4/H-6$ ); 5,43 ( $d \times d, J = 8$  und  $4/H-7$ ); 6,81 ( $s/CO_2CH$ ); 7,15–7,50 ( $m/15$  arom. H und CONH). – MS.: 556 ( $M^+$ ).

$C_{32}H_{32}N_2O_5S$  Ber. C 69,04 H 5,79 N 5,03 S 5,76%  
(556,67) Gef. C 68,92 H 5,68 N 4,95 S 5,79%

**3-Benzoyloxy-7β-(N-t-butyloxycarbonyl-D-α-phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (22c)**. Eine Lösung von 18,25 g rohes **5c** (aus 15,0 g (24,4 mmol) **3c**) in 350 ml Benzol wurde mit 11,0 g (49 mmol) 1-Benzyl-3-*p*-tolyltriazen 4 Std. unter  $N_2$  am Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 650 g Kieselgel und Elution mit Toluol/Essigester 6:1 lieferte 5,33 g (31%) der DC.-einheitlichen, amorphen Titelverbindung **22c**. Zur Charakterisierung wurde eine Probe erneut chromatographiert, aus Dioxan lyophilisiert und bei 0,001 Torr getrocknet.  $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,971$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 258 (6800); 264 (6800); 280 sh (6300). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,96 (NH); 5,63 (Lactam); 5,87 (Ester, Urethan, Amid I); 6,26 (C=C); 6,72 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 1,38 ( $s/C(CH_3)_3$ ); 2,87 und 3,16 ( $AB, J = 16/H-2$ ); 4,76 ( $s/OCH_2$ ); 4,89 ( $d, J = 4,5/H-6$ ); 5,25 (br.  $d, J = 6,5/C_6H_5CH$ ); 5,54 ( $d \times d, J = 8,5$  und  $4,5/H-7$ ); 5,80 ( $d, J = 6,5/NHCO_2$ ); 6,88 ( $s/CO_2CH$ ); 7,10–7,40 ( $m/20$  arom. H und CONH).

$C_{40}H_{39}N_3O_7S$  Ber. C 68,07 H 5,57 N 5,95 S 4,54%  
(705,83) Gef. C 67,67 H 5,67 N 6,44 S 4,49%

**3-Methoxy-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (23a)**. 0,50 g 3-Methoxy-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (**16a**) wurden mit 2,0 ml Anisol und 25 ml Trifluoressigsäure 15 Min. im Eisbad gerührt, das Gemisch anschliessend mit 100 ml Chloroform/Toluol 1:1 versetzt und eingedampft. Der Rückstand wurde an 15 g Kieselgel, welches durch Zugabe von 5% Wasser desaktiviert worden war, chromatographiert. Mit Methylchlorid/Aceton 3:1 bis 1:1 wurden 0,20 g der DC.-einheitlichen, amorphen Säure **23a** eluiert.  $[\alpha]_D^{20} = +110^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,739$ ; Dioxan). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 265 (5800). – IR. (Nujol): 3,00 (OH, NH); 5,66 (Lactam); 5,90 br. (COOH, Amid I); 6,25 (C=C); 6,50 (Amid II). – NMR. (Aceton- $d_6$ ): 3,60 ( $m/H-2$  und  $H_2O$ ); 3,64 ( $s/C_6H_5CH_2$ ); 3,85 ( $s/OCH_3$ ); 5,08 ( $d, J = 4,5/H-6$ ); 5,56 ( $d \times d, J = 8,5$  und  $4,5/H-7$ ); 7,30 ( $m/5$  arom. H); 7,96 (br.  $d, J = 8,5/CONH$ ). – MS.: 304 ( $M^+ - CO_2$ ).

$C_{18}H_{16}N_2O_5S \cdot 1H_2O$  Ber. C 52,45 H 4,95 N 7,65 S 8,75%  
(366,40) Gef. C 52,91 H 4,82 N 7,57 S 8,60%

Die Behandlung der Säure **23a** mit Diazomethan lieferte den entsprechenden Methylester, welcher aus Methylchlorid/Hexan in Form farbloser Nadeln kristallisierte. Smp. 171–174°.  $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,949$ ). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 265 (6300); 275 sh (6200). – IR. ( $CH_2Cl_2$ ): 2,94 (NH); 5,62 (Lactam); 5,82 (Ester); 5,93 (Amid I); 6,24 (C=C); 6,65 (Amid II). – NMR. ( $CDCl_3$ ): 3,32 ( $s/H-2$ ); 3,60 ( $s/C_6H_5CH_2$ ); 3,76 und 3,81 ( $2s/2 \times OCH_3$ ); 4,97 ( $d, J = 4,5/H-6$ ); 5,53 ( $d \times d, J = 8,5$  und  $4,5/H-7$ ); 7,06 (br.  $d, J = 8,5/CONH$ ); 7,26 ( $s/5$  arom. H). – MS.: 362 ( $M^+$ ).

$C_{17}H_{18}N_2O_5S$  Ber. C 56,34 H 5,01 N 7,73 S 8,85%  
(362,40) Gef. C 56,14 H 5,07 N 7,64 S 8,49%

**3-Methoxy-7β-phenoxyacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (23b)**. Eine Lösung von 2,0 g Ester **16b** in 10 ml Methylchlorid wurde mit 0,87 ml Anisol und 1,2 ml Trifluoressigsäure 1 Std. bei 0° stehen gelassen und anschliessend eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Aceton/Äther lieferte 1,30 g Produkt, welches aus Aceton umkristallisiert wurde. Man erhielt 0,93 g (68%) der Titelverbindung **23b**, Smp. 170° (Zersetzung).  $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,121$ , Dioxan). – UV. (Dioxan): 270 (7600); 276 (7400). – IR. (KBr): 5,66 (Lactam); 5,85 (COOH); 5,92 (Amid I); 6,25; 6,33 (C=C); 6,54 (Amid II). – NMR. (DMSO- $d_6$ ): 3,63 ( $s/H-2$ ); 3,76 ( $s/OCH_3$ ); 4,61 ( $s/OCH_2$ ); 5,09 ( $d, J = 4,5/H-6$ ); 5,44 ( $d \times d, J = 8,5$  und  $4,5/H-7$ ); 6,85–7,40 ( $m/5$  arom. H); 9,01 ( $d, J = 8,5/CONH$ ).

$C_{16}H_{16}N_2O_6S$  Ber. C 52,74 H 4,43 N 7,69 S 8,80%  
(364,39) Gef. C 53,39 H 4,57 N 7,82 S 8,91%

**3-Methoxy-7 $\beta$ -(*N*-*t*-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure (23c).** Eine auf 0° gekühlte Lösung von 1,00 g Ester **16c** und 0,87 ml Anisol wurde mit 1,0 ml kalter Trifluoressigsäure versetzt und 15 Min. im Eisbad gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend zu 200 ml Pentan/Äther 4:1 gegossen, 5 Min. im Eisbad gerührt, und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Waschen mit Äther/Pentan und Trocknen ergab 0,760 g der Titelverbindung **23c**, welche aus Aceton/Hexan in Form farbloser Nadeln kristallisierte, Smp. 131–133°.  $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,143$ ). – UV. ( $C_6H_5OH$ ): 267 (6000). – IR. (Nujol): 3,02 (NH, COOH); 5,66 (Lactam); 5,81 sh; 5,84 sh; 5,87; 5,98 (COOH, Urethan, Amid I); 6,23; 6,40; 6,84. – NMR. ( $CDCl_3 + DMSO-d_6$ ): 1,40 ( $s/C(CH_3)_3$ ); 3,24 ( $s/H-2$ ); 3,80 ( $s/OCH_3$ ); 4,94 ( $d$ ;  $J = 4,5/H-6$ ); 5,22 (br.,  $d$ ;  $J = 7/C_6H_5CH$ ); 5,50 ( $d \times d$ ;  $J = 8$  und  $4,5/H-7$ ); 5,94 ( $d$ ;  $J = 7/NHCO_2$ ); 6,98 ( $b/COOH$ ); 7,20–7,50 ( $m/5$  arom. H); 7,99 (br.  $d$ ;  $J = 8/CONH$ ). – MS.: 419 ( $M^+ - CO_2$ ).

$C_{21}H_{25}N_3O_7S$	Ber. C 54,42	H 5,44	N 9,07	S 6,92%
(463,51)	Gef. C 54,57	H 5,81	N 8,57	S 6,75%

**3-Methoxy-7 $\beta$ -(*D*- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure (23d).** Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 5,00 g (8,0 mmol) 3-Methoxy-7 $\beta$ -(*N*-*t*-butyloxycarbonyl-D- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (**16c**) und 4,35 ml Anisol in 25 ml Methylenchlorid wurden 25 ml auf 0° vorgekühlte Trifluoressigsäure gegeben und das Gemisch 30 Min. bei 0° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 250 ml eines auf 0° gekühlten Gemisches von Petroläther/Äther 1:1 versetzt, wobei das Trifluoracetat der Titelverbindung ausfiel. Dieses wurde abgenutscht, mit Äther gründlich nachgewaschen und bei vermindertem Druck getrocknet. Man erhielt 3,69 g des Trifluoracetats von **23d**. Dieses wurde in 35 ml Wasser suspendiert und mit 18 ml Essigester extrahiert. Die organische Waschflüssigkeit wurde verworfen, die wässrige Lösung (pH  $\approx 1,5$ ) durch eine Glasfilternutsche faserfrei filtriert und mit einer 20proz. Lösung von Triäthylamin in Methanol auf pH = 4,5 gestellt. Dabei kristallisierte das innere Salz der 3-Methoxy-7 $\beta$ -(*D*- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure (**23d**) in Form von farblosen Prismen aus. Zur Vervollständigung der Kristallisation wurde das Gemisch mit 35 ml Aceton versetzt, 30 Min. bei RT. gerührt und über Nacht im Kühlschrank bei  $\approx 4^\circ$  stehen gelassen. Der kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser, Wasser/Aceton 1:1, Aceton und Äther gewaschen und bei vermindertem Druck getrocknet. Man erhielt 2,40 g (75%) **25d**, Smp. 175–177° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = +140^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 1,463$  in 0,1N HCl). – UV. (0,1N  $NaHCO_3$ ): 267 (6900). – IR. (Nujol): 2,73; 2,87; 3,15; 3,48; 5,68 (Lactam); 5,91 (COOH); 6,19 (C=C); 6,57. – NMR. ( $CD_3OD + DCl$ ): 3,34 und 3,48 ( $AB$ ;  $J = 17/H-2$ ); 3,80 ( $s/OCH_3$ ); 5,03 ( $d$ ;  $J = 4,5/H-6$ ); 5,11 ( $s/C_6H_5CH$ ); 5,53 ( $d$ ;  $J = 4,5/H-7$ ); 7,48 ( $m/5$  arom. H).

$C_{18}H_{17}N_3O_8S \cdot 2H_2O$	Ber. C 48,11	H 5,30	N 10,52	S 8,03%
(399,42)	Gef. C 48,35	H 5,28	N 10,24	S 8,03%

Spaltungsversuche ausgehend von chromatographisch gereinigtem, amorphem **16c** ergaben ein Produkt, welches im DC. (Silicagel; Entwicklung mit Ninhydrin; Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23) neben dem Hauptprodukt **23d**,  $R_f \approx 0,26$ , ein polareres Nebenprodukt,  $R_f \approx 0,14$  erhielt. 30 Min. Rühren einer 20proz. wässrigen Suspension des Spaltungsproduktes, Filtration und Lyophilisation der wässrigen Phase ergab das Nebenprodukt in stark angereicherter Form in Ausbeuten von 10–15%. Smp. 190° (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,963$ ; 0,1N HCl). – UV. (0,1N HCl): 268 (1400). – IR. (KBr): 5,65 (Lactam); 5,84; 6,08; 6,34; 6,53. – NMR. ( $CD_3OD + DCl$ ): 3,72 (br.  $s/H-2$ ); 5,00 ( $d$ ,  $J = 4,5/H-6$ ); 5,20; 5,23; 5,62 (3 H;  $s/H-4$  u. vinyl. H); 5,33 (br.  $s/HDO$  und ev.  $C_6H_5CH$ ); 5,83 ( $d$ ,  $J = 4,5/H-7$ ); 7,48 ( $m/5$  arom. H).

$C_{16}H_{17}N_3O_5S$	Ber. C 52,88	H 4,72	N 11,56	S 8,82%
(363,40)	Gef. C 51,96	H 4,76	N 11,57	S 8,59%

Es liegt das 3-Methyliden-7 $\beta$ -(*D*- $\alpha$ -phenylglycyl)-amino-cepham-4-carbonsäure-1-oxid vor.

Im DC. erwies sich das Produkt als identisch mit einer ausgehend von **3c** durch Oxydation mit *m*-Chlorperbenzoesäure und anschliessende Spaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure/Anisol hergestellten Probe.

**3-Methoxy-7 $\beta$ -amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (24).** Eine auf  $-10^\circ$  gekühlte Lösung von 5,0 g (10 mmol) 3-Methoxy-7 $\beta$ -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (**16a**) wurde nacheinander mit 7,5 ml Pyridin und 75 ml einer 8proz. Lösung von Phosphorpentachlorid in abs. Methylenchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 1 Std. bei  $-10^\circ$

gerührt, auf  $-20^\circ$  abgekühlt, mit 50 ml abs. Methanol versetzt und 1 Std. bei  $-10^\circ$ , 1 Std. bei  $0^\circ$  und 1 Std. bei RT. gerührt. Hierauf wurden 200 ml einer 0,5M Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung zugegeben und das Gemisch 30 Min. bei pH 2,6 gerührt. Nach Abtrennen der organischen Phase, wurde die wässrige Phase 2mal mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert, die organischen Extrakte vereinigt, mit 150 ml ges. Kochsalz-Lösung nachgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6,38 g) wurde in 100 ml Methylenchlorid/Äther 1:1 aufgenommen und über Nacht bei  $0^\circ$  stehen gelassen. Der ausgefallene, feine Niederschlag wurde abfiltriert, mit Äther gut nachgewaschen und im HV. getrocknet. Man erhielt 1,27 g (32%) der Titelverbindung **24** als hellbeiges Pulver. Nach Umkristallisation aus Äthanol/Essigester, farbloses, mikrokristallines Pulver vom Smp.  $190-193^\circ$  (Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ \pm 1^\circ$  ( $c = 0,972$ , DMSO). – UV. ( $C_2H_5OH$ ): 265 (6200); 280 sh (6000). – IR. (KBr): 5,64 (Lactam); 5,84 (Ester); 6,28 (C=C). – NMR. ( $CD_3OD$ ): 3,57 und 3,75 (AB,  $J = 16/H-2$ ); 3,95 (s/OCH<sub>3</sub>); 4,95 und 5,24 (2d,  $J = 4,5/H-6$  und H-7); 6,88 (s/CO<sub>2</sub>CH); 7,20–7,50 (m/10 arom. H). – MS.: 396 ( $M^+$ ).

$C_{21}H_{20}N_2O_4S.HCl$	Ber. C 58,26	H 4,89	N 6,47	S 7,41	Cl 8,19%
(432,94)	Gef. C 58,30	H 4,89	N 6,45	S 7,36	Cl 8,16%

Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Dr. W. Padowetz, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Drs. J. Bersier, J. P. Dubois, H. Fuhrer, H. Hürzeler und G. Rist.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 9. Mitt.: W. Kump & H. Bickel, Helv. 56, 2348 (1973).
- [2] M. Ochiai, O. Aki, A. Morimoto, T. Okada & H. Shimadzu, J. chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 800; M. Ochiai, O. Aki, A. Morimoto, T. Okada, K. Shinozaki & Y. Asahi, Tetrahedron Letters 1972, 2341; M. Ochiai, O. Aki, A. Morimoto & T. Okada, Tetrahedron Letters 1972, 3241; R. R. Chauvette & P. A. Pennington, J. org. Chemistry 38, 2994 (1973).
- [3] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, Helv. 51, 1108 (1968).
- [4] R. Scartazzini & H. Bickel, Helv. 55, 423 (1972).
- [5] H. Peter & H. Bickel, Helv., Manuskript in Vorbereitung.
- [6] G. V. Kaiser, R. D. G. Cooper, R. E. Köhler, C. F. Murphy, J. A. Webber, I. G. Wright & E. M. Van Heyningen, J. org. Chemistry 35, 2430 (1970).
- [7] R. D. G. Cooper, P. V. Demarco, C. F. Murphy & L. A. Spangle, J. chem. Soc. (C) 1970, 340.
- [8] M. Gorman & Ch. W. Ryan; Cephalosporins and Penicillins, edited by E. H. Flynn, Academic Press 1972, 532; M. L. Sasser & A. Lewis, Advan. appl. Microbiol. 13, 163 (1970).
- [9] Publ. DT OLS 2'331'133 & 2'331'148 (CIBA-GEIGY AG) mit schweiz. Prior. 29. 6. 72; Chem. Abstr. 80, 409 (1974).

## 210. Sur l' amino-5-benzoyl-4-méthyl-3-isoxazole : synthèse et transformation en dihydro-6,8-diméthyl-3,8-phényl-4-7H-isoxazolo[5,4-e]diazépin-1,4-one-7

par Roland Jaunin

Département de Recherche Chimique, F. Hoffmann-La Roche & Cie. S.A. Bâle

En hommage au Professeur Pl. A. Plattner à l'occasion de son 70<sup>e</sup> anniversaire

(17. VII. 74)

*Summary.* On treatment with ammonia and benzaldehyde the benzalisoxazolone **3** does not give the aminoketone **7** as assumed by Speroni [1] but a product which has been shown to be identical with the enamine **8** prepared by Ried & Czack [4] from ethyl oximinoacetoacetate and benziminoethyl ether. Authentic aminoketone **7** was synthesized in a three-step procedure starting from the aminonitrile **19**. Conversion of **7** into the bromoacetyl derivative **23** and subsequent treatment