

- [30] *I. D. Clark & R. P. Wayne*, in 'Comprehensive Chemical Kinetics', ed. C. H. Bamford & C. F. H. Tipper, Elsevier (1969).
- [31] 'Free Radicals', ed. J. K. Kochi, Wiley, New York (1973), Vol. I, p. 179.
- [32] *R. Kaptein*, J. Amer. chem. Soc. **94**, 6251 (1972).
- [33] *G. B. B. M. Sutherland*, Phil. Mag. **9**, 781 (1905).
- [34] *J. C. M. Li & P. Chang*, J. chem. Physics **23**, 518 (1955).
- [35] *R. D. Burkhart*, J. phys. Chemistry **73**, 2703 (1969).
- [36] *A. M. North*, 'Collision Theory of Chemical Reactions in Liquids', Methuen (1964).
- [37] *R. K. Solly & S. W. Benson*, J. Amer. chem. Soc. **93**, 2127 (1971).
- [38] *H. E. O'Neal & S. W. Benson*, J. chem. Physics **36**, 2196 (1962).
- [39] *J. A. Kerr & A. C. Lloyd*, Trans. Farad. Soc. **63**, 2480 (1967).

218. Neue Derivate der 7-Amino-cephalosporansäure. Über die Substitution der Acetoxygruppe durch aromatische Reste¹⁾

Modifikationen von Antibiotica, 11. Mitteilung [1]

von **Heinrich Peter, Hermann Rodriguez, Beat Müller, Walter Sibrál**
und **Hans Bickel**

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

(29. VII. 74)

Summary. 7-Phenylacetamido-3-trifluoroacetoxymethyl-ceph-2-em-4-carboxylic acid (**7**), which is easily produced from the *iso*-cephalosporanic acid derivatives **4** or **6** by treatment with trifluoroacetic acid, reacts smoothly with 'C-nucleophiles' to give derivatives of type **5** (*Schema 1 and 2*). Compounds **5** are converted into microbiologically active cephalosporins of type **8** (Table) by previously described methods.

Die Benzhydrylestergruppe wird in der Chemie der Cephalosporine wegen ihrer leichten Einführbarkeit mit Diphenyldiazomethan und ihrer guten Entfernbarekeit mit Trifluoressigsäure oft als Schutzgruppe verwendet²⁾. Die Abspaltung mit Trifluoressigsäure erfolgt meistens in Gegenwart von Anisol, wobei der Diphenylmethylrest in Form von Anisyldiphenylmethan abgefangen wird [2].

Die Anwendung dieser Spaltungsmethode auf Cephalosporansäurederivate der *iso*-Reihe, d.h. auf 3-Acetoxy-methyl- Δ^2 -cephem-Derivate, führte zu unerwarteten Produkten. Beispielsweise lieferte der Benzhydrylester **4** [$R' = CH(C_6H_5)_2$] bei der Einwirkung von Trifluoressigsäure/Anisol bei Raumtemperatur in wenigen Minuten in über 80% Ausbeute ein Gemisch der Anisylderivate **5a** und **5b** (*Schema 1*), in welchem das *para*-Isomere **a** stark überwog. Vergleichsweise entstehen aus der analogen Δ^3 -Verbindung **1** unter denselben Bedingungen nahezu quantitativ die erwartete Säure **2** sowie Anisyldiphenylmethan (**3**).

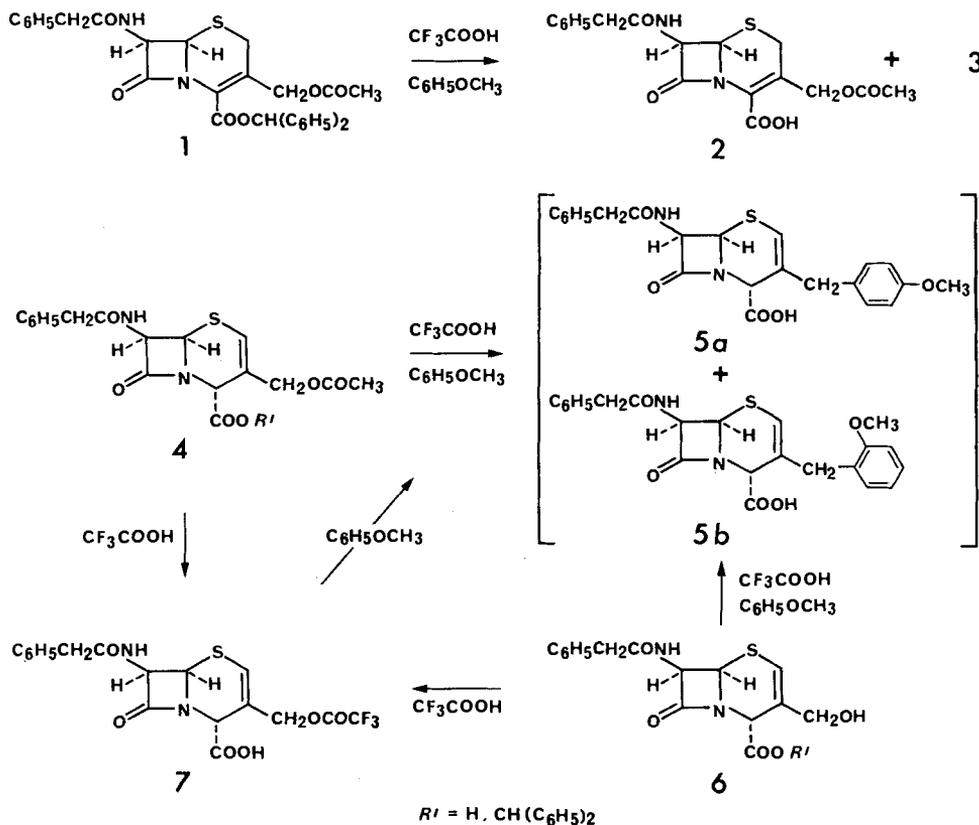
Den ausserordentlich leicht erfolgenden Austausch der Acetoxygruppe mit dem Anisylrest erklärten wir uns mit der Annahme eines intermediär auftretenden Carboniumions, dessen Bildung bei *iso*-Cephalosporansäurederivaten durch die vinyloge

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der 'Eleventh Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy', Atlantic City, N. J.; 19.–20. Oktober 1971. Vgl. DT OLS 2'132'883.

²⁾ Vgl. Patente No. DT 1'445'615 (*Ciba AG*) und DT 1'545'704 (*Ciba AG*).

Stellung des Schwefelatoms begünstigt erscheint. Sofern diese Annahme zutrif, erwarteten wir, dass sich die beobachtete «C-nucleophile» Reaktion zu einer brauchbaren Methode für die Darstellung neuer Cephalosporine entwickeln liesse. Dies war, wie wir im folgenden zeigen, der Fall. Es resultierten dabei Cephalosporine, die sich dadurch auszeichnen, dass die Substitution am C(3)-Methyl über eine C-C-Bindung

Schema 1



erfolgt. Unter der grossen Vielfalt bekannter Modifikationen von Cephalosporinen sind bisher nur wenige Beispiele dieses Typs erwähnt worden [3]³⁾.

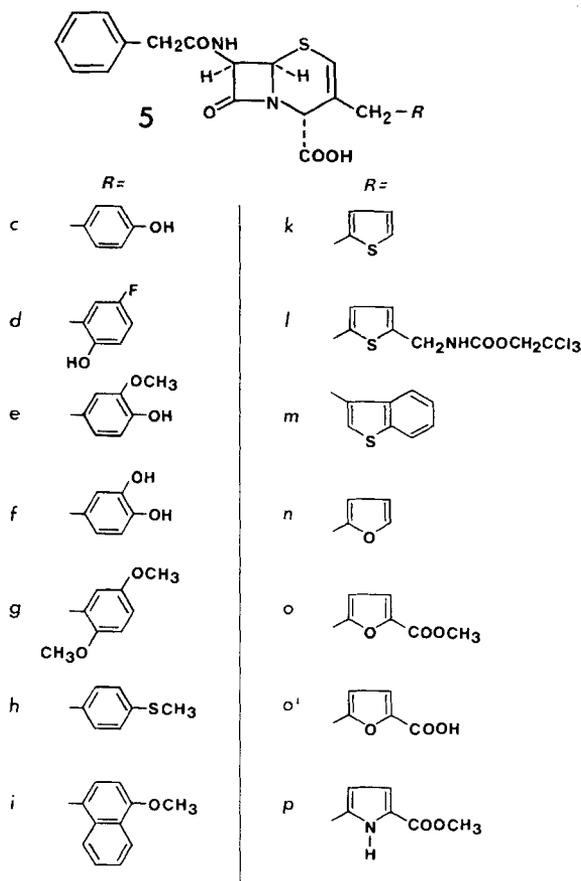
Vorerst liess sich zeigen, dass die Desacetyl-*iso*-säure **6** ($R' = \text{H}$) mit Trifluoressigsäure/Anisol die gleiche Reaktion eingeht. Ferner lieferten sowohl **4** ($R' = \text{H}$) als auch **6** ($R' = \text{H}$) ohne Anisol bei kurzer Behandlung mit Trifluoressigsäure das äusserst hydrolyseempfindliche kristalline Trifluoressigsäure **7**. Dieses liess sich in Abwesenheit von Trifluoressigsäure mit Anisol zu den Anisylderivaten **5a** und **5b** um-

³⁾ In einer Kurzmitteilung [4] wurde inzwischen die Herstellung der 3-Benzyl-7β-[(2-thienyl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure beschrieben, in welcher in einer mehrstufigen Reaktionsfolge ausgehend von Penicillinabbauprodukten das Dihydrothiazinringsystem aufgebaut wurde (vgl. dazu auch [5]).

setzen. Dieser Befund eröffnete die Möglichkeit, auch säurelabile C-Nucleophile, z. B. Furan, zu verwenden.

Neben Anisol erwiesen sich in der Folge Thioanisol, Phenol, Thiophen, Furan und Pyrrol und deren Abkömmlinge als geeignete C-Nucleophile. Einen Überblick über die Anwendungsmöglichkeit der Reaktion ergibt *Schema 2*, in dem einige Produkte (**5c-p**) aufgeführt sind, die wir aus **4** ($R' = H$) resp. **7** ohne Schwierigkeiten in

Schema 2



guter Ausbeute kristallin erhielten. Die Strukturen der Verbindungen lassen sich aufgrund analytischer und spektroskopischer Daten eindeutig ableiten.

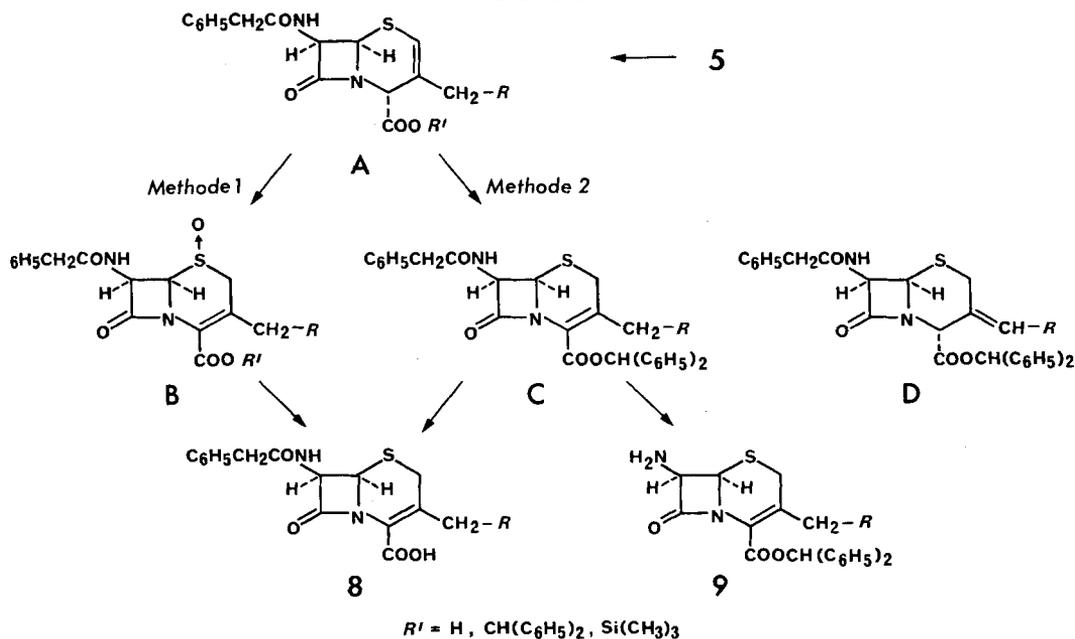
Die spektroskopischen Eigenschaften der Δ^2 -Cephalosporansäuren werden in [6] diskutiert. Ausser in den charakteristischen UV-, IR.- und PMR.-Spektren unterscheiden sie sich von den Δ^3 -Isomeren durch eine stark erhöhte Dextrorotation. Die Säuren der Δ^2 -Reihe sind in der Dünnschichtchromatographie generell polarer als die Δ^3 -Analoge, während ihre Benzhydrylester ein umgekehrtes Polaritätsverhältnis zeigen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeiten wurden keinerlei Anzeichen für das

Vorliegen von Epimeren am C(4) festgestellt. Die angegebene, versuchsweise Zuordnung [α -Konfiguration der Carboxylgruppe am C(4)] beruht auf Analogie [7].

Die Verknüpfungsstellen mit den C-Nucleophilen liessen sich im allgemeinen durch PMR.-Spektroskopie festlegen. Im speziellen Fall von **5e** gelang diese Zuordnung nur mit Hilfe der ^{13}C -NMR.-Spektroskopie⁴⁾. Die Strukturzuordnung von **5m** stützt sich auf Präzedenzfälle bei typischen elektrophilen Substitutionsreaktionen am Benzthiophen [8].

Wie erwartet, zeigten die Verbindungen vom Typ **5** praktisch keine antibakterielle Aktivität. Die Umwandlung in die entsprechenden antibakteriell aktiven Δ^3 -Cephem-derivate **8** (vgl. Schema 3) erfolgte mit den freien Säuren oder den Benzhydryl- oder

Schema 3



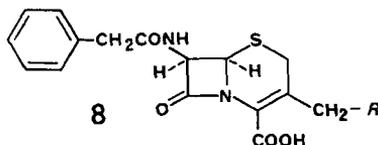
Silylestern vom Typ **A** entweder nach Methode 1 [9] über die Sulfoxide vom Typ **B** mit anschliessender Reduktion und Esterspaltung, oder, nach Methode 2, durch basenkatalysierte Isomerisierung zu den Benzhydrylestern vom Typ **C** mit anschliessender Entfernung der Esterschutzgruppe. Bei der basenkatalysierten Isomerisierung **A** \rightarrow **C** erhielt man allerdings in einzelnen Fällen ($R = \text{Thienyl}$ oder Furyl) merkliche Mengen von unerwünschten 3-Exomethylenverbindungen des Typs **D**.

Einige der neuen Cephalosporinderivate **8** sind in Tabelle 1 aufgeführt. Wie ersichtlich, zeigen diese Verbindungen *in vitro* im Vergleich zu 7β -Phenylacetamidoccephalosporansäure (**2**) z.T. ähnliche, jedoch keine verbesserten antibakteriellen Eigenschaften. Ebenso verhalten sie sich *in vivo*. Die verhältnismässig geringe Aktivität gegenüber *Gram*-negativen Keimen (*E. coli* und *K. pneumoniae*), dürfte z.T. auf

⁴⁾ Wir danken Herrn Dr. G. Rist aus unseren physikalischen Laboratorien für diese Untersuchung.

die Natur der N-Acylseitenkette – die hier aufgeführten Beispiele beschränken sich auf Phenylacetyl – zurückzuführen sein. Dieser Rest lässt sich durch eine PCl_5 -Spaltung [10] entfernen (z. B. **9c'**, **9k** und **9o**) und in der Folge durch andere Reste ersetzen.

Mikrobiologische Aktivitäten in vitro (Minimale Hemmkonzentrationen in $\mu\text{g/ml}$)^{b)}



R =	SA ^{w)}	SA ^{x)}	EC ^{y)}	KP ^{z)}
	0,04	4	30	–
	0,03	4	25	50
	0,03	6	20	60
	0,06	40	>100	> 100
	0,03	7	50	300
	0,1	35	>100	> 100
	0,02	2,5	20	80
	0,03	3	7	30
	0,1	2	50	70
	0,03	5	30	60
	0,3	30	>100	> 100
R = OAc	0,06	0,5	30	4

^{w)} *Staphylococcus aureus* SG 511, ^{x)} *Staphylococcus aureus* 2999, penicillin-resistent ^{y)} *Escherichia coli* 2018, ^{z)} *Klebsiella pneumoniae* 327

^{b)} Methodik und Charakterisierung der verwendeten Stämme siehe [11]. Wir danken Frau Dr. C. Schenk und Herrn Dr. L. Neipp aus unseren biologischen Laboratorien für die Testresultate.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden mit einem Apparat nach *Tottoli* bestimmt und sind, sofern nicht anders vermerkt, nicht korrigiert. Die optischen Drehungen wurden bei 20° und bei einer Konzentration von ca. 1% in einem Rohr von 1 dm Länge mit einem *Perkin-Elmer* Mod. 141 gemessen. Die $[\alpha]_D^{20}$ wurden aus den beiden gemessenen Werten bei den Hg-Dampflinien von 546 und 578 nm extrapoliert (Fehlergrenzen: $\pm 1^\circ$). Die Spektren wurden wie folgt aufgenommen: UV. Spektren mit einem *Cary-15* (angegebene Zahlen bedeuten nm (ϵ) von λ_{\max}); IR.-Spektren mit einem *Perkin-Elmer* Mod. 221 (wichtigste Banden in μ , *sh* = Schulter); NMR.-Spektren wenn nicht anders angegeben in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ mit einem *Varian* Mod. HA-100 oder HA-100-D (100 MHz; δ in ppm bezogen auf Tetramethylsilan; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, $d \times d$ = doppeltes Dublett, *m* = Multiplett, *br.* = breit, unstrukturiert, *AB* = *AB*-System, *J* = Kopplungskonstante in Hz). Die $\text{p}K_{\text{MCS}}$ -Werte wurden durch Titration in 80proz. wässrigem Methylcellosolve nach *Simon* [12] bestimmt.

Die Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel G mit Leuchtstoffzusatz wurden in den jeweils angegebenen Systemen ausgeführt und unter einer Niederdruckquecksilberlampe (254 nm) oder nach Entwicklung mit Joddampf ausgewertet. Zur Säulenchromatographie diente, sofern nicht anders vermerkt, Kieselgel 60 *Merck* (0,05–0,2 mm, reinst). Gereinigtes Kieselgel wurde wie folgt hergestellt: 1 kg Kieselgel 60 (*Merck*, Korngrösse 0,063–0,200 mm) wurde mehrmals mit dest. Wasser aufgeschlämmt und von den feinen Partikeln durch Dekantieren befreit. Auf einer grossen Glasfilternutsche wurde das Zurückgebliebene mit 2,5–3 l reiner konz. Salzsäure perkoliert und mit dest. Wasser neutral gewaschen. Nach dem Nachwaschen mit 2 l Methanol wurde 66 Std. bei 120–130° getrocknet.

Normale Aufarbeitung bedeutet: Eindampfen bei reduziertem Druck im Rotationsverdampfer (RV.), Aufnehmen des Rückstandes in den angegebenen Lösungsmitteln, wenn nötig Auftrennen in saure, neutrale und basische Anteile, Waschen der organischen Phase mit gesättigter (ges.) Kochsalzlösung, Trocknen mit Magnesiumsulfat und Eindampfen im Vakuum (i.V.). Bei der üblichen Aufarbeitung von Säuren erfolgte das Ansäuern mit 5M oder konz. Phosphorsäure, meistens unter Kühlung mit Eis.

Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur; HV. = Hochvakuum; DC. = Dünnschichtchromatographie; DMSO = Dimethylsulfoxid.

Herstellung der Ausgangsprodukte

7 β -Phenylacetamido-cephalosporansäure-benzhydrylester (**1**). Herstellung durch Umsetzung von **2** [10] in Dioxan/Methanol 4:1 mit Diphenyldiazomethan während 1 Std. bei RT. (Ausbeute 93% d.Th.). Smp. 143–144° (aus Methylenchlorid/Cyclohexan); Rf: 0,31 (Toluol/Essigester 4:1), 0,47 (Toluol/Aceton 4:1). – IR. (Nujol): 3,00 (NH); 5,58 (Lactam); 5,74 und 5,84 (2 Estergruppen); 6,01 (Amid I); 6,55 (Amid II).

$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 66,89	H 5,07	N 5,03	O 17,25	S 5,76%
(556,63)	Gef. „ 66,91	„ 5,26	„ 5,10	„ 17,20	„ 5,75%

Benzhydrylesterspaltung von **1**: Man übergoss den Benzhydrylester **1** mit Trifluoressigsäure/Anisol 4:1 (*v/v*) und dampfte nach 10 Min. bei RT. unter Zusatz von abs. Toluol im HV. zur Trockene ein. Zur Entfernung von **3** und unreaktiertem Anisol wurde der Rückstand mit Äther verrieben, abfiltriert und aus Aceton/Cyclohexan kristallisiert (Ausbeute an **2**: 91%).

3-Acetoxyethyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (**4**, R' = $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$). Eine Lösung von 3,90 g (10 mmol) **4** (R' = H) in 40 ml Dioxan und 10 ml Methanol wurde nach Zugabe von 1,4 Mol.-Äqu. Diphenyldiazomethan 90 Min. bei RT. stehengelassen. Der Eindampfrückstand, 2mal aus Methylenchlorid/Cyclohexan umkristallisiert, ergab 5,09 g (91,5%) des gewünschten Benzhydrylesters. Smp. 128,5–129°; $[\alpha]_D^{20} = +347^\circ$ (CHCl_3). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 250 (8500). – IR. (CH_2Cl_2): 2,89 (NH); 5,60 (Lactam); 5,72 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,23 (C=C); *sh* 6,62 und 6,67 (Amid II). – NMR. (CDCl_3): 1,87 (*s*/OCOCH₃); 3,56 (*s*/CH₂CO); 4,49 (*s*/CH₂O); 5,04 (*d*/J ca. 1,5/H-4); 5,11 (*d*/J = 4/H-6); 5,52 (*d* × *d*/J = 4 und 9/H-7); 6,31 (*d*/J ca. 1,5/H-2); 6,39 (*d*/J = 9/NHCO); 6,84 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,27 (*m*/3 C₆H₅).

$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 66,89	H 5,07	N 5,03	S 5,76%
(556,63)	Gef. „ 67,07	„ 4,78	„ 4,94	„ 5,83%

3-Acetoxyethyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**4**, R' = H) («Phenylacetamido-iso-cephalosporansäure»). Darstellung gemäss [6]: 110 g (0,281 mol) **2** löste man in 500 ml warmem Pyridin und gab nach Abkühlen auf 0° 42 ml Acetanhydrid zu. Nach 18 Std. bei 0° wurde die dunkel gefärbte, kristalline Masse mit 200 ml Essigester und 400 ml Äther verdünnt, filtriert und mit Äther gewaschen. Man erhielt total 114 g (86,5%) schwach bräunlich gefärbtes Pyridiniumsalz von **4** (R' = H), Smp. 243–245°, das durch Verteilung zwischen wässriger Phosphorsäure und Essigester zerlegt wurde. Die Säure **4** (R' = H) kristallisierte aus Essigester/Cyclohexan (Smp. 153–154°).

3-Hydroxymethyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**6**, R' = H), 3,40 g (8,7 mmol) **4** (R' = H) wurden in 70 ml bidest. Wasser aufgeschlämmt und durch Zugabe von 1N-Natronlauge (8,72 ml) auf pH 7,3 gestellt. Die resultierende klare Lösung wurde im Thermostatenbad auf 35° erwärmt und mit 80 mg eines gereinigten Esterasepräparates aus *Bact. subtilis* ATCC 6633 [13], gelöst in 3 ml Wasser, versetzt. Durch automatische Zugabe von 1N-Natronlauge mittels pH-Stat und Magnetburette wurde das pH konstant auf 7,4 gehalten. Nach 150 Min. waren 50% der berechneten Laugenmenge verbraucht. Man liess über Nacht ausreagieren und extrahierte die Titelverbindung nach Ansäuern auf pH 2 mit kaltem Essigester. Das dünnschichtchromatographisch einheitliche getrocknete Rohprodukt (2,974 g; 98,3%) wurde 2mal aus Essigester/Cyclohexan kristallisiert: 2,884 g **6** (R' = H), Smp. 156–156,5°; Rf: 0,42 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,54 (*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30); $[\alpha]_D^{20} = +496^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 207 (18000), *sh* 246 (5430). – IR. (Nujol): 3,01 (NH); 5,66 (Lactam); 5,75 (COOH); 6,02 (Amid I); 6,51 (Amid II). – NMR.: 3,48 (*s*/CH₂CO), 3,98 (*s*/CH₂O), 4,85 (*d*/J = 1,5–2/H-4), 5,06 (*d*/J = 4/H-6), 5,34 (*d* × *d*/J = 4 und 8/H-7), 6,34 (*d*/J = 1,5–2/H-2), 7,22 (*s*/C₆H₅), 9,04 (*d*/J = 8/NHCO); pK_{MCS}^* : 4,72 (Äqu.-Gew. 350,1).

C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₅ S	Ber. C 55,16	H 4,63	N 8,04	S 9,20%
(348,37)	Gef. „ 55,24	„ 4,90	„ 8,13	„ 9,29%

3-Hydroxymethyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (**6**, R' = CH(C₆H₅)₂), 2,10 g (6 mmol) **6** (R' = H) in 60 ml Dioxan/Methanol wurden mit einer 10proz. Lösung von rohem Diphenyldiazomethan (1,4 Mol-Äqu.) in Cyclohexan versetzt und 90 Min. bei RT. aufbewahrt. Der Eindampfdruckstand wurde durch ein kurzes Chromatogramm an Kieselgel gereinigt. Der mit Methylenchlorid unter Zusatz von 15–40% Essigester eluierte Benzhydrylester **6** [R' = CH(C₆H₅)₂] wurde 2mal aus Methylenchlorid/Benzol umkristallisiert (2,82 g; 91,5%). Smp. 179–179,5° (korr.); Rf: 0,32 (Toluol/Aceton 4:1), 0,50 (Toluol/Essigester 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +390^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 250 (6500). – IR. (CH₂Cl₂): 2,74 (OH); 2,89 (NH); 5,58 (Lactam); 5,71 (Ester); 5,90 (Amid I); *sh* 6,61 und 6,65 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 2,29 (*d*, *b*/J = 6/OH); 3,51 (*s*/CH₂CO); 3,91 und 3,99^a) (*AB*/J = 13/CH₂O); 5,04 (*d*/J ~ 1,5/H-4); 5,07 (*d*/J = 4/H-6); 5,46 (*d* × *d*/J = 4 und 9/H-7); 6,11 (*d*/J ~ 1,5/H-2); 6,68 (*d*/J = 9/NHCO); 6,79 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,21 (*s*, *br*/C₆H₅).

C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	Ber. C 67,69	H 5,09	N 5,44	S 6,23%
(514,60)	Gef. „ 67,45	„ 5,34	„ 5,42	„ 6,15%

3-Trifluoroacetoxyethyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**7**). Eine Lösung von 0,800 g (2,04 mmol) reinstem **4** (R' = H) in 4 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 15 Min. Stehen bei RT. mehrmals mit abs. Toluol versetzt und i.V. eingedampft. Das durchkristallisierte Rohprodukt wurde nach Trocknen im HV. (0,93 g; Smp. 135°) unter Ausschuss von Feuchtigkeit aus Chloroform umkristallisiert. Die erste Fraktion (0,650 g; 71,5%) schmolz bei 139–140°. – IR. (Nujol): 3,01 (NH); 5,60 (Trifluoroacetat); 5,65 (Lactam); 5,73 und 5,77 (COOH); 6,02 (Amid I); 6,54 (Amid II). – NMR. (CF₃COOH): 3,83 (*AB* → *A*₂/J = 13,5/CH₂CO); 4,97 und 5,16 (*AB*/J = 13/C=C–CH₂); 5,27 (*d*/J = 1,5/H-4); 5,43 (*d*/J = 4/H-6); 5,68 (*d* × *d*/J = 4 und 8/H-7); 6,68 (*d*/J = 1,5/H-2); 7,35 (*m*/C₆H₅); 8,00 (*d*/J = 8/teilweise ausgetauschtes NHCO).

Das Produkt verhielt sich bei der UV.-Spektroskopie in Feinsprit und bei der DC. auf Kieselplatten analog wie die entsprechende 3-Hydroxymethylverbindung **6** (R' = H).

Darstellung von **7** aus **6** (R' = H): 1,0 g (2,87 mmol) **6** (R' = H) wurde mit 5 ml abs. Trifluoressigsäure übergossen und nach kurzem Umschütteln in Gegenwart von abs. Toluol i.V. eingedampft. Das farblose Kristallinat von **7** wurde im HV. bei RT. über Kaliumhydroxid getrocknet.

^a) Koppelt mit OH; nach Zugabe von D₂O entsteht ein normales *AB*-Signal!

Umsetzungen mit C-Nucleophilen zu den Verbindungen [5. – 3-(4-Methoxybenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5a**) (vermischt mit dem o-Isomeren **5b**). 5,0 g (12,8 mmol) **4** (R' = H) wurden mit 10 ml abs. Anisol übergossen und durch Zugabe von 40 ml Trifluoressigsäure aufgelöst. Die klare Lösung wurde sofort im Wasserstrahlvakuum unter mehrmaliger Zugabe von abs. Toluol eingedampft. Die Lösung des Rückstandes in Aceton wurde mit ca. 30 g Silicagel versetzt und eingedampft. Der Rückstand, in Methylchlorid aufgeschlämmt, wurde auf eine Säule aus 150 g Silicagel aufgetragen und mittels Methylchlorid und Methylchlorid/Essigester-Gemischen eluiert. **5a** und **5b** wurden chromatographisch rein mit Methylchlorid/Essigester 6:1 bis 1:1 eluiert (4,802 g; 85,5%) und aus Essigester/Cyclohexan kristallisiert (4,587 g; 81,5%); Smp. 181,5–182° (Zers.; korr.). Beim weiteren Kristallisieren aus Aceton/1,1,1-Trichloräthan/Cyclohexan wurde aus dem Gemisch von o- und p-Isomeren das letztere angereichert, wobei der Smp. auf 188° stieg. Rf: 0,61 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21) 0,72 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:1); $[\alpha]_D = +379^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 224 (19200); *sh* 279 (3000) und 255 (7200). – IR. (Nujol): 3,02 (NH); 5,67 (Lactam); 5,77 (COOH); 6,05 (Amid I); 6,54 und 6,61 (Amid II). – NMR., Signale des Hauptproduktes **5a**: 3,42 (s) und 3,46 (s) (CH₂CO und C=C–CH₂); 3,67 (s/OCH₃); 4,45 (d/J = 1,5–2/H-4); 5,08 (d/J = 4/H-6); 5,35 (d \times d/J = 4 und 8/H-7); 6,23 (d/J = 1,5–2/H-2); 6,63 und 6,86 (A₂B₂/J = 8,5/C₆H₄); 7,21 (s/C₆H₅), 9,08 (d/J = 8/NHCO). Signale des Nebenproduktes **5b**: 3,42 (s) und 3,46 (s) (CH₂CO und C=C–CH₂); 3,71 (s/OCH₃); 4,61 (d/J = 1,5–2/H-4); 5,07 (d \times d/J = 4/H-6); 5,34 (d \times d/J = 4 und 8/H-7); 6,03 (d/J = 1,5–2/H-2); *ca.* 7,0 (*m/o*-disubst. C₆H₄); 7,21 (s/C₆H₅); 9,06 (d/J = 8/NHCO). – pK_{MCS}⁺: 5,20 (Äqu.-Gew.: 439).

C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	Ber. C 63,00	H 5,06	N 6,39	S 7,31%
(438,50)	Gef. ,, 62,69	,, 5,24	,, 6,29	,, 7,54%

5a und 5b aus 7: Rohes Trifluoressigsäure **7**, das aus 1 g **6** gewonnen worden war (s. Darst. von **7**) wurde mit 2 ml Anisol in 30 ml abs. Chloroform unter Zugabe von wenig abs. Formamid gelöst. Nach 20 Std. Stehen bei 50° wurde mit Methylchlorid verdünnt und wie üblich auf Säure aufgearbeitet. Die Kristallisation des Rohproduktes aus Aceton/Essigester/Cyclohexan ergab 0,96 g (76%) eines Gemisches der reinen **5a** und **5b**. Smp. 180–181° Zers.

3-(4-Hydroxybenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5c**). 23,4 g (60 mmol) **4** (R' = H) wurden mit 56,6 g (0,6 mol) Phenol versetzt, durch Zugabe von 200 ml abs. Trifluoressigsäure gelöst und 15 Min. bei RT. aufbewahrt. Nach Eindampfen unter Toluolzusatz wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen und auf Säure aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde in Methanol aufgenommen und in der Wärme mit Aktivkohle entfärbt. Das konzentrierte Filtrat (*ca.* 100 ml) wurde mit 400 ml Essigester verdünnt. Beim Konzentrieren in der Wärme wurden in 2 Fraktionen zusammen 23,70 g (93%) farbloses **5c** erhalten. Smp. 208–209° (Zers.) (aus Methanol/Essigester/Cyclohexan); Rf: 0,48 (n-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,72 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 44:12:44); $[\alpha]_D = +396^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Endabsorption mit *sh* bei 284 (1750), 276 (2150), 252 (6600) und 224 (16400). – IR. (Nujol): 3,01 (NH); 3,12 und 3,68 (assoz. OH); 5,75 (Lactam); 5,80 (COOH); 6,07 (Amid I); 6,12 und 6,20 (C=C); 6,62 (Amid II). – NMR.: 3,41 (s/C=C–CH₂); 3,51 (s/CH₂CO); 4,50 (d/J = 1,5/H-4); 5,13 (d/J = 4/H-6); 5,38 (d \times d/J = 4 und 8/H-7); 6,23 (d/J = 1,5/H-2); 6,71 und 6,98 (A₂B₂/J = 8,5/*p*-disubst. C₆H₄); 7,26 (s/C₆H₅); 9,11 (d/J = 8/NHCO). – pK_{MCS}⁺: 4,95 (Äqu.-Gew. 434).

C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	Ber. C 62,25	H 4,75	N 6,60	O 18,85	S 7,55%
(424,47)	Gef. ,, 61,98	,, 4,48	,, 6,46	,, 18,70	,, 7,72%

3-(5-Fluor-2-hydroxybenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5d**). Eine Lösung von 9,73 g (25,0 mmol) **4** (R' = H) und 11,2 g (100 mmol) 4-Fluorphenol in 50 ml Trifluoressigsäure wurde 1 Std. bei RT. unter Feuchtigkeitsschluss gerührt und dann i.V. eingedampft. Entfärbung des in Essigester/Methanol gelösten Rückstandes mit Aktivkohle und 2maliges Umkristallisieren ergab die reine Titelverbindung **5d** (5,48 g; 50%). Smp. 189–191°; Rf: 0,55 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21); $[\alpha]_D = +351^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 283 (4300), *sh* 248 (5700). – IR. (Nujol): 3,00 (NH); 5,67 (Lactam); 5,75 (COOH); 6,03 (Amid I); 6,53 (Amid II). – NMR.: 3,43 (br./C=C–CH₂); 3,48 (s/CH₂CO); 4,70 (d/J = 1/H-4); 5,11 (d/J = 3,5/H-6); 5,38 (d \times d/J = 3,5 und 7,5/H-7); 6,17 (d/J = 1/H-2); *ca.* 6,7–7,0 (*m/3* arom. H); 7,23 (s/C₆H₅); 9,61 (d/7,5/NHCO).

3-(4-Hydroxy-3-methoxy-benzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5e**). Analog wie bei der Herstellung von **5c** wurden 11,7 g (30 mmol) **4** (R' = H) während 15 Min. bei RT. mit 18,6 g (150 mmol) Guajakol und 300 ml abs. Trifluoressigsäure umgesetzt und aufgearbeitet. Die Kristallisation des Rohproduktes aus Methanol/Essigester/Cyclohexan ergab 11,74 g (86,2%) **5e**. Smp. 198–199° Zers. (aus Methanol/Essigester). - UV. (CH₃OH): 282 (3600), *sh* 235 (13700). - IR. (Nujol): 2,85 (OH); 2,99 (NH); 5,67 (Lactam); 5,74 (COOH); 5,99 (Amid I); 6,16 und 6,19 (C=C); 6,56 (Amid II). - NMR. [CDCl₃ + (CD₃)₂SO]: 3,44 (*s*/C=C-CH₂); 3,57 (*s*/CH₂CO); 3,79 (*s*/OCH₃); 4,67 (*d*/*J* ~ 1-1,5/H-4); 5,24 (*d*/*J* = 4/H-6); 5,51 (*d* × *d*/*J* = 4 und 8,5-9/H-7); 5,87 (*d*/*J* ~ 1-1,5/H-2); 6,54-6,85 (*m*/1,3,4-trisubst. C₆H₃); 7,26 (*s*/C₆H₅); 7,35 (*d*/*J* = 8,5-9/NHCO); 8,23 (br./COOH + OH). Es sind keine Signale von anderen Isomeren erkennbar.

C₂₃H₂₂N₂O₆S (454,50) Ber. C 60,78 H 4,88 N 6,16% Gef. C 60,49 H 4,93 N 6,36%

3-(3,4-Dihydroxybenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5f**). Eine Lösung von 17,6 g (160 mmol) Brenzkatechin in 120 ml abs. Trifluoressigsäure wurde mit 15,6 g (40 mmol) **4** (R' = H) versetzt und nach 15 Min. Stehen bei RT. eingedampft. Der Rückstand wurde auf Säure aufgearbeitet, wobei man 16,9 g (96%) dünn-schichtchromatographisch praktisch einheitliches Rohprodukt erhielt, welches aus Aceton/Essigester kristallisiert wurde. Smp. 114°; Rf: 0,73 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23), 0,44 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). - UV. (C₂H₅OH): 284 (3750), Endabsorption mit *sh* 250 (6900). - IR. (Nujol): *sh* 2,86 (OH); 3,01 (NH); 5,67 (Lactam); 5,77 (COOH); 6,06 (Amid I); 6,22 (C=C); 6,54 (Amid II). - NMR.: 3,33 (*AB* → *A*₂/*J* ca. 15/C=C-CH₂); 3,50 (*s*/CH₂CO); 4,51 (*d*/*J* ~ 1/H-4); 5,12 (*d*/*J* = 4/H-6); 5,38 (*d* × *d*/*J* = 4 und 8/H-7); 6,24 (*d*/*J* ~ 1/H-2); 6,39-6,72 (*m*/1,3,4-trisubst. C₆H₃); 7,26 (*s*/C₆H₅); 9,13 (*d*/*J* = 8/NHCO).

C₂₂H₂₀N₂O₆S · 1H₂O (458,49) Ber. C 57,63 H 4,84 N 6,11% Gef. C 57,59 H 4,91 N 5,96%

3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5g**). Eine Lösung von 0,800 g (2,05 mmol) **4** (R' = H) und 1,12 g (8,1 mmol) Hydrochinondimethyläther in 4,5 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 20 Min. Stehen bei RT. eingedampft. Die übliche extraktive Auftrennung in neutrale und saure Anteile ergab 0,714 g (74,5%) **5g**, welches aus Aceton/Essigester/Cyclohexan kristallisiert wurde. Smp. 182–183° (Zers.); Rf: 0,67 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,48 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); [α]_D = +325° (Dioxan). - UV. (C₂H₅OH): 293 (4350), *sh* 258 (4900), 250 (6000) und 221 (17600). - IR. (Nujol): 2,99 (NH); 5,68 (Lactam); 5,77 (COOH); 6,01 (Amid I); 6,56 (Amid II). - NMR.: 3,44 und 3,49 (2 *s*/CH₂CO und C=C-CH₂); 3,66 und 3,69 (2 *s*/2 OCH₃); 4,66 (*d*/*J* ~ 1,5/H-4); 5,11 (*d*/*J* = 4/H-6); 5,39 (*d* × *d*/*J* = 4 und 8/H-7); 6,11 (*d*/*J* ~ 1,5/H-2); 6,70-6,94 (*m*/3 arom. H); 7,24 (*s*/C₆H₅); 9,11 (*d*/*J* = 8/NHCO). - pK_{MCS}: 5,05 (Äqu.-Gew.: 468,7).

C₂₄H₂₄N₂O₆S Ber. C 61,53 H 5,16 N 5,98 S 6,84%
(468,53) Gef. ,, 61,74 ,, 5,38 ,, 5,89 ,, 6,80%

3-(4-Methylthiobenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5h**). Eine Lösung von 1,17 g (3 mmol) **4** (R' = H) und 1,50 ml (12 mmol) Thioanisol in 10 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 30 Min. Stehen bei RT. wie üblich unter Toluolzusatz eingedampft und auf Säure aufgearbeitet. Das rohe **5h** (0,553 g; 40,5%) wurde 2mal aus Aceton/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 183–184°; Rf: 0,78 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23); 0,62 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). - UV. (CH₃OH): 257 (16350). - IR. (Nujol): 2,99 (NH); 5,67 (Lactam); 5,76 (COOH); 6,04 (Amid I); 6,56 (Amid II). - NMR.: 2,43 (*s*/SCH₃); 3,49 (*s*/CH₂CO); 3,42 und 3,61 (*AB*/*J* = 13/C=C-CH₂); 4,47 (*d*/*J* = 1-1,5/H-4); 5,12 (*d*/*J* = 4-4,5/H-6); 5,36 (*d* × *d*/*J* = 4,5 und 8/H-7); 6,30 (*d*/*J* = 1-1,5/H-2); 7,19 (¹/₂ *A*₂*B*₂/*J* = 3) und 7,24 (br.) (total 9 arom. H); 9,10 (*d*/*J* = 8/NHCO). Zusätzliche Signale mit ca. ¹/₄ der Intensität bei 4,65 (*b*/H-4) und 5,96 (*d*/*J* ~ 1-1,5/H-2).

3-(4-Methoxy-1-naphthylmethyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5i**). Eine Lösung von 15,6 g (40 mmol) **4** (R' = H) und 31,6 g (200 mmol) 1-Methoxynaphthalin in 80 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 15 Min. Stehen bei RT. eingedampft. Nach üblicher Aufarbeitung auf Säure wurde das Rohprodukt aus Essigester kristallisiert (13,25 g; 75,5%; Smp. 194–196°). Die Analysenprobe wurde aus Methanol umkristallisiert. Smp. 196°; Rf: 0,71 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,52 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). - UV. (CH₃OH): 298 (7600), 308 (5800) und 230 (15800), *sh* 321 (3600). - IR. (Nujol): 3,02 (NH); 5,68 (Lactam); 5,78

(COOH); 6,06 (Amid I); 6,17 (C=C); 6,31 (C=C arom.); 6,59 (Amid II). – NMR.: 3,49 ($s/\text{CH}_2\text{CO}$); 3,84 und 4,01 (AB/J ca. 15/C=C–CH₂); 3,95 (s/OCH_3); 4,82 ($d/J = 1-1,5/\text{H-4}$); 5,16 ($d/J = 4,5/\text{H-6}$); 5,42 ($d \times d/J = 4,5$ und $8,5/\text{H-7}$); 5,98 ($d/J = 1-1,5/\text{H-2}$), 6,92 ($d/J = 8/\text{H-3}'$); 7,24 ($s/\text{C}_6\text{H}_5$); 7,33 ($d/J = 8/\text{H-2}'$); 7,53, 7,98 und 8,23 (alle $m/\text{H-5}'$ bis $\text{H-8}'$); 9,09 ($d/J = 8,5/\text{NHCO}$). $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (488,56) Ber. C 66,38 H 4,95 N 5,73% Gef. C 65,96 H 4,90 N 5,82%

3-(2-*Thenyl*)-7- β -phenylacetamido-ceph-2-em-4- α -carbonsäure (**5k**). 19,50 g (0,05 mol) **4** ($\text{R}' = \text{H}$) wurden mit 16,0 ml (0,2 mol) frisch dest. Thiophen übergossen und durch Zugabe von 0,8 l abs. Trifluoressigsäure in Lösung gebracht. Nach 15 Min. Stehen bei RT. arbeitete man wie üblich auf. Das Rohprodukt wurde an 500 g gereinigtem Silicagel aufgetrennt. Dünnschichtchromatographisch einheitliches **5k** wurde mit Methylenchlorid/Methylacetat 3:1 eluiert (17,06 g; 83,5%) und aus Aceton/Methylacetat/Cyclohexan kristallisiert. Bei einem analogen Versuch wurde das Rohprodukt in Methanol gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Nach Zugabe von Äthylacetat in der Wärme kristallisierte **5k** aus: 12,29 g (59,5%). Smp. 191,5–192,5° (Zers.) aus Aceton/1,1,1-Trichloräthan; Rf: 0,51 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,67 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 44:12:44); $[\alpha]_{\text{D}} = +392^\circ$ (Dioxan). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 231 (15700), *sh* 253 (8400). – IR. (Nujol): 3,00 (NH); 5,67 (Lactam), 5,75 (COOH); 6,02 (Amid I); 6,55 (Amid II). – NMR. [$\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: 3,60 ($s/\text{CH}_2\text{CO}$); 3,70 und 3,88 ($AB/J = 16-16,5/\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$); 4,79 ($d/J = 1-1,5/\text{H-4}$); 5,26 ($d/J = 4/\text{H-6}$); 5,54 ($d \times d/J = 4$ und $8/\text{H-7}$); 6,05 ($d/J = 1-1,5/\text{H-2}$); 6,84–6,99 (AB von $ABX/\text{H-3}$ und H-4 des Thiophenrestes); 7,15 ($d \times d/J$ von ABX , J_1 ca. 1,5/ J_2 ca. 5/ H-5 des Thiophenrestes); 7,28 ($s/\text{C}_6\text{H}_5$); 7,69 ($d/J = 8/\text{NHCO}$); 8,64 (br./COOH und HDO); Spuren des Thienyl-3'-Analogen sind an den Signalen bei 4,72 und 5,95 erkennbar (je ein d/J ca. 1–1,5). – $pK_{\text{MCS}}^{\text{S}}$: 4,84, 4,81 (Äqu.-Gew. 418, 419).

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ Ber. C 57,95 H 4,38 N 6,76 O 15,44 S 15,47%
(414,50) Gef. „ 57,75 „ 4,44 „ 6,62 „ 15,33 „ 15,27%

3-[5-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonylaminomethyl)-2-thenyl]-7- β -phenylacetamido-ceph-2-em-4- α -carbonsäure (**5l**). **4** ($\text{R}' = \text{H}$) wurde analog wie im vorhergehenden Beispiel mit Trifluoressigsäure und 2-(Trichloräthoxycarbonylaminomethyl)-thiophen umgesetzt. Das Produkt wurde aus Essigester/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 101–102°; Rf: 0,82 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,65 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 238 (15190). – IR. (CH_2Cl_2): 2,90 (NH); 5,62 (Lactam); 5,74 (COOH und NHCOO); 5,92 (Amid I); 6,61 (Amid II). – NMR. ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$): 3,58 und 3,78 ($AB/J = 15/\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$); 3,63 ($s/\text{CH}_2\text{CO}$). – 4,48 ($s/\text{CH}_2-\text{N}$); 4,75 ($s/\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,75 ($d/J = 1/\text{H-4}$); 5,23 und 5,78 ($AB/J = 4/\text{H-6} + \text{H-7}$); 6,01 ($d/J = 1/\text{H-2}$); 6,66 und 6,78 ($AB/J = 3/\text{Thiophen-H}$); 7,30 ($s/\text{C}_6\text{H}_5$).

2-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonylaminomethyl)-thiophen wurde wie folgt hergestellt: Eine Lösung von 39,74 g (0,35 mol) 2-Aminomethyl-thiophen [14] und 41,70 g (0,53 mol) Pyridin in 200 ml Methylenchlorid wurde auf 0° gekühlt und eine Lösung von 68,5 ml (0,53 mol) 2,2,2-Trichloräthyl-chlorformiat in 150 ml Methylenchlorid unter Rühren zugetropft. Man rührte 1 Std. bei 0° und 1 Std. bei RT., und wusch das Gemisch 2mal mit Wasser und einmal mit ges. Kochsalzlösung. Bei der Chromatographie des Eindampfrückstandes an 140 g Kieselgel wurde die Titelverbindung mit Toluol/Methylenchlorid 1:1 eluiert (91,4 g; 90,5%). – IR. (CH_2Cl_2): 2,94 (NH); 5,75 (Urethan); 6,63 (Amid II). – NMR. (CDCl_3): 4,56 ($d/J = 6/\text{CH}_2\text{N}$); 4,75 ($s/\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6,93 (AB -Teil eines ABX -Systems/Thiophen-H-3 und -H-4); 7,23 ($d \times d$, X -Teil eines ABX -Systems/ $J = 2$ und $4/\text{Thiophen-H-5}$).

3-(3-Benzthiophenyl)-methyl-7- β -phenylacetamido-ceph-2-em-4- α -carbonsäure (**5m**). Eine Lösung von 0,780 g (2,0 mmol) **4** ($\text{R}' = \text{H}$) und 1,43 g (10 mmol) 1-Benzthiophen in 5 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 15 Min. Stehen bei RT. mit abs. Toluol verdünnt und im HV. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Toluol kristallisiert und ergab 0,88 g (94,8%) **5m**. Smp. 193–195° (Zers.) aus Essigester/Cyclohexan; Rf: 0,77 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,60 (Essigester/Pyridin/Essigsäure/Wasser 62:21:6:11); $[\alpha]_{\text{D}} = +304^\circ$ (Dioxan). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 300 (3400), 290 (3200), 229 (33200), *sh* ca. 255 (9500). – IR. (Nujol): 3,03 (NH); 5,67 (Lactam); 5,75 (COOH); 6,01 (Amid I); 6,23 (C=C); 6,53 (Amid II). – NMR. [$\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: 3,53 (s/COCH_2); 3,82 ($s/\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$); 4,82 ($d/J = 1/\text{H-4}$); 5,25 ($d/J = 4/\text{H-6}$); 5,47 ($d \times d/J = 4$ und $8/\text{H-7}$); 6,05 ($d/J = 1/\text{H-2}$); ca. 7,0–7,9 ($m/\text{arom. H}$), 8,45 ($d/J = 8/\text{NHCO}$). – $pK_{\text{MCS}}^{\text{S}}$: 4,80 (Äqu.-Gew. 479).

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ Ber. C 62,06 H 4,34 N 6,02 S 13,80%
(464,57) Gef. „ 61,88 „ 4,30 „ 6,14 „ 13,31%

3-Furfuryl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (5n). Eine Lösung von 7,808 g (20 mmol) **4** (R' = H) in 60 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 15 Min. Stehen bei RT. nach Zusatz von abs. Toluol im HV. eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde 2 Std. über Kaliumhydroxidpillen im HV.-Exsikkator getrocknet. Die trockene *3-Trifluoroacetoxy-methyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (7)* wurde in 200 ml abs. Formamid und 5,80 ml (80 mmol) Furan gelöst. Die Lösung wurde 1 Std. unter Stickstoff auf 50° erwärmt. Hierauf verdünnte man mit 500 ml Essigester, extrahierte die Säuren mit 10proz. wässriger Dikaliumhydrogenphosphatlösung und arbeitete die Extrakte auf Säure auf. Die beim Konzentrieren der dabei erhaltenen Essigesterextrakte auskristallisierende Titelverbindung **5n** wurde abfiltriert (7,22 g; 90,5%). Smp. 190–191,5° (Zers.) (aus Aceton/Essigester/Cyclohexan); Rf: 0,37 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,71 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 44:12:44); $[\alpha]_D + 416^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Endabsorption mit *sh* 248 (6600). – IR. (Nujol): 3,01 (NH); 5,67 (Lactam); 5,75 (COOH); 6,02 (Amid I); 6,21 (C=C); 6,53 (Amid II). – NMR. [CDCl₃ + (CD₃)₂SO]: 3,52 und 3,65 (AB/J = 16/C=C–CH₂); 3,58 (*s*/CH₂CO); 4,75 (*d*/J = 1–1,5/H-4); 5,24 (*d*/J = 4/H-6); 5,55 (*d* × *d*/J = 4 und 8,5/H-7); 5,96 (*d*/J = 1–1,5/H-2); 6,12 (*d*/J = 3,5/H-3 des Furanrests); 6,28 (*d* × *d*/J = 3,5 und 2/H-4 des Furanrests); 7,28 (*s*/C₆H₅), *ca.* 7,40 (*m*, br./H-5 des Furanrests und COOH); 7,48 (*d*/J = 8,5/NHCO). – pK_{MCS}^* : 4,82 (Äqu.-Gew. 403).

C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	Ber. C 60,29	H 4,55	N 7,03	O 20,08	S 8,05%
(398,43)	Gef. „ 60,02	„ 4,83	„ 6,96	„ 20,01	„ 8,06%

In einem weiteren Experiment wurde das analog hergestellte **7** mit 300 ml abs. Methylenchlorid und 20 ml dest. Furan 17 Std. unter Stickstoff rückfließend gekocht. Die praktisch klare, schwach bräunliche Lösung wurde mit Aktivkohle behandelt und eingedampft. Das durchkristallisierte **5n** wurde im HV. über Kaliumhydroxidpillen getrocknet (Ausbeute quantitativ) und ohne weitere Reinigung für Isomerisierungsversuche eingesetzt.

3-(5-Carboethoxy-furfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (5o). 23,65 g (60 mmol) **4** (R' = H) wurden mit 44 ml (51,9 g; 0,41 mol; 6,85 Mol-Äqu.) frisch dest. Furan-2-carbonsäure-methylester übergossen und durch Zugabe von 200 ml abs. Trifluoressigsäure in Lösung gebracht. Nach 15 Min. Stehen bei RT. wurde die klare Lösung nach Zugabe von abs. Toluol im HV. eingedampft und der Rückstand wie üblich auf Säure aufgearbeitet. Die konzentrierten rotbraunen Extrakte wurden durch eine Säule mit der *ca.* 20fachen Menge gereinigtem Kieselgel filtriert. **5o** wurde mit Methylenchlorid/35–40% Essigester eluiert und aus Aceton/Essigester/Cyclohexan kristallisiert (20,57 g; 75,3%). Smp. 187–189° (Zers.); 193–194,5° (Zers.) aus Essigester/Methanol; Rf: 0,63 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,40 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); $[\alpha]_D = +308^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 262 (19100). – IR. (Nujol): 3,01 (NH); 5,67 (Lactam); 5,76 und *sh* bei 5,79 (Ester und Säure); 6,01 (Amid I); 6,53 (Amid II); 8,22 (COOH). – NMR. (CDCl₃ + (CD₃)₂SO): 3,60 (*s*/CH₂CO), 3,64 und 3,78 (AB/J = 16/C=C–CH₂); 3,84 (*s*/COOCH₃); 4,73 (*d*/J ~ 1,5/H-4); 5,27 (*d*/J = 4/H-6); 5,56 (*d* × *d*/J = 4 und 8,5/H-7); 6,10 (*d*/J ~ 1,5/H-2); 6,33 (*d*/J = 3,5/Furan-H-3); 6,97 (br./COOH und HDO); 7,10 (*d*/J = 3,5/Furan-H-4); 7,28 (*s*/C₆H₅); 8,31 (*d*/J = 8,5/NHCO). – pK_{MCS}^* : 4,61 (Äqu.-Gew. 468).

C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₇ S · 1/4 H ₂ O	Ber. C 57,32	H 4,48	N 6,08	O 25,16	S 6,95%
(460,98)	Gef. „ 57,20	„ 4,50	„ 6,13	„ 25,10	„ 7,04%

3-(5-Carboxyfurfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (5o'). Eine Lösung von 4,57 g (20 mmol) **5o** in 50 ml Dioxan wurde unter Zugabe von 10 ml 1N Natronlauge 30 Min. gerührt, anschliessend im Wasserstrahlvakuum auf *ca.* 10 ml eingengt und mit 40 ml Wasser verdünnt. Dann wurde 23 Std. bei 34–36° gerührt, wobei die wässrige Lösung mittels einer automatischen Titriervorrichtung durch Zugabe von total 43,7 ml 1N Natronlauge bei pH 10,0–10,3 gehalten wurde. Die Lösung wurde durch Extraktion mit 50 ml Essigester von Neutralprodukten befreit, mit 20proz. Phosphorsäure auf pH 2,5 gestellt und 2mal mit je 100 ml Essigester extrahiert. Man erhielt 4,49 g Rohprodukt, welches an 230 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert wurde. **5o'** wurde mit Methylenchlorid/Methylacetat 4:1 eluiert und aus Aceton/Methylacetat/Cyclohexan umkristallisiert (1,94 g; 44%). Smp. 204–207°; Rf: 0,55 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,25 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); $[\alpha]_D = +349^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 260 (15900). – IR. (Nujol): 3,02 (NH); 5,66 (Lactam); 5,74 und 5,77 (COOH); 6,03 (Amid I); 6,26 (C=C); 6,53 (Amid II). – NMR.: 3,48 und 3,64 (2*s*/CH₂CO und C=C–CH₂); 4,67

(s/H-4); 5,12 ($d/J = 4/H-6$); 5,35 ($d \times d/J = 4$ und $9/H-7$); 6,22 (s/H-2); 6,32 und 7,09 (AB/J = 3/Furan-H); 7,22 (s/C₆H₅); 9,14 (s/NHCO). - pK_{MCS}^* : 4,55 und 5,95 (Äqu.-Gew. 224).

C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₇ S	Ber. C 57,00	H 4,10	N 6,33	S 7,26%
(442,45)	Gef. ,, 56,78	,, 3,88	,, 6,29	,, 7,24%

3-[[5-Carbomethoxy-2-pyrryl]-methyl]-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (**5p**), -benzhydrylester und -sulfoxid. - a) Benzhydrylester: Eine Lösung von 3,90 g (10 mmol) **4** (R' = H) und 5,0 g (40 mmol) 2-Carbomethoxypyrrrol in 20 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 15 Min. Stehen bei RT. eingedampft. Der Rückstand wurde auf Säure aufgearbeitet und das Rohprodukt (6,1 g) mit 3,8 g (19,5 mmol) rohem Diphenyldiazomethan in 150 ml Essigester/Methanol (14:1) 30 Min. bei RT. umgesetzt. Chromatographie des rohen Benzhydrylesters an Kieselgel lieferte bei der Elution mit Methylenchlorid/Methylacetat 9:1 3,485 g (56%) amorphes Produkt. Rf: 0,52 (Toluol/Aceton 4:1), 0,68 (Toluol/Essigester 1:1). - IR. (CH₂Cl₂): 2,90 (NH); 2,98 (NH); 5,62 (Lactam); 5,71 und 5,83 (Ester); 5,91 (Amid I); 6,23 (C=C); 6,68 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 3,56 (s/CH₂CO); 3,68 (s/C=C-CH₂); 3,75 (s/OCH₃); 4,83 ($d/J \sim 1-1,5/H-4$); 5,15 ($d/J = 4/H-6$); 5,52 ($d \times d/J = 4$ und $9/H-7$); 5,81 ($d/J \sim 1-1,5/H-2$); 5,84 ($d/J = 4/H-3'$); 6,30 ($d/J = 9/NHCO$); 6,73 ($d/J = 4/H-4'$); 6,86 [s/CH(C₆H₅)₂]; 7,28 («s»/3 C₆H₅).

b) Carbonsäure **5p** 0,989 g (1,59 mmol) Benzhydrylester wurden durch Einwirkung von 10 ml abs. Trifluoressigsäure in Gegenwart von 3 ml Anisol 15 Min. bei RT. solvolysiert. Die Aufarbeitung des Eindampfrückstandes auf saure Anteile ergab 0,724 g (prakt. quantitativ) amorphes **5p**. Rf: 0,65 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23), 0,49 (n-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); $[\alpha]_D = +174^\circ$ (CHCl₃). - UV. (CH₃OH): 270 (9700). - IR. (Nujol): 2,92 (NH), 3,00 (NH), 5,65 (Lactam), 5,82 (Ester), 5,92 (Amid I), 6,63 und 6,69 (Amid II).

c) Als kristallines Derivat wurde das 3-[[5-Carbomethoxy-2-pyrryl]-methyl]-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1 β -oxid hergestellt: 0,310 g (0,5 mmol) amorpher **5p**-Benzhydrylester, in 10 ml Methylenchlorid gelöst, wurden mit 0,100 g (0,6 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure während 1 Std. bei RT. umgesetzt. Übliche Aufarbeitung gefolgt von Säulenchromatographie an Kieselgel ergab 0,208 g (65%) 1 β -Sulfoxid durch Elution mit Methylenchlorid unter Zusatz von 5-10% Methylacetat. Smp. 195-197° (aus Essigester); Rf: 0,34 (Toluol/Aceton 4:1), 0,28 (Toluol/Essigester 1:1). - UV. (CH₃OH): 274 (16400). - IR. (Nujol): 2,99 (NH); 5,57 (Lactam); 5,68 und 5,83 (2 Estergruppen); 6,03 (Amid I); 6,14 und 6,30 (C=C); 6,55 (Amid II). - NMR. [CDCl₃ + (CD₃)₂SO]: 3,20⁷⁾ und 3,59 (AB/J = 18/CH₂SO); 3,80 (s/OCH₃); 3,83 (s/C=C-CH₂); 4,60 ($d/J = 4,5$ mit zusätzl. Kopplung von ca. 1/H-6); 5,95 ($d \times d/J = 4,5$ und $9/H-7$); 6,04 ($d/J = 3,5-4/H-3'$); 6,76 ($d/J = 3,5-4/H-4'$); 6,93 [s/CH(C₆H₅)₂], 7,28 (s/3 C₆H₅); 7,39 ($d/J = 9/NHCO$).

Überführung von Verbindungen der Formel 5 in die biologisch aktiven Derivate 8. - 3-(4-Methoxybenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**8a**). Methode 2: 1,50 g (3,42 mmol) **5a** (vermischt mit wenig **5b**) wurden in 50 ml Dioxan/Methanol 4:1 bis zur bleibenden Rotfärbung mit Diphenyldiazomethan versetzt. Nach 2 Std. Stehen bei RT. wurde i.V. eingedampft und der Rückstand durch kurze Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Die chromatographisch einheitlichen Fraktionen (1,838 g, 90% d. Th.) ergaben durch 4malige Kristallisation aus Methylenchlorid/1,1,1-Trichloräthan/Cyclohexan den isomerenfreien 3-(4-Methoxybenzyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester. Smp. 145-145,5° (korr.); Rf: 0,58 (Toluol/Aceton 4:1), 0,38 (Toluol/Essigester 3:1); $[\alpha]_D = +317^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): 253 (8600), *sh* 285 (1900).

C ₃₆ H ₃₂ N ₂ O ₅ S	Ber. C 71,50	H 5,33	N 4,63	S 5,30%
(604,72)	Gef. ,, 71,60	,, 5,34	,, 4,65	,, 5,51%

0,666 g (1,1 mmol) dieses Benzhydrylesters wurden in 6 ml einer 10proz. Lösung von Triäthylamin in abs. Pyridin gelöst. Nach 3 $\frac{1}{2}$ Tagen Stehen unter Stickstoff bei RT. im Dunkeln wurde die gelbe Lösung eingedampft und der im HV. getrocknete Rückstand an 100 Teilen Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Methylenchlorid 7:3 wurden zunächst 0,192 g reines Δ^2 -Isomeres isoliert, gefolgt von Mischfraktionen mit zunehmendem Gehalt an Δ^2 -Isomeres (0,384 g). Aus diesen wurde durch Kristallisation aus Methylenchlorid/1,1,1-Trichloräthan/Cyclohexan

⁷⁾ Koppelt mit H-6 mit $J \sim 1$.

weitere 0,132 g reiner Δ^3 -Benzhydrylester gewonnen (total 0,324 g; 48,7%). Smp. 198,5–199,5°; Rf: 0,61 (Toluol/Aceton 4:1), 0,58 (Toluol/Äther 1:1); $[\alpha]_D = -86^\circ$ (CHCl_3). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 259 (10700). $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ Ber. C 71,50 H 5,33 N 4,63 O 13,23 S 5,30% (604,72) Gef. ,, 71,65 ,, 5,40 ,, 4,72 ,, 13,19 ,, 5,24%

Zur Herstellung der Säure **8a** wurden 1,21 g (2 mmol) Benzhydrylester durch 10minütige Einwirkung von 12 ml Trifluoressigsäure in Gegenwart von 8 ml Anisol solvolysiert. Der Eindampfrückstand wurde an 55 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert. **8a** wurde durch Elution mit Methylenechlorid/Methylacetat 9:1 isoliert (0,696 g; 79,4%) und aus Methylacetat/Methylenechlorid/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 174–176° (Zers.); Rf: 0,74 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,64 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11); $[\alpha]_D = -56^\circ$ (Dioxan). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 264 (9800). - IR. (Nujol): 2,83; 3,66 und *sh* bei 3,84 (COOH); 3,01 (NH); 5,61 (Lactam); 5,87 (COOH); 6,02 (Amid I); 6,08 und 6,19 (C=C); 6,52 (Amid II). - NMR. [$\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: 3,12 und 3,29 (*AB*/*J* = 18/ CH_2S); 3,47 und 4,04 (*AB*/*J* = 14/ $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$); 3,60 (*s*/ CH_2CO); 3,77 (*s*/ OCH_3); 4,96 (*d*/*J* = 4,5/*H*-6); 5,74 (*d* \times *d*/*J* = 4,5 und 9/*H*-7); 6,58 (*br.*/ $\text{NHCO} + \text{COOH}$); 6,81 und 7,18 (A_2B_2 /*J* = 8,5/*p*-disubst. C_6H_4); 7,27 (*s*/ C_6H_5). - pK_a^{MCS} : 5,37, 5,36 (Äqu.-Gew.: 440,6, 441,3).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ Ber. C 63,00 H 5,06 N 6,39 S 7,31% (438,50) Gef. ,, 62,45 ,, 5,04 ,, 6,46 ,, 7,14%

3-(4-Hydroxybenzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**8c**). Methode 2: 5,60 g (13,1 mmol) Rohkristallisat von **5c**, in 50 ml Dioxan/Methanol 4:1 gelöst, wurden mit 3,8 g Diphenyldiazomethan versetzt. Nach 60 Min. bei RT. wurde die rote Lösung mit wenigen Tropfen Eisessig versetzt. Der Eindampfrückstand wurde durch kurze Chromatographie an 240 g Kieselgel gereinigt. Reiner 3-(4-Hydroxybenzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-2-em-4-carbonsäure-benzhydrylester wurde mit Methylenechlorid/Essigester 9:1 und 4:1 eluiert (7,82 g) und aus Methylenechlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert (6,90 g; 90%). Smp. 133–134°; Rf: 0,34 (Toluol/Aceton 4:1), 0,44 (Toluol/Essigester 2:1); $[\alpha]_D = +334^\circ$ (CHCl_3). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 253 (7650), *sh* 280 (2400).

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (590,70) Ber. C 71,17 H 5,12 S 5,43% Gef. C 71,05 H 5,31 S 5,55%

2,0 g (3,38 mmol) dieses Esters wurden in 21,6 ml abs. Pyridin gelöst und nach Zugabe von 2,4 ml Triäthylamin $3\frac{1}{2}$ Tage bei RT. im Dunkeln aufbewahrt. Der im HV. getrocknete Eindampfrückstand wurde an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit Methylenechlorid, das 5% Methylacetat enthielt, wurden zunächst 0,964 g reiner 3-(4-Hydroxybenzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester eluiert und aus Methylenechlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert (0,707 g; Smp. 167–168°). Kristallisation der Mutterlaugenrückstände zusammen mit den folgenden Mischfraktionen (0,507 g) ergab weitere 0,352 g reinen Δ^3 -Ester (total: 1,059 g; 53%). Die vereinigten Kristallisate des Δ^3 -Esters wurden nochmals aus Methylenechlorid/Äther/Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 169–170°; Rf: 0,38 (Toluol/Aceton 4:1), 0,59 (Toluol/Essigester 2:1). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 267 (9600).

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ Ber. C 71,17 H 5,12 N 4,74 O 13,54% S 5,43% (590,70) Gef. ,, 71,12 ,, 5,17 ,, 4,55 ,, 13,57% ,, 5,54%

0,789 g (1,34 mmol) dieses Materials wurden mit 2 ml Anisol und 8 ml Trifluoressigsäure während 15 Min. bei RT. umgesetzt. Der Eindampfrückstand wurde auf Säure aufgearbeitet und das Rohprodukt (0,62 g) an 35 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert. Mit Methylenechlorid/Methylacetat 85:15 und 80:20 wurden 0,528 g (93%) dünn-schichtchromatographisch einheitliche Säure **8e** eluiert. 0,444 g (1,045 mmol) des amorphen Produkts wurden in wenig Methanol aufgelöst und mit 0,5 ml 3M Natrium-2-äthylhexanoatlösung in Methanol versetzt. Bei der tropfenweisen Zugabe von Äther schieden sich feine farblose Kristalle des Natriumsalzes der Säure **8c** aus (0,344 g; 74%). Smp.: Zers. unter Braunfärbung ab 235°; Rf: 0,69 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,45 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); $[\alpha]_D = +130^\circ$ (H_2O); UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 264 (11600). - IR. (Nujol): 2,92 (NH); 5,64 (Lactam); 5,99 (Amid I); 6,17; 6,27 (COO^-); 6,54 (Amid II). - NMR.: 2,98 und 3,27 (*AB*/*J* = 17/ CH_2S); 3,52 (*s*/ CH_2CO); 3,41 und 3,92 (*AB*/*J* = 14/ $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$); 4,88 (*d*/*J* = 4,5/*H*-6); 5,44 (*d* \times *d*/*J* = 4,5 und 8/*H*-7); 6,70 und 7,14 (A_2B_2 /*J* = 8/*p*-disubst. C_6H_4); 7,26 (*s*/ C_6H_5); 7,98 (*d*/*J* = 8/ NHCO), *ca.* 9,8 (*br.*/ OH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ (446,45) Ber. C 59,19 H 4,29 N 6,27% Gef. C 58,95 H 4,26 N 6,35%

3-(4-Acetoxybenzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**8c'**). 0,885 g (1,5 mmol) 3-(4-Hydroxybenzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester, gelöst in 25 ml abs. Acetonitril, wurden mit 1,18 ml (1,30 g; 16,5 mmol) Acetylchlorid versetzt. Zur eisgekühlten Lösung wurden 1,2 ml (1,18 g; 15 mmol) abs. Pyridin in 8 ml Acetonitril getropft. Der sofort ausfallende Niederschlag wurde durch Verdünnung mit 80 ml Acetonitril aufgelöst. Nach 2 Std. bei RT. dampfte man i.V. ab, nahm den Rückstand in 150 ml Methylchlorid auf, wusch je 2mal mit 1 N Salzsäure, 1 N Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, und filtrierte durch eine Säule aus 50 g Kieselgel. Der mit Methylchlorid eluierte reine 3-(4-Acetoxybenzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester wurde aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert (0,865 g; 91,5%). Smp. 172–173,5°; Rf: 0,37 (Toluol/Aceton 9:1), 0,63 (Toluol/Aceton 4:1); $[\alpha]_D = -90^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 264 (9350).

C ₃₇ H ₃₂ N ₂ O ₆ S	Ber. C 70,24	H 5,10	N 4,43	O 15,18%
(632,73)	Gef. „ 70,16	„ 5,26	„ 4,37	„ 15,11%

0,75 g (1,18 mmol) dieses Materials wurden wie üblich mit 16 ml abs. Trifluoressigsäure und 4 ml Anisol während 15 Min. bei RT. umgesetzt und auf Säure aufgearbeitet. Das Rohprodukt (0,67 g) wurde auf eine Säule aus 30 g gereinigtem Kieselgel gegeben und mit Methylchlorid/Methylacetat 9:1 eluiert. Das nach DC. reine **8c'** (0,512 g; 93%) kristallisierte aus Aceton/Methylacetat/Cyclohexan in langen farblosen Nadeln. Smp. 207–207,5°; Rf: 0,72 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,39 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); $[\alpha]_D = -70^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 260 (9250). – IR. (Nujol): 2,99 (NH); 5,57 (Lactam); 5,68 (Acetat); 5,84 (COOH); 5,99 (Amid I); 6,14 (C=C); 6,49 (Amid II). – NMR.: 2,22 (s/OCOCH₃); 3,15 und 3,50 (AB/J = 18,5/CH₂S); 3,50 (s/CH₂CO); 3,48 und 3,97 (AB/J = 14/C=C—CH₂); 5,08 (d/J = 4,5/H-6); 5,62 (d × d/J = 4,5 und 8,5/H-7); 7,07 und 7,31 (A₂B₂/J = 9/*p*-disubst. C₆H₄); 7,24 (s/C₆H₅); 9,06 (d/J = 8,5/NHCO). – pK_{MCS}: 5,27, 5,25 (Äqu.-Gew. 467, 469).

C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ S	Ber. C 61,79	H 4,75	N 6,01	O 20,58	S 6,87%
(466,51)	Gef. „ 61,78	„ 4,78	„ 6,00	„ 20,65	„ 6,93%

3-(5-Fluor-2-acetoxy-benzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**8d'**). Methode 1 (ohne Veresterung der Carboxylgruppe): Eine Lösung von 2,0 g (4,50 mmol) **5d** in 5 ml Acetonhydrid und 5 ml Pyridin wurde nach 2 Tagen Stehen bei RT. mit Wasser verdünnt und mit 20proz. Phosphorsäure angesäuert. Das mit Essigester extrahierte, ölige Acetylierungsprodukt wurde in 30 ml Acetonitril und 7 ml 2-Propanol gelöst und bei 0° mit 0,80 g (4,60 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Nach 2 Std. wurde das auskristallisierte 3-(5-Fluor-2-acetoxybenzyl)-7-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-oxid abfiltriert und aus Essigester/Äther umkristallisiert (0,93 g; 41%). Smp. 212–214° (Zers.); Rf: 0,42 (Chloroform/Äthanol 2:1). – IR. (Nujol): 3,04 (NH); 5,62 (Lactam); 5,80 (OCOCH₃ und COOH); 6,02 (Amid I); 6,26 (C=C); 6,53 (Amid II).

Eine Lösung von 0,130 g (0,26 mmol) Sulfoxid in 10 ml Dimethylformamid wurde bei –15° mit 0,146 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat (0,65 mmol) und 0,50 ml Acetylchlorid umgesetzt. Nach 30 Min. wurde mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Umkristallisation aus Essigester ergab 0,060 g (48%) **8d'**. Smp. 178–180°; Rf: 0,49 (Chloroform/Äthanol 2:1). – UV. (C₂H₅OH): 264 (8700), *sh* 270 (8000). – IR. (Nujol): 3,03 (NH); 5,58 (Lactam); 5,78 (OCOCH₃); 5,88 (COOH); 5,99 (Amid I); 6,27 (C=C); 6,68 (Amid II). – NMR.: 2,29 (s/OCOCH₃); 3,15 und 3,38 (AB/J = 18/CH₂S); 3,54 (s/CH₂CO); 3,70 (s/C=C—CH₂); 3,8–5,0 (*br.*/COOH); 5,06 (d/J = 4,5/H-6); 5,65 (d × d/J = 4,5 und 8/H-7); 7,0–7,4 (*m*/arom. H); 9,05 (d/J = 8/NHCO).

3-(4-Hydroxy-3-methoxy-benzyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure **8e**. Methode 2: 3-(4-Hydroxy-3-methoxy-benzyl)-7-phenylacetamido-ceph-2-em-4- α -carbonsäure-benzhydrylester wurde auf übliche Weise durch Umsetzung von 6,30 g (14 mmol) **5e** in 20 ml Methanol und 70 ml Essigester mit 3,9 g (20 mmol) rohem Diphenyldiazomethan während 1 Std. bei RT. erhalten. Das Rohprodukt wurde aus Essigester/Cyclohexan kristallisiert (6,64 g; 76,5%). Smp. 165–166° (nochmals aus Aceton/Essigester); Rf: 0,43 (Toluol/Aceton 4:1), 0,28 (Toluol/Essigester 4:1); $[\alpha]_D = +343^\circ$ (Äthanol). – UV. (C₂H₅OH): 282 (3880), *sh* 252 (7950).

C ₃₈ H ₃₂ N ₂ O ₆ S	(620,72)	Ber. C 69,66	H 5,20	N 4,51%	Gef. C 69,62	H 5,26	N 4,61%
---	----------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Eine Lösung von 6,1 g (9,84 mmol) dieses Esters in 63,5 ml abs. Pyridin und 6,5 ml Triäthylamin wurde unter Stickstoff 3½ Tage bei RT. aufbewahrt. Der Eindampfrückstand wurde im

HV. getrocknet und an einer Säule aus 330 g Kieselgel aufgetrennt. Die Elution erfolgte mit Methylenchlorid, das 3% Methylacetat enthält. Zunächst eluierte man 1,330 g reinen *3-(4-Hydroxy-3-methoxy-benzyl)-7-β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester*, welcher aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisierte (1,13 g). Smp. 166–167,5°; Rf: 0,46 (Toluol/Aceton 4:1), 0,37 (Toluol/Essigester 4:1); $[\alpha]_D = -92^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 272 (9150).

C ₃₆ H ₃₂ N ₂ O ₆ S	Ber. C 69,66	H 5,20	N 4,51	O 15,47	S 5,16%
(620,72)	Gef. „ 69,83	„ 5,19	„ 4,48	„ 15,50	„ 5,31%

Für die ¹³C-NMR-spektroskopische Untersuchung wurde die Hydroxygruppe mit Acetylchlorid/Pyridin acetyliert. Übliche Aufarbeitung und kurze Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Methylenchlorid – 3–5% Methylacetat) lieferte *3-(4-Acetoxy-3-methoxy-benzyl)-7-β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester*, der aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisierte. Smp. 194,5–195,5°; Rf: 0,33 (Toluol/Aceton 4:1), 0,51 (Toluol/Essigester 2:1); $[\alpha]_D = -91^\circ$ (CHCl₃). – UV. (CH₂Cl₂): 275 (10400), *sh* 269 (10200). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 20,71 (–OCOCH₃); 28,09 (CH₂S); 38,45 (C=C–CH₂); 42,93 (CH₂CO); 55,95 (OCH₃); 57,73 (C-6); 59,16 (C-7); 79,40 [CH(C₆H₅)₂]; 113,21 (C-2'); 121,2 (C-6'); 122,8 (C-5'); 124,0 (C-4); 127,26–129,52 (6 Signale; 15 arom. C); 133,0 (C-3); 133,9 [CO–CH₂–Phenyl-C(1)]; 136,1 [C=C–CH₂–Phenyl-C(1)]; 138,9 (C-4'); 139,1 und 139,5 {–O–CH[Phenyl-C(1)]₂}; 151,30 (C-3'); 161,42 (C-10); 165,4 (C-8); 169,16 (–O–COCH₃); 171,3 (CONH).

Eine Lösung von 0,715 g (1,15 mmol) *3-(4-Hydroxy-3-methoxy-benzyl)-7-β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* in 35 ml Ameisensäure wurde 7 Std. im Kühlschrank bei 0–4° aufbewahrt. Chromatographie des Eindampfrückstandes an 39 g gereinigtem Kieselgel (Elutionsmittel Methylenchlorid/Methylacetat 9:1 und 4:1) lieferte *8e* (89,5%), welche aus Methylenchlorid/Äther kristallisierten. Smp. 174,5–176° (Zers.); Rf: 0,71 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,41 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). – UV. (C₂H₅OH): 269 (9700). – IR. (Nujol): 2,80 (OH); 3,03 (NH); 5,58 (Lactam); 5,85 (COOH); 6,01 (Amid I); 6,15 (C=C); 6,54 (Amid II).

3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-7-β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (8g). Methode 2: Durch Umsetzung von **5g** mit 1,5 Mol-Äqu. rohem Diphenyldiazomethan in Dioxan/Methanol 4:1 während 3 Std. bei RT. wurde der *3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-7-β-phenylacetamido-ceph-2-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* hergestellt und aus Aceton/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 145–146,5°; Rf: 0,19 (Toluol/Aceton 19:1), 0,57 (Toluol/Aceton 4:1); $[\alpha]_D = +268^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 291 (4550), 250 (6850).

C ₃₇ H ₃₄ N ₂ O ₆ S	Ber. C 70,01	H 5,40	N 4,41	O 15,12	S 5,05%
(634,75)	Gef. „ 69,94	„ 5,62	„ 4,30	„ 15,18	„ 5,03%

0,667 g (1,05 mmol) des oben erhaltenen Kristallisates wurden in 8 ml abs. Pyridin und 0,8 ml Triäthylamin 3 Tage unter Stickstoff bei RT. im Dunkeln aufbewahrt. Der Eindampfrückstand wurde an 60 g mit 5% Wasser desaktiviertem Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Methylenchlorid 3:7 wurde praktisch reiner *3-(2,5-Dimethoxybenzyl)-7-β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* aus dem Isomerenmisch abgetrennt. Zweimalige Kristallisation aus Methylenchlorid/Cyclohexan ergab 0,428 g (64%) farblose Nadeln, Smp. 158–158,5°; Rf: 0,32 (Toluol/Aceton 4:1), 0,86 (Toluol/Essigester 1:1); $[\alpha]_D = -8^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 263 (10850).

C ₃₇ H ₃₄ N ₂ O ₆ S	Ber. C 70,01	H 5,40	N 4,41	O 15,12	S 5,05%
(634,75)	Gef. „ 69,91	„ 5,43	„ 4,42	„ 15,12	„ 4,96%

0,544 g (0,86 mmol) dieses Materials liess man 20 Min. bei RT. mit 2,5 ml Anisol und 10,5 ml abs. Trifluoressigsäure reagieren. Den Eindampfrückstand arbeitete man in üblicher Weise auf Säure auf. Das Rohprodukt (0,380 g) wurde an 50 Teilen gereinigtem Kieselgel chromatographiert. Das mit Methylenchlorid unter Zusatz von 10–12% Methylacetat eluierte **8g** (0,290 g, 72%) wurde aus Aceton/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 207°; Rf: 0,75 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,47 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). – UV. (C₂H₅OH): 264 (8600), *sh* 290 (6700). – IR. (Nujol): 3,03 (NH), 5,62 (Lactam), 5,85 und 5,95 (COOH), 6,03 (Amid I), 6,65 (Amid II).

3-(2-Thenyl)-7-β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (8k). Methode 1 (unter Verwendung der Benzhydrylester-Schutzgruppe): Eine Lösung von 10,40 g (25 mmol) **5k** in 50 ml Methanol wurde mit 200 ml Essigester verdünnt und portionenweise mit total 9,70 g (50 mmol) rohem

Diphenyldiazomethan versetzt. Nach 1 Std. Stehen bei RT. wurde die Lösung konzentriert, wobei 12,1 g 3-(2-Thenyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-2-em-4- α -carbonsäure-benzhydrylester auskristallisierten. Die Mutterlaugen lieferten nach kurzer Chromatographie an Kieselgel und Kristallisation aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan weitere 1,69 g reinen Ester (Gesamtausbeute 96,9%). Smp. 166–167°; Rf: 0,55 (Toluol/Essigester 4:1), 0,45 (Toluol/Aceton 9:1); $[\alpha]_D = +319^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): Endabsorption mit *sh* 255 (8500), 244 (11600) und 220 (2400).

C₃₃H₂₈N₂O₄S₂ (580,73) Ber. C 68,25 H 4,86 N 4,82% Gef. C 68,39 H 5,02 N 4,85%

12,8 g (22,0 mmol) Ester, in 150 ml abs. Methylchlorid gelöst, wurde mit 4,16 g (24,2 mmol) gereinigter 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 1 Std. bei RT. gerührt. Die hellgelbe Lösung wurde nacheinander mit 5proz. wässriger Natriumhydrogensulfidlösung, 1N Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum konzentriert: 8,95 g (68%) 3-(2-Thenyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1- β -oxid (Kristallisation aus Methylchlorid/Cyclohexan). Smp. 206–207,5° (Zers.); Rf: 0,62 (Toluol/Aceton 2:1), 0,44 (Toluol/Essigester 1:1); $[\alpha]_D = +14^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): 268 (9900).

C₃₃H₂₈N₂O₅S₂ Ber. C 66,42 H 4,73 N 4,69 O 13,41 S 10,75%
(596,72) Gef. „ 66,58 „ 4,74 „ 4,67 „ 13,58 „ 10,58%

Aus den Mutterlaugen konnten noch 5% des entsprechenden 1,7-Dioxides (Smp. 191–192,5°) und 8% des α -Sulfoxides (Smp. 193–194°) isoliert werden.

5,51 g (9,25 mmol) 3-(2-Thenyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1- β -oxid wurden mit 11 ml Anisol und 44 ml abs. Trifluoressigsäure übergossen und unter Zusatz von Toluol eingedampft. Übliche Aufarbeitung und Chromatographie an 300 g gereinigtem Kieselgel (Elutionsmittel Methylchlorid - 15–30% Methylacetat) ergab 3,48 g Säure-oxid, die aus Aceton/1,1,1-Trichloräthan kristallisierten. Smp. 178–179° (Zers.); Rf: 0,66 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23), 0,49 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11); $[\alpha]_D = +88^\circ$ (Dioxan). - UV. (C₂H₅OH): 263 (11200).

C₂₀H₁₈N₂O₅S₂ Ber. C 55,80 H 4,21 N 6,51 O 18,58 S 14,89%
(430,49) Gef. „ 56,00 „ 4,31 „ 6,45 „ 18,52 „ 15,15%

3,90 g (9,03 mmol) dieses Materials wurden in 40 ml entgastem Dimethylformamid gelöst und nach Zugabe von 5,40 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat (23,92 mmol) im Eisbad auf 0° abgekühlt. Unter gutem Rühren wurden innerhalb von 15 Min. 16,9 ml Acetylchlorid (18,4 g; 0,234 mol) zuge tropft. Nach weiteren 30 Min. Rühren bei 0° wurde das überschüssige Acetylchlorid bei reduziertem Druck entfernt und der Rückstand auf Säure aufgearbeitet. Nach Chromatographie an 200 g gereinigtem Kieselgel (Methylchlorid mit 10–15% Methylacetat) isolierte man 3,72 g **8k**, die aus Methylacetat/Methylchlorid/Cyclohexan kristallisierte. Smp. 183–184° (Zers.); Rf: 0,46 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,65 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 44:12:44); $[\alpha]_D = -28^\circ$ (Dioxan). - UV. (C₂H₅OH): 263 (8700), 236 (11500). - IR. (Nujol): 3,01 (NH); 5,70 (Lactam); 5,76 und 5,83 (COOH); 6,06 (Amid I); 6,56 (Amid II). - NMR.: 3,30 und 3,56 (A/B/J = 18/CH₂S); 3,53 (s/CH₂CO); 3,80 und 4,10 (A/B/J = 15/C=C-CH₂); 5,06 (d/J = 4,5–5/H-6); 5,64 (d × d/J = 4,5–5 und 8,5/H-7); 6,95 und 7,23–7,40 (d/J = 3/und m/Protonen des Thiophenrests); 7,26 (s/C₆H₅); 9,06 (d/J = 8,5/NHCO). - pK_{MCS} 5,17; 5,18 (Äqu.-Gew. 415 und 416).

C₂₀H₁₈N₂O₄S₂ Ber. C 57,95 H 4,38 N 6,76 O 15,44 S 15,47%
(414,50) Gef. „ 58,02 „ 4,43 „ 6,77 „ 15,40 „ 14,38%

Bei einer nach Methode 2 (analog Beispiel **8c**) ausgeführten Isomerisierung von 7,04 g 3-(2-Thenyl)-7- β -phenylacetamido-ceph-2-em-4- α -carbonsäure-benzhydrylester erhielt man nach üblicher Aufarbeitung und ausführlicher Chromatographie an Kieselgel 4,57 g (65%) des gewünschten A³-Esters neben 1,45 g (21%) der 3-Thenylidenverbindung vom Typ D (Schema 3), die aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisierte. Smp. 191–192°; Rf: 0,51 (Toluol/Essigester 4:1), 0,41 (Toluol/Aceton 9:1). - UV. (C₂H₅OH): 288 (15840), *sh* 269 (11700), 258 (9900); $[\alpha]_D = -292^\circ$ (CHCl₃). - IR. (Nujol): 2,93 (NH); 5,64 (Lactam); 5,76 (Ester); 6,04 (Amid I); 6,55 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 3,37 und 3,91 (A/B/J = 14,5/CH₂S); 3,56 (s/CH₂CO); 5,19 (s/H-4); 5,42 (d/J = 4–4,5/H-6); 5,65 (d × d/J = 4 und 9/H-7); 6,45 (d/J = 9/NHCO); 6,76 (s/C=C-H); 6,87 [s/CH(C₆H₅)₂]; 6,96–7,08 (m/2 Thiophen-H); 7,24 und 7,29 (2 s/3 C₆H₅); 7,33–7,39 (m/1 Thiophen-H).

C₃₃H₂₈N₂O₄S₂ Ber. C 68,25 H 4,86 N 4,82 S 11,04%
(580,72) Gef. „ 68,31 „ 4,84 „ 4,73 „ 11,12%

3-(5-Aminomethyl-2-thenyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (81'). Methode 1 (mit Rückisomerisierung der freien Säure): Eine Lösung von 4,68 g (7,57 mmol) **51** in 50 ml Methylenchlorid und 10 ml 2-Propanol wurde mit 1,57 g (9,08 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 1 Std. bei -15° , 1 Std. bei 0° und 2 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde i.V. eingedampft und das 3-(5-Trichloräthoxycarbonyl-aminomethyl-2-thenyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-oxid durch Kristallisation des Rückstands aus Methylenchlorid/Äther isoliert (4,1 g; 85,4%). Smp. 196–197°; Rf: 0,16 (Chloroform/Äthanol 1:1), 0,67 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21). – UV. (C_2H_5OH): 237 (12290), 262 (11390).

Eine Lösung von 766 mg (1,18 mmol) Oxid und 790 mg (3,5 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat in 10 ml Dimethylformamid wurde auf 0° gekühlt, mit 3 ml Acetylchlorid versetzt und 15 Min. bei 0° gerührt. Nach weiteren 15 Min. Rühren bei RT. wurde die rotbraune Lösung unter Rühren auf Eis gegossen. Der Niederschlag von 3-(5-Trichloräthoxycarbonylaminomethyl-2-thenyl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure wurde abfiltriert und aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert (0,373 g; 58,9%). Smp. 96–97°; Rf: 0,81 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,61 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). – UV. (C_2H_5OH): 239 (13230), *sh* 263 (10230).

Zur Abspaltung der Trichloräthoxycarbonyl-Schutzgruppe wurde eine Lösung von 1,00 g (1,575 mmol) der Δ^3 -Säure in 25 ml Dimethylformamid und 25 ml Eisessig auf 0° gekühlt, mit 1,00 g Zinkstaub versetzt und 1,5 Std. bei 0° gerührt. Das überschüssige Zink wurde abfiltriert, mit Dimethylformamid gewaschen und das Filtrat 15 Min. mit 100 ml Dowex 50W \times 16 (20–50 mesh, H⁺-Form) bei RT. gerührt. Das Ionenaustauscherharz wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. eingedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt, die wässrige Lösung auf pH 2 gestellt, 3mal mit Essigester extrahiert, dann auf pH 4,5 gestellt. Man erhielt 0,285 g (40,7%) weisse Kristalle der Säure **81'**. Smp. 196–197°; Rf: 0,54 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,28 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). – UV. (C_2H_5OH): 240 (13200), *sh* 265 (9800). – IR. (Nujol): 3,05 (NH); 5,69 (Lactam); 6,03 (Amid I); 6,35 (COO⁻); 6,52 (Amid II).

$C_{21}H_{21}N_3O_4S_2 \cdot H_2O$ (461,56) Gef. C 54,98 H 4,88 N 8,81% Ber. C 54,80 H 5,03 N 9,12%

3-Furfuryl-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (8n). Methode 1 (Oxydation des Trimethylsilylesters): Eine Suspension von 1,60 g (4 mmol) **5n** in 10 ml abs. Methylenchlorid wurde mit einer 10proz. Lösung von 1,057 g (5,2 mmol) Bis-trimethylsilylacetamid in Methylenchlorid versetzt, wobei sofort eine klare Lösung entstand. Nach Zugabe von 0,828 g (4,8 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure rührte man 1 Std. bei RT. und erwärmte weitere 15 Min. auf 40–45°. Das Gemisch wurde mit ca. 20 g Kieselgel und 2 ml Methanol versetzt und nach 20 Min. Rühren bei RT. eingedampft. Der Rückstand wurde an 80 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert. 3-Furfuryl-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-1-oxid wurde durch Elution mit Methylenchlorid und 20–25% Methylacetat isoliert und aus Methanol/Aceton/1,1,1-Trichloräthan kristallisiert (1,131 g; 68,1%). Smp. 190–191° (Zers.); Rf: 0,27 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,53 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 44:12:44); $[\alpha]_D = +77^\circ$ (Dimethylformamid). – UV. (C_2H_5OH): 263 (22400).

$C_{20}H_{18}N_2O_6S$ Ber. C 57,96 H 4,38 N 6,76 O 23,16 S 7,74%
(414,43) Gef. „ 57,87 „ 4,44 „ 6,62 „ 23,17 „ 8,02%

1,39 g (3,35 mmol) dieses Oxids wurden in Dimethylformamid mit Zinn(II)-chlorid/Acetylchlorid analog Beispiel **81'** reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung auf Säure und Behandlung mit Aktivkohle wurde an 75 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert. **8n** wurde mit Methylenchlorid und 20–30% Essigester eluiert (1,182 g; 88,6%) und aus Methylacetat/Methylenchlorid/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 182,5–183,5° (Zers.); Rf: 0,33 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,69 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 44:12:44); $[\alpha]_D = +44^\circ$ (Dioxan). – UV. (C_2H_5OH): 262 (8500). – IR. (Nujol): 3,06 (NH); *sh* 3,90 br. (geb. OH); 5,74 (Lactam); 5,87 (COOH); 6,10 (Amid I); 6,61 (Amid II). – NMR. [$CDCl_3 + (CD_3)_2SO$]: 3,30 und 3,39 (*AB*/*J* = 18/ CH_2S); 3,58 (*s*/ CH_2CO); 3,78 und 3,95 (*AB*/*J* = 15,5/ $C=C-CH_2$); 4,94 (*d*/*J* = 4,5/*H*-6); 5,70 (*d* \times *d*/*J* = 4,5 und 8,5/*H*-7); 6,13 (*d*/*J* = 3,5/*H*-3 des Furanrestes); 6,27 (*d* \times *d*/*J* = 3,5 und 2/*H*-4 des Furanrestes); 6,59 (br./COOH); 7,26 (*s*/ C_6H_5 und *H*-5 des Furanrestes); 8,09 (*d*/*J* = 8,5/NHCO). – pK_{MCS} : 5,13 (Äqu.-Gew. 409).

$C_{20}H_{18}N_2O_5S$ Ber. C 60,29 H 4,55 N 7,03 O 20,08 S 8,05%
(398,43) Gef. „ 60,35 „ 4,56 „ 7,00 „ 20,11 „ 8,03%

3-(5-Carbomethoxyfurfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (8o). Methode 1 (über den Benzhydrylester): Eine Lösung von 27,26 g (59,7 mmol) **5o** in 400 ml Dioxan/Methanol 4:1 wurde mit 17,3 g (89 mol) rohem Diphenyldiazomethan versetzt, 90 Min. bei RT. stehengelassen und wie üblich aufgearbeitet. Der *3-(5-Carbomethoxy-2-furfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester* kristallisierte aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan (36,75 g; 98,7%). Smp. 164,5–166°; Rf: 0,30 (Toluol/Aceton 9:1), 0,58 (Toluol/Aceton 4:1); $[\alpha]_D = +267^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 258 (21000).

C ₃₅ H ₂₀ N ₂ O ₇ S	Ber. C 67,51	H 4,86	N 4,50	O 17,99	S 5,15%
(622,70)	Gef. ,, 67,40	„ 4,93	„ 4,48	„ 18,02	„ 5,10%

15,1 g (24 mmol) dieses Benzhydrylesters, in 300 ml abs. Methylchlorid gelöst und auf 0° abgekühlt, wurden in üblicher Weise durch einstündige Einwirkung von 4,87 g (28 mmol) gereinigter 3-Chlorperbenzoesäure zum *3-(5-Carbomethoxyfurfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1 β -oxid* oxydiert (12,98 g; 84,5%). Smp. 202–203° (aus Aceton/Äther/Cyclohexan); Rf: 0,23 (Toluol/Aceton 4:1), 0,19 (Toluol/Essigester 2:1); $[\alpha]_D = +69^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 267 (21800).

C ₃₅ H ₃₀ N ₂ O ₈ S	Ber. C 65,82	H 4,73	N 4,39	O 20,04	S 5,02%
(638,69)	Gef. ,, 65,73	„ 4,90	„ 4,40	„ 20,16	„ 5,30%

Eine Lösung von 6,50 g (10,2 mmol) dieses Materials in 70 ml entgastem Dimethylformamid wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit auf –20° abgekühlt. Nach Zugabe von 7,1 ml (11,15 g; 81 mmol) Phosphortrichlorid wurde das Kühlbad entfernt. Nach 10 Min. wurde die Lösung unter gutem Rühren zu einem eisgekühlten Gemisch von 150 ml 1,5M Dikaliumhydrogenphosphatlösung und 150 ml Methylchlorid gegeben und wie üblich aufgearbeitet. Der ölige rohe *3-(5-Carbomethoxyfurfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* wurde aus heissem Äther kristallisiert (5,90 g; 93%). Smp. 191–192,5°; Rf: 0,36 (Toluol/Aceton 9:1), 0,60 (Toluol/Aceton 4:1); $[\alpha]_D = -75^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 268 (21300).

C ₃₅ H ₃₀ N ₂ O ₇ S	Ber. C 67,51	H 4,86	N 4,50	S 5,15%
(622,99)	Gef. ,, 67,57	„ 4,87	„ 4,50	„ 5,17%

1,0 g (1,6 mmol) des Δ^3 -Benzhydrylesters wurde zur Umwandlung in **8o** in einer Mischung von 16 ml Trifluoressigsäure und 4 ml Anisol gelöst. Nach 15 Min. Stehen bei RT. wurde die Lösung 2mal mit je 15 ml Eisessig versetzt und im HV. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals aus Methylchlorid/Methanol/Äther kristallisiert. Smp. 154–155,5°; Rf: 0,48 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,31 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); $[\alpha]_D = -61^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 268 (22300). – IR. (Nujol): 3,02 (NH); 5,61 (Lactam); 5,77 (Ester); 5,83 und 5,94 (COOH); 6,00 (Amid I); 6,13 (C=C); 6,51 (Amid II). – NMR. (CDCl₃ + (CD₃)₂SO): 3,27 und 3,43 (*AB*/*J* = 18/CH₂S); 3,58 (*s*/CH₂CO); 3,82 (*s*/COOCH₃); 3,77 und 4,02 (*AB*/*J* = 15/C=C–CH₂); 4,94 (*d*/*J* = 5/H-6); 5,73 (*d* × *d*/*J* = 5 und 9/H-7); 6,13 (br./COOH + HDO); 6,28 (*d*/*J* = 3–3,5/Furan-H-3); 7,08 (*d*/*J* = 3,5/Furan-H-4); 7,27 (*s*/C₆H₅); 7,74 (*d*/*J* = 9/NHCO). – *pK*_{MCS}^{*}: 5,07; 5,05 (Äqu.-Gew. 456 und 457).

C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₇ S	Ber. C 57,89	H 4,42	N 6,14	O 24,54	S 7,02%
(456,47)	Gef. ,, 57,59	„ 4,42	„ 6,33	„ 24,41	„ 7,14%

3-(5-Carboxyfurfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (8o'). Methode 1 (über den Bis-benzhydrylester): Eine Lösung von 6,80 g (15,4 mmol) **5o'** in 125 ml Dioxan wurde mit 7,15 g Diphenyldiazomethan verestert. Zweimalige Umkristallisation aus Methylacetat/Methanol ergab 4,63 g (41%) *3-(5-Diphenylmethoxycarbonyl-furfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester*. Smp. 155–156°; Rf: 0,61 (Toluol/Aceton 4:1); $[\alpha]_D = +217^\circ$ (CHCl₃). – UV. (CH₃OH): 262 (23200). – NMR. (CDCl₃): 3,39 (*s*/C=C–CH₂); 3,51 (*s*/CH₂CO); 4,82 (*s*/H-4); 5,13 (*d*/*J* = 4/H-6); 5,51 (*d* × *d*/*J* = 4 und 8/H-7); 5,97 (*s*/H-2); 6,03 und 7,05 (*AB*/*J* = 3,5/Furan-H); 6,35 (*d*/*J* = 8/NHCO); 6,83 und 7,05 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,25–7,40 (*m*/arom. H).

Eine Lösung von 4,60 g (6,20 mmol) dieses Bis-benzhydrylesters wurde in der üblichen Weise mit 1,30 g (7,44 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure oxydiert und ein Kieselgel mit Methylchlorid/Methylacetat 95:5 chromatographiert. Das *3-(5-Diphenylmethoxycarbonyl-furfuryl)-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid* lag als farbloser Schaum vor (3,30 g; 70%). Rf: 0,36 (Toluol/Essigester 4:1). – UV. (C₂H₅OH): 272 (22600).

0,750 g (0,92 mmol) dieses Materials wurden zur Abspaltung der Benzhydrylgruppen in 1,25 ml Anisol und 2,50 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 15 Min. Stehen bei RT. wurde die Lösung i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0–5° mit 0,451 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat und 2,0 ml Acetylchlorid umgesetzt. Nach 3 Std. wurde das Gemisch mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Durch Kristallisation des wie üblich aufgearbeiteten Rohprodukts aus Methylacetat erhielt man 0,134 g (29%) der Dicarbonsäure **80'**. Smp. 193–200° (Zers.); Rf: 0,33 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50). – UV. (C₂H₅OH): 267 (14000). – IR. (Nujol): 2,95 (NH); 5,65 (Lactam); 5,94 (COOH und Amid I); 6,24 (C=C); 6,52 (Amid II). – NMR.: 3,34 und 3,58 (*AB*/*J* = 18/CH₂S); 3,51 (*s*/CH₂CO); 3,88 (*s*/C=C–CH₂); 5,08 (*d*/*J* = 4,5/H-6); 5,64 (*d* × *d*/*J* = 4,5 und 8/H-7); 6,32 und 7,14 (*AB*/*J* = 3,5/Furan-H); 7,24 (*s*/arom. H); 9,06 (*d*/*J* = 8/NHCO).

C₂₁H₁₈N₂O₇S · 1H₂O Ber. C 54,78 H 4,38 N 6,08 S 6,96%
(460,46) Gef. ,, 54,67 ,, 4,19 ,, 6,19 ,, 7,01%

PCl₅-Spaltungen. – 3-(4-Acetoxybenzyl)-7-β-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**9c'**). Zu einer Lösung von 5,0 g (7,9 mmol) Benzhydrylester von **8c'** in 250 ml abs. Methylenchlorid wurden bei –15°, 7,75 ml Pyridin gegeben und eine 3proz. Lösung von 5 g Phosphor-pentachlorid in abs. Methylenchlorid getropft. Das Gemisch wurde je 30 Min. bei –10°, bei –5° und bei 0° gerührt, auf –30° gekühlt und mit 53 ml abs. Methanol versetzt, ohne dass die Temperatur –10° überschritt. Es wurde 1 Std. bei –10° und 1 Std. bei RT. gerührt, mit 158 ml 0,5M wässrige Dikaliumhydrogenphosphatlösung versetzt und mit Phosphorsäure auf pH 2 gestellt. Hierauf wurde 15 Min. bei RT. gerührt, die Wasserphase 2mal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Methylenchloridextrakte 2mal mit Wasser und einmal mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde auf eine Kieselgelsäule aufgetragen und das amorphe **9c'** mit Methylenchlorid/Methylacetat 5:1 eluiert. Dieses Produkt wurde in 50 ml Tetrahydrofuran mit 600 mg *p*-Toluolsulfonsäure in das kristalline *p*-Toluolsulfonsäure-Salz von **9c'** übergeführt: 1,15 g (53%). Smp. 177–178°; Rf: 0,12 (Toluol/Essigester 2:1); [α]_D = –71° (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 265 (8850). – IR. (CH₂Cl₂): 5,60 (Lactam); 5,68 (Acetat); 5,81 (Ester). – NMR. (CDCl₃): 2,20 (*s*/CH₃); 2,23 (*s*/CH₃COO); 2,53 und 3,30 (*AB*/*J* = 16/S–CH₂); 3,63 und 4,06 (*AB*/*J* = 14/C=C–CH₂); 4,82 und 4,90 (*AB*/*J* = 5/H-6 und H-7); 6,85 und 7,03 (*A₂B₂*/*J* = 9, arom. Benzyl-H); 6,94 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,05–7,40 (*m*/2 C₆H₅); 7,17 und 7,68 (*A₂B₂*/*J* = 8/*p*-disubst. C₆H₄); 7,10–9,0 (*m*, NH₃⁺).

C₃₆H₃₄N₂O₈S₂ Ber. C 62,97 H 5,0 N 4,08 S 9,36%
(686,80) Gef. ,, 62,48 ,, 5,0 ,, 4,10 ,, 9,50%

3-(2-Thenyl)-7-β-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**9k**). 2,32 g (4,0 mmol) Benzhydrylester von **8k** wurden analog Beispiel **9c'** mit PCl₅ gespalten und aufgearbeitet. Der ölige Rückstand kristallisierte als Base aus Methanol/Äther: 1,313 g **9k** (69%). Smp. 165–166°; Rf: 0,56 (Toluol/Aceton 4:1), 0,53 (Toluol/Essigester 1:1); [α]_D = +107° (Dioxan). – UV. (CH₂Cl₂): 275 (7970). – IR. (Nujol): 2,88 (NH₂); 5,66 (Lactam); 5,78 (Ester). – NMR. (CDCl₃): 1,68 (*s*/NH₂); 3,21 und 3,37 (*AB*/*J* = 18/CH₂S); 3,72 und 3,91 (*AB*/*J* = 15/C=C–CH₂); 4,64 (*d*/*J* = 5/H-6); 4,85 (*d*/*J* = 5/H-7); 6,70–6,88 (*m*/2 Thiophen-H); 6,96 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,07 (*d* × *d*/*J* = 5 und *ca.* 1,5/1 Thiophen-H); 7,26 (*s*/2 C₆H₅).

C₂₅H₂₂N₂O₃S₂ Ber. C 64,91 H 4,79 O 10,38 N 6,06 S 13,86%
(462,59) Gef. ,, 64,81 ,, 4,77 ,, 10,86 ,, 6,00 ,, 13,76%

3-(5-Carbomethoxyfurfuryl)-7-β-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**9o**). 9,35 g (15 mmol) Benzhydrylester von **8o** wurden analog Beispiel **9c'** mit PCl₅ gespalten. Man erhielt 6,705 g (66,1%) *p*-toluolsulfonsaures Salz von **9o**, das aus Methanol/Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisierte. Smp. 169–170° (Zers.); Rf: 0,59 (Toluol/Aceton 2:1), 0,30 (Toluol/Essigester 2:1); [α]_D = –67° (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 267 (20050). – IR. (Nujol): 3,18 (NH₃⁺); 5,61 (Lactam); 5,79 (Ester); 6,10 und 6,22 (C=C); 6,57 (NH₃⁺). – NMR. [CDCl₃ + (CD₃)₂SO]: 2,28 (*s*/aromat. CH₃); 3,11 und 3,54 (*AB*/*J* = 16,5–17/CH₂S); 3,80 (*s*/COOCH₃); 3,97 (*s*/C=C–CH₂); 4,93 (NH₃⁺ + HDO); 5,04 (*s*/H-6 und H-7); 6,11 (*d*/*J* = 3,5/Furan-H-3); 6,90 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 6,99 (*d*/*J* = 3,5/Furan-H-4); 7,06 und 7,70 (*A₂B₂*/*J* = 8/*p*-disubst. C₆H₄); 7,28 (*s*/2 C₆H₅).

C₃₄H₃₂N₂O₉S₂ Ber. C 60,34 H 4,77 N 4,14 O 21,28 S 9,47%
(676,76) Gef. ,, 60,29 ,, 4,89 ,, 4,22 ,, 21,30 ,, 9,45%

Freie Base 9o: 1,83 g (3 mmol) des *p*-Toluolsulfonsäure-Salzes wurden mit je 50 ml 0,5 M wässriger Dikaliumhydrogenphosphatlösung und Methylenchlorid verrührt und wie üblich aufgearbeitet. Der schaumige Rückstand (1,52 g) von *Base 9o* wurde aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 150–151°; Rf: 0,60 (Toluol/Aceton 2:1), 0,36 (Toluol/Essigester 1:1); $[\alpha]_D = -80^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 266 (19900). – IR. (CH₂Cl₂): 2,93 und 2,99 (NH₂); 5,60 (Lactam); 5,77 und *sh* 5,79 (2 Estergruppen); 6,13 und 6,25 (C=C). – NMR. (CDCl₃): 1,76 (*s*/NH₂); 3,30 und 3,51 (*AB*/*J* = 18/CH₂S); 3,80 (*s*/C=C–CH₂); 3,85 (*s*/OCH₃); 4,73 und 4,93 (*AB*/*J* = 5/H-7 und H-6); 6,10 (*d*/*J* = 3,5/Furan-H-3); 6,95 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,02 (*d*/*J* = 3,5/Furan-H-4); 7,30 (*s*/2 C₆H₅).

C ₂₇ H ₂₄ N ₂ O ₈ S	Ber. C 64,27	H 4,79	N 5,55	O 19,03	S 6,35%
(504,56)	Gef. „ 64,47	„ 5,03	„ 5,34	„ 19,16	„ 6,61%

Die Elementaranalysen und pK-Bestimmungen wurden in unseren mikroanalytischen Laboratorien unter der Leitung von Dr. W. Padowetz durchgeführt. Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren danken wir den Herren Drs. J. Bersier, J. P. Dubois, H. Fuhrer, H. Hürzeler, G. Rist, F. Stuber und R. F. Zürcher.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 10. Mitt.: R. Scartazzini & H. Bickel, *Helv.* 57, 1919 (1974).
- [2] F. Weygand & W. Steglich, *Z. Naturforsch.* 14b, 472 (1959).
- [3] J. D. Cocker, B. R. Cowley, J. S. G. Cox, S. Eardley, G. I. Gregory, J. K. Lazenby, A. G. Long, J. C. P. Sly & G. A. Somerfield, *J. chem. Soc.* 1965C, 5015.
- [4] J. H. C. Naylor, M. J. Pearson & R. Southgate, *Chem. Commun.* 1973, 58.
- [5] R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Heusler & R. B. Woodward, *Helv.* 55, 408 (1972).
- [6] J. D. Cocker, S. Eardley, G. I. Gregory, M. E. Hall & A. G. Long, *J. chem. Soc.* 1966C, 1142.
- [7] E. M. Van Heyningen & L. K. Ahern, *J. medicin. Chemistry* 11, 933 (1968).
- [8] L. A. Paquette, 'Principles of Modern Heterocyclic Chemistry', W. A. Benjamin, Inc., New York, Amsterdam, S. 150, 1968; M. W. Farrar & R. Levine, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 4433 (1950).
- [9] G. V. Kaiser, R. D. G. Cooper, R. E. Koehler, C. F. Murphy, J. A. Webber, I. G. Wright & E. M. Van Heyningen, *J. org. Chemistry* 35, 2430 (1970).
- [10] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, *Helv.* 51, 1108 (1968).
- [11] F. Knüsel, E. A. Konopka, J. Gelzer & A. Rosselet, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1971, 141.
- [12] W. Simon, *Helv.* 41, 1835 (1958).
- [13] J. Nüesch, J. Gruner, F. Knüsel & H. J. Treichler, *Path. Microbiol.* 30, 880–889 (1967); J. Nüesch & H. Bickel, US Patent 3304236 (1967).
- [14] H. D. Hartough & S. L. Meisel, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 4018 (1948); Ya. L. Gol'dfarb, E. A. Krasnyanskaya & B. P. Fabridhny, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Chim. Nauk* 1962 (10), 1825; Englische Übersetzung: *Bull. Acad. Sci. USSR* 1962, 1731.