

219. Neue β -Lactam-Antibiotika. Über die Darstellung und Decarbonylierung von 3-Formylcephem-Verbindungen

Modifikationen von Antibiotica, 12. Mitteilung [1]

von **Heinrich Peter** und **Hans Bickel**

Departement Forschung, Division Pharma, *Ciba-Geigy* AG, Basel

(29. VII. 74)

Summary. Benzhydrylic esters of 3-unsubstituted cephem-4-carboxylic acids of types **9** and **10** (*Scheme 2*) are prepared by decarbonylation of esters of 3-formylcephem compounds of type **2** with tris-triphenylphosphine-rhodium chloride. The preparation of the starting materials **2** and **5**, as well as of the nucleus **13** is described.

Vor einiger Zeit beschrieben wir die Synthese von N-Acylderivaten der 7-Aminoceph-3-em-4-carbonsäure (**13**) ausgehend von Penicillinen [2]. Verbindungen dieses Typs lassen sich, wie in einer vorangehenden Mitteilung [3] gezeigt wurde, auch aus 3-Hydroxy-cephem-4-carbonsäureestern gewinnen. Im folgenden berichten wir über eine praktische Methode ihrer Darstellung¹⁾, die von 3-Formylcephem-Verbindungen ausgeht. Über diese letzteren ist bis anhin wenig bekannt geworden [4] [5].

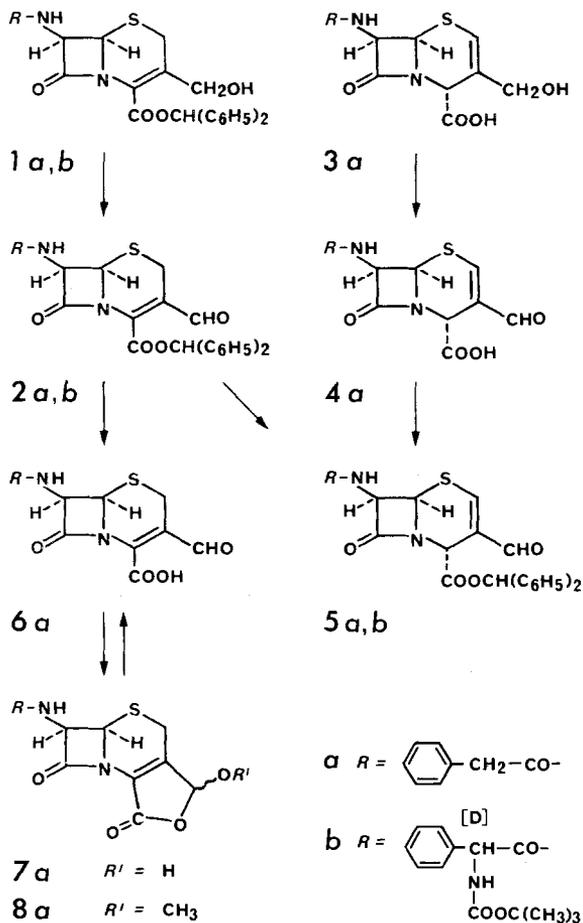
Versuche, die Formylderivate **2a** und **2b** durch Oxydation der Hydroxyverbindung **1a** und **1b** mit Chrom(VI)-oxid/Essigsäure oder Mangandioxid/Methylenchlorid zu gewinnen, scheiterten an der Empfindlichkeit der Benzhydrylestergruppe. Erst durch die Verwendung von Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid oder Dimethylsulfoxid/Benzoesäureanhydrid als Oxydationsmittel gelang es, **2a** (Smp. 128–129°) und **2b** (Smp. 181–183°) rein zu erhalten (vgl. *Schema 1*)²⁾. Schliesslich erwies sich auch Chrom(VI)-oxid/Pyridin nach *Collins* [7] als geeignetes Oxydationsmittel. Die Ausbeuten variierten je nach Substrat und Methode zwischen 30–90% d.Th. (vgl. exper. Teil). Bei der Dimethylsulfoxid/Säureanhydrid-Methode traten als Nebenprodukte die isomeren Δ^2 -Aldehyde vom Typ **5** und die von **1** abgeleiteten O-Acylierungsprodukte auf, während bei der Verwendung von *Collins*-Reagens als hauptsächliche Nebenprodukte die von **1** (nach Abspaltung der Benzhydrylgruppe) abgeleiteten Lactone nachgewiesen wurden.

Problemloser verlief die Oxydation in der Δ^2 -Reihe. Hier konnten die freien Säuren, z.B. die leicht zugängliche Säure **3a** [7], eingesetzt werden, da diese keine Lactonisierungstendenz aufweisen. Sehr gute Ausbeuten an **4a** (Smp. 137–138°) erhielten wir bei der Oxydation von **3a** mit Dichlordicyaninon oder mit Chrom(VI)-oxid/H₂SO₄ (*Jones*-Reagens) [8]. Die von **4** abgeleiteten Benzhydrylester **5** liessen sich entweder durch direkte Veresterung mit Diphenyldiazomethan (z.B. **5a** (Smp.

¹⁾ Vgl. *Ciba-Geigy*, Patent DOS 2 223 667 mit Priorität vom 24. Mai 1971. Ähnliche Verfahren sind unabhängig in den Laboratorien von *Smith, Kline & French*, Philadelphia, entwickelt worden: DOS 2301 509 mit Priorität vom 12. Januar 1972.

²⁾ Die Strukturen dieser und aller nachfolgend beschriebenen Verbindungen ergeben sich zweifelsfrei aus den analytischen und spektroskopischen Daten (vgl. exper. Teil). Die Konfiguration der C(4)-ständigen Carboxylgruppe bei **3a**, **4a**, **5a** und **5b** ergibt sich aus der bekannten Konfiguration des Ausgangsmaterials [6] (vgl. auch Fussnote 3).

Schema 1



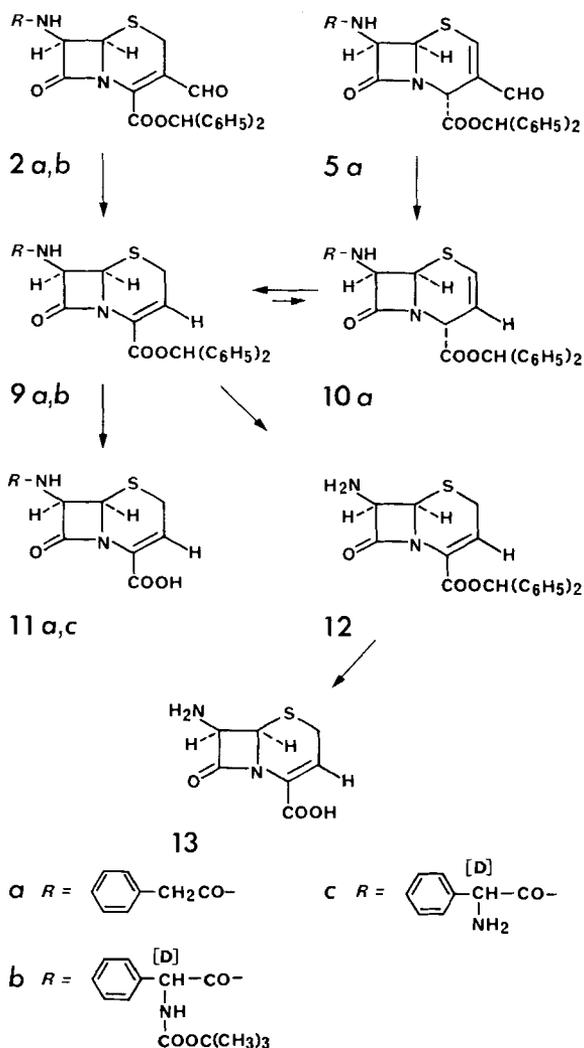
175–176°) aus **4a**) oder durch basenkatalysierte Isomerisierung der Δ^3 -Ester vom Typ **2** (z.B. **5b** (Smp. $\sim 174^\circ$) aus **2b**) gewinnen.

Da freie Aldehydcarbonsäuren des Typs **6** bis anhin noch nicht beschrieben wurden, versuchten wir **6a** aus **2a** durch Behandlung mit Trifluoressigsäure/Anisol darzustellen. Wir erhielten dabei ein antimikrobiell schwach aktives Gemisch zweier schlecht trennbarer, amorpher Verbindungen in denen wir die Säure **6a** (polarere Komponente) und das tautomere Hydroxylacton **7a** (unpolarere Komponente) vermuten. Wurde die Trifluoressigsäure/Anisol-Spaltung in Gegenwart von Orthoameisensäure-methylester ausgeführt, dann liess sich das letztere in Form zweier isomerer Methylderivate **8a** (Smp. 173–174° bzw. 178–180°) kristallin isolieren. Auch diese Verbindungen zeigten keine nennenswerten antibiotischen Eigenschaften.

Die Aldehydester vom Typ **2** und **5** schienen uns als Substrate für Decarbonylierungen [9] mit Rhodiumkatalysatoren geeignet (vgl. *Schema 2*). In der Tat liessen sich **2a** und **2b** in überraschend guter Ausbeute (80–90%) mit Tris-triphenylphosphin-

rhodiumchlorid [10] in siedendem Benzol zu den gewünschten Estern **9a** (Smp. 164–165°) und **9b** (Smp. 126–128°) decarboxylieren. Bei der entsprechenden Reaktion mit **5a** erhielt man neben dem gewünschten Decarboxylierungsprodukt **10a**³⁾ vor-

Schema 2



wiegend Ausgangsmaterial, während bei höherer Temperatur (siedendes Toluol) ein Gemisch der Isomeren **9a** und **10a** erhalten wurde. Das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Verbindungen liegt, wie wir bei der basenkatalysierten Isomerisierung leicht zeigen konnten, praktisch ganz auf Seiten des Δ^3 -Esters **9a**⁴⁾.

³⁾ Die versuchsweise Konfigurationszuordnung an C(4) bei **10a** beruht auf Analogie [5].

⁴⁾ Diese Tatsache ist bemerkenswert, da das Δ^2 : Δ^3 -Gleichgewicht bei Cephem-4-carbonsäureestern in den meisten uns bisher bekannten Fällen eher auf Seiten des Δ^2 -Isomeren liegt.

9a und **9b** ergaben bei der Behandlung mit Trifluoressigsäure/Anisol die bereits beschriebenen [2], mikrobiologisch aktiven⁵⁾ Derivate **11a** (Smp. 193–196°) und **11c** (Smp. 178–179°). Aus **9a** liess sich ferner durch Abspaltung der Phenylacetylseitenkette mit PCl_5 [11] der Benzhydrylester **12** als *p*-toluolsulfonsaures Salz (Smp. 135–136°) oder als freie Base (Smp. 153–154°) kristallin isolieren und schliesslich in den zwitterionischen Nucleus **13** (Smp. 215°) überführen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Für Angaben betr. exper. Methodik vgl. [1]. Analysenpräparate wurden 24 Std. bei 0,001 Torr/25–50° getrocknet. Bei niederauflösender Massenspektrographie wurde ein *Varian* Mod. CH 7 benützt.

3-Hydroxymethyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (1a). Eine Suspension von 9,5 g 7- β -Phenylacetamido-cephalosporansäure [11] in 150 ml dest. Wasser wurde durch Zugabe von 2N Natronlauge auf pH 7,4 gestellt. Die dabei erhaltene klare Lösung wurde bei konstantem pH und 35° während 5 Std. mit einer gereinigten Esterase aus *Bacterium subtilis*, Stamm ATCC 6633, umgesetzt [12]. Dann wurde mit 400 ml kaltem Essigester überschichtet und unter Eiskühlung mit 5M Phosphorsäure auf pH 2 angesäuert. Die abgetrennte wässrige Phase wurde 2mal mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden rasch mit Wasser nachgewaschen, in der Kälte über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ca. 400 ml eingengt. Nach Umsetzung mit überschüssigem Diphenyldiazomethan bei RT. während 3 Std. wurden durch Abkühlen und Zugabe von Cyclohexan in zwei Portionen 8,78 g (70%) kristallines **1a** isoliert und aus Aceton/Cyclohexan umkristallisiert. Smp. 176–177° (Zers.); Rf: 0,43 (Toluol/Aceton 2:1), 0,27 (Chloroform/Aceton 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +18^\circ$ (Dioxan), -6° (CHCl_3). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 258 (8000). – IR. (Nujol): 2,84 (OH); 3,02 (NH); 5,67 (Lactam); 5,82 (Benzhydrylester); 5,98 (Amid I); 6,12 (C=C); 6,55 (Amid II). – NMR. [$\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: 2,94 (s, br./OH und HDO); 3,57 und 3,61 (2s/ CH_2S und CH_2CO); 4,22 und 4,40 ($AB/J = 14/\text{CH}_2\text{OH}$); 4,94 ($d/J = 5/\text{H-6}$); 5,78 ($d \times d/J = 5$ und $9/\text{H-7}$); 6,88 [$s/\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$]; 7,28 und 7,31 (2s/ $3\text{C}_6\text{H}_5$); 7,89 ($d/J = 9/\text{NHCO}$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Ber. C 67,69	H 5,09	N 5,44	O 15,55	S 6,23%
(514,60)	Gef. „ 67,46	„ 5,27	„ 5,53	„ 15,75	„ 6,27%

3-Hydroxymethyl-7- β -[N'-t-butyloxycarbonyl-D-(α)-phenylglycylamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (1b). In analoger Weise wurden 100 g (198 mmol) 3-Acetoxyethyl-7- β -[N'-t-butyloxycarbonyl-D-(α)-phenylglycylamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure [13] in 600 ml dest. Wasser und total 3 g Acetylerase bei pH 7,4 und 37° desacetyliert. Nach 6 Std. kühlte man auf 0–5° ab und arbeitete rasch unter Eiskühlung auf Säure auf. Die über Magnesiumsulfat getrockneten Extrakte wurden mit überschüssigem Diphenyldiazomethan versetzt und über Nacht bei 0° aufbewahrt. Der Eindampfrückstand wurde in 150 ml Äther aufgenommen. Im Verlaufe der Kristallisation gab man portionenweise weitere 100 ml Äther und 550 ml Cyclohexan zu. Nach 3 Std. bei 0° wurde das farblose Kristallinat abfiltriert und mit kaltem Cyclohexan/Äther-Gemisch 9:1 gewaschen. Dieses Produkt (104,5 g; 84%; Smp. 128° (Zers.)) wurde ohne weitere Reinigung für die Oxydationsversuche verwendet.

3-Formyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (2a). – a) Oxydation mit DMSO und Acetanhydrid: 10,0 g (19,4 mmol) 3-Hydroxymethyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**1a**) wurden in 140 ml abs. DMSO gelöst, mit 140 ml Acetanhydrid versetzt. Nach $4\frac{1}{2}$ Std. Stehen im Dunkeln wurde die stark dunkelgefärbte Lösung unter Zusatz von abs. Toluol im HV. auf ca. 100 ml eingengt, mit 400 ml eiskaltem Methylenchlorid verdünnt und mit Eiswasser gewaschen. Der getrocknete organische Extrakt wurde an 400 g Kieselgel chromatographiert. Mit Methylenchlorid/2% Methylacetat eluierte man 7,61 g (76,5%) Verbindung **2a**. Methylenchlorid/3% Methylacetat eluierten 1,02 g Mischfraktion (hauptsächlich 3-Acetoxyethyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester). Mit Methylenchlorid/5% Methylacetat erhielt man 1,03 g der Δ^2 -Verbindung **5a**.

⁵⁾ Über die mikrobiologischen Eigenschaften der Derivate **11a**, **11c** und weiterer von **13** abgeleiteter Acylierungsprodukte werden wir in anderem Zusammenhang eingehend berichten.

2a kristallisierte aus Methylchlorid/Benzol/Äther (4,878 g; 49%). Smp. 128–129,5° (Zers.); Rf (auf mit Zitronensäure imprägnierten Kieselgelplatten): 0,50 (Toluol/Aceton 4:1), 0,78 (Toluol/Aceton 2:1), 0,64 (Toluol/Essigester 2:1); $[\alpha]_D = -138^\circ$ (Dioxan), -186° (CHCl_3). - UV. (CH_2Cl_2): 293 (12430). - IR. (CH_2Cl_2): 2,90 (NH); 5,54 (Lactam); 5,77 (Ester); *sh* bei 5,91 (CHO); 5,97 (Amid I); 6,22 (C=C); 6,68 (Amid II). - IR. (Nujol): 3,02 (NH); 5,54 (Lactam); 5,77 (Ester); 5,89 (CHO); 6,02 (Amid I); 6,23 (C=C); 6,50 (Amid II). - NMR. (CDCl_3): 3,17 und 3,88 (*AB*/*J* = 18,5/ CH_2S); 3,57 (*s*/ CH_2CO); 4,94 (*d*/*J* = 5/*H*-6); 5,91 (*d* \times *d*/*J* = 5 und 9/*H*-7); 6,29 (*d*/*J* = 9/*NHCO*); 7,02 [*s*/ $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$]; 7,25 und 7,31 (*s*/ $3 \text{ C}_6\text{H}_5$); 9,60 (*s*/*CHO*).

$\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	Ber. C 67,96	H 4,72	N 5,46	S 6,26%
(512,58)	Gef. „ 68,17	„ 4,95	„ 5,33	„ 6,22%

b) *Oxydation mit DMSO und Benzoesäureanhydrid*: 15,0 g (29,1 mmol) **1a** und 180 g (0,786 mol) Benzoesäureanhydrid wurden mit Hilfe eines Ultraschallbades bei RT. in 360 ml abs. DMSO gelöst. Die hellgelbe Lösung wurde 4 Std. bei RT. im Dunkeln aufbewahrt. Man engte im HV. auf 250 ml ein und rührte dann in ein gekühltes Gemisch von 800 ml 0,5M wässriger Dikaliumhydrogenphosphatlösung und 600 ml Methylchlorid ein. Die mit Pufferlösung gewaschene organische Phase lieferte nach dem Trocknen und Eindampfen einen schwarzen, dickflüssigen Rückstand, der zur Entfernung von Benzoesäureanhydrid 5mal mit je 200 ml Cyclohexan digeriert wurde. Chromatographie an 500 g mit 7% Wasser desaktiviertem Kieselgel lieferte in den mit Toluol/Methylchlorid 4:6 und 3:7 eluierten Fraktionen 7,834 g **2a** (52,5%). Methylchlorid und Methylchlorid/Methylacetat 95:5 eluierten 1,483 g eines Gemisches von **2a** und 3-Benzoyloxymethyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester. Der letztere kristallisierte nach Chromatographie an einer Silicagelsäule aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan in feinen verfilzten Nadeln. Das 2mal umkristallisierte Analysenprodukt enthielt nach Trocknung im HV. bei 35° während 18 Std. und bei 50° während 30 Std. immer noch Methylchlorid. Smp. 187–188°; Rf: 0,65 (Toluol/Essigester 2:1); $[\alpha]_D = -4^\circ$ (CHCl_3). - UV. ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$): 260 (9500). - IR. (Nujol): 2,99 (NH); 5,63 (Lactam); 5,81 und 5,92 (Ester); 6,04 (Amid I); 6,52 (Amid II). - NMR. (CDCl_3): 3,32 und 3,47 (*AB*/*J* = 18,5/ CH_2S); 3,54 (*s*/ CH_2CO); 4,86 (*d*/*J* = 5/*H*-6); 4,96 und 5,25 (*AB*/*J* = 13–13,5/ $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$); 5,19 (*s*/ $0,4-0,5 \text{ H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); 5,79 (*d* \times *d*/*J* = 5 und 9/*H*-7); 6,49 (*d*/*J* = 9/*NHCO*); 6,89 [*s*/ $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$]; 7,12–7,57 (*m*/18 arom. H); 7,92 (*d* \times *d*/*J* = 8 und 1,5–2/2 *o*-Protonen des Benzoylrests).

$\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} \cdot 0,2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$	Ber. C 68,40	H 4,82	N 4,41	O 15,10	S 5,04	Cl 2,23%
(635,69)	Gef. „ 67,82	„ 4,91	„ 4,35	„ 15,29	„ 5,21	„ 2,14%

c) *Oxydation mit Chromtrioxid-Dipyridin-Komplex nach Collins* [6]: 10,0 g (19,4 mmol) **1a** wurden in der Wärme in 600 ml gereinigtem Aceton aufgelöst und auf 30° abgekühlt. Die schwach trübe Lösung wurde zu einer gut gerührten Suspension von 52 g (0,2 mol) Chromtrioxid-Dipyridin-Komplex⁶⁾ in 500 ml abs. Methylchlorid gegeben. Nach 15 Min. Stehen bei 30–32° extrahierte man 2mal mit je 400 ml mit Kochsalz ges. 1M Zitronensäurelösung und wusch 2mal mit je 400 ml ges. Kochsalzlösung nach. Die wässrigen Lösungen wurden 2mal mit je 300 ml Essigester extrahiert. Der Eindampfrückstand aus den vereinigten organischen Auszügen wurde in Methylchlorid gelöst und nach Filtration durch Hyflo an 150 g desaktiviertem Kieselgel (10% H_2O) chromatographiert. Methylchlorid eluierte 8,77 g **2a** (88%), das aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert wurde (Smp. 128–129,5° (Zers.)). Mit Methylchlorid/Essigester 1:1 eluierte man 0,23 g Ausgangsmaterial **1a** und mit Methylchlorid/Essigester 1:2 0,13 g 3-Hydroxymethyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäurelacton.

3-Formyl-7- β -(*N'*-*t*-butyloxycarbonyl-*D*- α -phenylglycylamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**2b**). - a) *Oxydation mit Benzoesäureanhydrid/DMSO*: Eine Lösung von 11,5 g (18,28 mmol) 3-Hydroxymethyl-7- β -(*N'*-*t*-butyloxycarbonyl-*D*-(α)-phenylglycylamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**1b**) in 150 ml abs. DMSO wurde mit 100 g Benzoesäureanhydrid versetzt. Nach 5 Std. Stehen im Dunkeln bei 20° wurde die orange-gefärbte Lösung zur Entfernung der Hauptmenge des noch vorhandenen Benzoesäureanhydrids 3mal mit je 1,5 l Petroläther extrahiert. Die Dimethylsulfoxidphase wurde auf ein gut gerührtes Gemisch von 1 l Äther, 0,5 l 10proz. wässriger Dikaliumhydrogenphosphatlösung und ca. 300 g Eis gegossen. Die

⁶⁾ Die Herstellung dieses Komplexes kann ohne Verminderung der Ausbeute *in situ* erfolgen, siehe [14].

wässrige Phase wurde abgetrennt und 2mal mit je 0,5 l Äther extrahiert. Der aus der organischen Phase nach Waschen, Trocknen und Eindampfen erhaltene ölige Rückstand wurde mehrmals mit Petroläther digeriert und aus Äther kristallisiert: 8,04 g **2b** (70%). Die Analysenprobe wurde aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 181,5–183° (Zers.); Rf: 0,66 (Toluol/Aceton 4:1), 0,45 (Toluol/Essigester 4:1); $[\alpha]_D = -175^\circ$ (CHCl₃). – UV. (CH₂Cl₂): 292 (13900). – IR. (CH₂Cl₂): 2,92 (2 NH); 5,54 (Lactam); 5,78 (Ester); 5,88 (CHO und Urethan); 5,97 (Amid I); 6,22 (C=C); 6,68 (Amid II); 7,20 (CHO). – IR. (Nujol): 2,98 und 3,02 (NH); 5,55 (Lactam); 5,83 (Ester); 5,92 (CHO); 5,98 (Urethan und Amid I); 6,25 (C=C); 6,55 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 1,36 [s/C(CH₃)₃]; 3,12 und 3,83 (A/B/J = 19,5/CH₂S); 4,91 (d/J = 5,5/H-6); 5,21 [d/J = 7/CH(NH)]; 5,61 [d/J = 7/CH(NH)]; 5,90 (d × d/J = 5–5,5 und 9/H-7); 7,03 [s/CH(C₆H₅)₂]; 7,17 (d/J = 9/NHCO); 7,31 (s/3 C₆H₅); 9,57 (s/CHO).

C ₃₄ H ₃₃ N ₃ O ₇ S	Ber. C 65,06	H 5,30	N 6,69	O 17,84	S 5,11%
(627,71)	Gef. „ 65,08	„ 5,29	„ 6,78	„ 17,85	„ 5,35%

b) *Oxydation mit Acetanhydrid/DMSO*: Eine Lösung von 2,20 g (3,5 mmol) **1b** in 25 ml abs. DMSO und 25 ml Acetanhydrid wurde nach 5 Std. Stehen bei 20° im Dunkeln unter Zusatz von Toluol eingedampft. Der in Methylchlorid gelöste Rückstand wurde nach Waschen mit Wasser an 125 g desaktiviertem Kieselgel (10% H₂O) chromatographiert. Methylchlorid eluierte 0,754 g **2b** (34,3%). Mit Methylchlorid/2% Methylacetat wurden 0,110 g (5%) der entsprechenden 3-Acetoxyethylverbindung und mit Methylchlorid/5% Methylacetat 0,660 g (30%) des isomeren Aldehyds **5b** eluiert. Erneute Chromatographie dieses Materials lieferte einen 3-Formyl-7β-(N'-t-butylloxycarbonyl-D-α-phenylglycylamino)-ceph-2-em-4α-carbonsäure-benzhydrylester (**5b**), der aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan in farblosen Nadeln kristallisierte. Sinter bei 142°, Zers. bei 177–178°, Rf: 0,17 (Toluol/Aceton 9:1), 0,47 (Toluol/Aceton 4:1); $[\alpha]_D = +378^\circ$ (CHCl₃). – UV. (CH₂Cl₂): 285 (19700). – IR. (Nujol): 2,97 (NH); 5,59 (Lactam); 5,78 (Ester); 5,95, sh 5,99 und 6,02 (CHO, Urethan und Amid I); 6,58 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 1,35 [s/C(CH₃)₃]; 5,04 (d/J = 4/H-6); 5,20 [d/J = 7/CH(NH)]; 5,45 (d × d/J = 4 und 8/H-7); 5,46 (s/H-4); 5,69 [d/J = 7/CH(NH)]; 6,78 [s/CH(C₆H₅)₂]; 7,20–7,40 (m/NHCO, H-2 und 3 C₆H₅); 9,14 (s/CHO).

C ₃₄ H ₃₃ N ₃ O ₇ S	Ber. C 65,06	H 5,30	N 6,69	O 17,84	S 5,11%
(627,71)	Gef. „ 65,07	„ 5,60	„ 6,52	„ 17,75	„ 5,06%

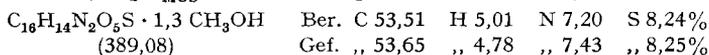
c) *Oxydation mit Collins-Reagenz* [6]: Eine Lösung von 170 g (0,658 mmol) Chromtrioxid-Dipyridin-Komplex in 4 l abs. Methylchlorid wurde bei RT. unter Stickstoff mit 50 g (79,5 mmol) **1b** in 0,5 l abs. Methylchlorid versetzt. Nach 20 Min. Stehen bei RT. dekantierte man die Lösung vom schwarzen Rückstand ab und extrahierte mit 5 l 5proz. wässriger Zitronensäurelösung und 5 l ges. Kochsalzlösung. Der braune Eindampfrückstand der organischen Phase (51,0 g) wurde an 250 g Kieselgel chromatographiert. Mit 3 l Methylchlorid eluierte man 33,13 g (66,4%) Aldehyd **2b**, der aus 100 ml Äther kristallisiert wurde.

1 l Essigester und 1 l Aceton eluierten 11,90 g (33%) 3-Hydroxymethyl-7β-(N'-t-butylloxycarbonyl-D-α-phenylglycylamido)-ceph-3-em-4-carbonsäurelacton: Smp. 179–180° (Zers.); Rf: 0,19 (Toluol/Aceton 4:1), 0,39 (Toluol/Aceton 2:1); $[\alpha]_D = +76^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₆H₅OH): 258 (7500). – IR. (Nujol): 2,97 (NH); 3,05 (NH); 5,59 (Lactam); 5,68 (Lacton); 5,90 (Urethan); 6,03 (Amid I); 6,30 (C=C); sh bei 6,51 und 6,56 (Amid II). – NMR. [CDCl₃ + (CD₃)₂SO]: 1,40 [s/C(CH₃)₃]; 3,37 und 3,60 (A/B/J = 18,5/CH₂S); 4,84 (s/C=C–CH₂); 4,90 (d/J = 5/H-6); 5,41 [d/J = 8/CH(NH)]; 5,82 (d × d/J = 5 und 8,5/H-7); 6,09 [d/J = 8/CH(NH)]; 7,22–7,48 (m/C₆H₅); 8,92 (d/J = 8,5–9/NHCO).

C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	Ber. C 56,62	H 5,20	N 9,43	O 21,55	S 7,20%
(445,49)	Gef. „ 56,58	„ 5,31	„ 9,46	„ 21,36	„ 7,15%

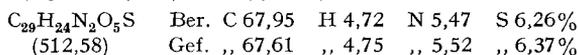
3-Formyl-7β-phenylacetamido-ceph-2-em-4α-carbonsäure (**4a**). – a) *Oxydation mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-chinon*: Eine Lösung von 0,900 g (2,58 mmol) 3-Hydroxymethyl-7β-phenylacetamido-ceph-2-em-4α-carbonsäure (**3a**) [1] in 50 ml abs. Dioxan wurde mit 0,820 g sublimiertem 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-chinon versetzt und 20 Std. bei 45° stehengelassen. Nach dem Abkühlen im Kühlschrank während 1 Std. wurde das ausgefallene Kristallisat abfiltriert, mit Dioxan und Äther gewaschen und getrocknet, was 0,549 g (93%) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-hydrochinon ergab. Der Eindampfrückstand des Filtrats wurde zur Abtrennung des Neutralteils zwischen 40 ml 5M Dikaliumhydrogenphosphatlösung und 80 ml Essigester verteilt. Die vereinigten wässrigen

Extrakte wurden auf Säure aufgearbeitet. Das rotgefärbte amorphe Rohprodukt (1,358 g) wurde an 50 Teilen gereinigtem Kieselgel chromatographiert. Dünnschichtchromatographisch reine *Isoaldehydsäure* **4a** wurde mit Methylenchlorid/15–20% Äthylacetat eluiert (0,78 g; 87,6%). Umkristallisieren aus Methanol/Methylenchlorid ergab farblose Kristalle, welche im HV. 19 Std. bei 35° über Phosphorpentoxid getrocknet wurden. Sie enthielten reproduzierbar 1,3 Mol. Methanol, das auch durch verlängerte Trocknung bei erhöhter Temperatur nicht entfernt werden konnte: Smp. 137,5–138,5°; Rf: 0,39 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,27 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50); $[\alpha]_D = +580^\circ$ (Dioxan). – UV. (C_6H_5OH): 288 (18850). – IR. (Nujol): 3,02 (NH); 4,08 (br., gebundenes OH); 5,67 (Lactam); 5,80 (COOH); 5,97 (CHO); 6,05 (Amid I); 6,47 (Amid II). – NMR.: 3,13 (*s*/4 H/ CH_3OH); 3,49 (*s*/ CH_2CO); 5,07 (*s*/H-4); 5,19 ($\delta/J = 4/H-6$); 5,41 ($\delta \times \delta/J = 4$ und 7–8/H-7); 7,23 (*s*/ C_6H_5); 8,12 (*s*/H-2); 9,14 ($\delta/J = 7-8/NHCO$); 9,29 (*s*/CHO). – pK_{MCS}^* : 4,68, 4,70 (Äqu.-Gew.: 388,8, 389,2).

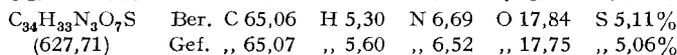


b) *Oxydation mit Chromtrioxid/H₂SO₄* (Jones-Reagenz) [8]: 267 g Chromtrioxid wurden in 400 ml Wasser und 230 ml konz. Schwefelsäure gelöst und mit Wasser auf 1 l ergänzt. 56,4 ml dieser Lösung wurden rasch und unter Kühlung zu einer auf –15° gekühlten Lösung von 40,1 g (0,115 mol) **3a** [1] in 1,5 l Aceton gegeben, wobei sich das Gemisch orangebraun färbte. Nach 10 Min. Rühren bei –5° war dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Nach 30 Min. bei –5° versetzte man mit 8 ml 2-Propanol, dekantierte die klare Lösung ab und wusch den ausgefallenen Niederschlag mehrmals mit Essigester nach. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand zwischen je 350 ml Essigester und Wasser verteilt. Der Eindampfrückstand der organischen Phase kristallisierte aus Essigester/Methanol: 27,92 g **4a** (70%), Smp. 135–136,5°.

3-Formyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (**5a**). 3,57 g (9,27 mmol) **4a** in 100 ml Dioxan/Methanol 4:1 wurden während 90 Min. bei RT. mit 2,7 g (13,9 mmol) rohem, ca. 70proz. Diphenyldiazomethan in 15 ml Cyclohexan umgesetzt. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation des Rohproduktes aus Essigester/Methylenchlorid/Cyclohexan ergab 4,50 g **5a** (95%) als feine verfilzte Nadeln. Smp. 175,5–176° (Zers.); Rf: 0,50 (Toluol/Aceton 4:1), 0,66 (Toluol/Essigester 1:1); $[\alpha]_D = +513^\circ$ ($CHCl_3$). – UV. (C_2H_5OH): 289 (20200). – IR. (CH_2Cl_2): 2,92 (NH); 3,53 (CHO); 5,59 (Lactam); 5,72 (Ester); *sh* bei 5,91 und 5,95 (CHO und Amid I); 6,34 (C=C); *sh* bei 6,61 und 6,67 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 3,53 (*s*/ CH_2CO); 5,04 ($\delta/J = 4/H-6$); 5,34 ($\delta \times \delta/J = 4$ und 7,5/H=7); 5,41 ($\delta/J \sim 1,5/H-4$); 6,54 ($\delta/J = 7,5/NHCO$); 6,75 [*s*/ $CH(C_6H_5)_2$]; 7,25 (*s*/ C_6H_5); 7,34 ($\delta/J \sim 1,5/H-2$); 9,16 (*s*/CHO).



3-Formyl-7 β -(N'-t-butylloxycarbonyl-D- α -phenylglycyl-amido)-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (**5b**). 1,0 g (1,59 mmol) Δ^3 -Aldehyd-benzhydrylester **2b** wurden in 20 ml abs. Pyridin gelöst und unter Stickstoff 6 Std. bei RT. im Dunkeln aufbewahrt. Der im HV. getrocknete Eindampfrückstand wurde an 100 g desaktiviertem Kieselgel (10% H_2O) chromatographiert. Elution mit Methylenchlorid lieferte 82 mg Benzhydrol. Methylenchlorid/3% Methylacetat eluierte 59 mg Produktgemisch, welches Ausgangsmaterial enthielt. Die Elution mit Methylenchlorid/5% Methylacetat ergab zunächst 0,353 g (35,3%) fast reines **5b**, dann weitere 0,152 g, die mit einem polaren Nebenprodukt verunreinigt waren. Die *Verbindung 5b* wurde aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 174° (Zers.) nach Sintern bei 135°; Rf: 0,48 (Toluol/Aceton 4:1), 0,66 (Toluol/Aceton 2:1); $[\alpha]_D = +378^\circ$ ($CHCl_3$). – UV. (C_2H_5OH): 288 (19300). – IR. (Nujol): 2,97 (NH); 5,59 (Lactam); 5,78 (Ester); 5,95 und *sh* bei 5,99 (CHO und Urethan); 6,02 (Amid I); 6,30 (C=C); 6,42 (CHO); 6,58 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 1,38 [*s*/ $C(CH_3)_3$]; 5,07 ($\delta/J = 4/H-6$); 5,20 [$\delta/J = 7/CH(NH)$]; 5,48 ($\delta \times \delta/J = 4$ und 8/H-7); 5,49 (*s*/H-4); 5,65 [$\delta/J = 7/CH(NH)$]; 6,79 [*s*/ $CH(C_6H_5)_2$]; 7,16 ($\delta/J = 8/CONH$); 7,25 und 7,28 (2 *s*/ $3 C_6H_5$); 7,31 (*s*/H-2); 9,19 (*s*/CHO).



Verbindungen 6a und 7a. 0,155 g (0,3 mmol) **2a** wurden mit 1 ml Anisol und 4 ml Trifluoressigsäure übergossen. Nach 20 Min. Stehen bei RT. wurde die Lösung mehrmals mit abs. Toluol

versetzt und im HV. eingedampft. Der Rückstand (0,125 g) bestand laut DC. aus einer polaren und einer unpolaren Komponente. Die unpolare Komponente konnte durch rasche Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel (5% H₂O) abgetrennt werden. Methylenechlorid/5–10% Methylacetat eluierte dabei 37 mg **7a** (35%). – UV. (C₂H₅OH): 256 (7550). – IR. (Nujol): 3,06 (NH); 5,62 (Lactam); 5,69 (Lacton); 6,02 (Amid I); 6,49 (Amid II). Mit steigender Konzentration von Methylacetat wurden total 65 mg amorphes **6a** eluiert. Rf: 0,45 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23).

Isomere Methoxylactone 8a. 2,50 g **2a** wurden in 84 ml Ameisensäure, 21 ml Anisol und 63 ml Orthoameisensäure-methylester gelöst. Nach 17 Std. Stehen bei 0–4° wurde die Lösung mehrmals im HV. unter Zusatz von abs. Toluol eingedampft. Der Rückstand wurde an 200 g Kieselgel chromatographiert. Das weniger polare Isomere wurde mit Methylenechlorid/7–10% Methylacetat eluiert (0,132 g), gefolgt von zwei Mischfraktionen (0,132 g).

Als Hauptprodukt wurde das *polare Isomere* durch Elution mit Methylenechlorid/10–12% Methylacetat isoliert (0,803 g); es wurde 2mal aus Methylenechlorid/Cyclohexan kristallisiert. Smp. 173–174,5° (Zers.); Rf: 0,47 (Toluol/Aceton 2:1), 0,66 (Toluol/Aceton 1:1); [α]_D = +172° (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 261 (6100). – IR. (Nujol): 3,06 (NH); 5,58 (Lactam); 5,65 (Lacton); 6,02 (Amid I); 6,48 (Amid II). – IR. (CH₂Cl₂): 2,93 (NH); 5,54 (Lactam); *sh* bei 5,58 (Lacton); 5,93 (Amid I); 6,23 (C=C); *sh* bei 6,62 und 6,64 (Amid II). – NMR. [CDCl₃ + (CD₃)₂SO]: 3,49 und 3,60 (*AB*/*J* = 19/CH₂S); 3,59 (*s*/CH₂CO und OCH₃); 4,99 (*d*/*J* = 5,5/H-6); 5,86 (*s*/O–CH–O); 5,87 (*d* × *d*/*J* = 5,5 und 8,5/H-7); 7,27 (*s*/C₆H₅); 8,60 (*d*/*J* = 8,5/NHCO).

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	Ber.	C 56,66	H 4,48	N 7,77	O 22,20	S 8,90%
(360,39)	Gef.	„ 56,75	„ 4,61	„ 7,71	„ 22,14	„ 8,99%

Das *weniger polare Isomere* wurde ebenfalls 2mal aus Methylenechlorid/Cyclohexan kristallisiert: Smp. 178–180° (Zers.); Rf: 0,55 (Toluol/Aceton 2:1), 0,73 (Toluol/Aceton 1:1); [α]_D = +20° (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 261 (6900). – IR. (KBr): 3,05 (NH); 3,27; 3,36; 3,50 (u. a. OCH₃); *sh* 5,33; 5,58 und *sh* 5,62 (Lactam und Lacton); 6,03 (Amid I); 6,43 (Amid II). – IR. (CH₂Cl₂): 2,93 (NH); 5,53 und *sh* 5,59 (Lactam und Lacton); 5,95 (Amid I); 6,65 (Amid II). – NMR. [CDCl₃ + (CD₃)₂SO]: 3,54 (*s*/OCH₃); 3,58 (*AB* → *A*₂/CH₂S); 3,59 (*s*/CH₂CO); 5,00 (*d*/*J* = 5–5,5/H-6); 5,84 (*d* × *d*/*J* = 5,5 und 8,5–9/H-7); 5,90 (*s*/OCHO); 7,25 (*s*/C₆H₅); 8,75 (*d*/*J* = 9/NHCO). – MS. (niederauflösend): 360 (*M*), 328 (*M*–CH₃OH), 284, 251, 186, 118, 91.

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₅ S	Ber.	C 56,66	H 4,48	N 7,77	O 22,20	S 8,90%
(360,39)	Gef.	„ 56,49	„ 4,64	„ 7,88	„ 22,45	„ 8,53%

7β-Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrilester (9a). 8,19 g **2a** wurden unter Argon bei 60–70° in 1,5 l entgastem abs. Benzol gelöst. Die schwach gelbe Lösung wurde unter sehr intensivem Rühren mit 14,76 g (15,95 mmol) Tris-triphenylphosphin-rhodiumchlorid [10] versetzt. Die zunächst klare dunkelbraune Lösung wurde 2 Std. auf 70° erwärmt. Nach 20 Min. bildete sich ein feinverteilter Niederschlag, welcher sich innerhalb einer Std. wieder auflöste. Nach weiteren 3 Std. bei Rückflusstemperatur kühlte man mit einem Eisbad auf RT. ab und leitete während ca. 10 Min. Kohlenmonoxid durch die Lösung. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand in Methylenechlorid aufgenommen. Die zitronengelben Kristalle von Bis-triphenylphosphin-rhodiumcarbonylchlorid wurden abfiltriert, mit Methylenechlorid und Äther gewaschen und getrocknet; 9,698 g (88%). Smp. 221–225° (Zers.). – IR. (CH₂Cl₂): 5,09 (CO). Das eingedampfte Filtrat wurde an 500 g desaktiviertem Kieselgel (5% H₂O) chromatographisch getrennt. Mit Toluol/Methylenechlorid 4:6 wurden 3,62 g Triphenylphosphin isoliert. Dünnschichtchromatographisch einheitliche Titelverbindung **9a** wurde mit Methylenechlorid/2–3% Methylacetat eluiert (7,227 g) und aus Methylenechlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert; 6,406 g (83%). Smp. 164–165,5°; Rf: 0,35 (Toluol/Aceton 9:1), 0,55 (Toluol/Aceton 4:1); [α]_D = +30° (Dioxan). – UV. (CH₂Cl₂): 258 (6100). – IR. (CH₂Cl₂): 2,90 (NH); 5,57 (Lactam); 5,76 (Ester); 5,91 (Amid I); 6,09 (C=C); 6,66 (Amid II). – IR. (Nujol): 3,01 (NH); 5,60 (Lactam); 5,82 (Ester); 6,04 (Amid I); *sh* bei 6,08 (C=C); 6,51 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 3,28 (zusätzl. *J* = 6) und 3,44 (zusätzl. *J* = 3, doppelt aufgespaltenes *AB*/*J* = 19,5/CH₂S); 3,59 (*s*/CH₂CO); 4,87 (*d*/*J* = 5/H-6); 5,89 (*d* × *d*/*J* = 5 und 9/H-7); 6,54 (*d* × *d*/*J* = 6 und 3/H-3); 6,54 (*d*/*J* = 9/NHCO); 6,93 [*s*/CH (C₆H₅)₂]; 7,30 (*s*/3 C₆H₅).

C ₂₈ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	Ber.	C 69,40	H 4,99	N 5,78	O 13,21	S 6,62%
(484,57)	Gef.	„ 69,47	„ 5,01	„ 5,73	„ 13,26	„ 6,66%

7 β -(*N'*-*t*-Butyloxycarbonyl-D- α -phenylglycylamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**9b**). 1,25 g (2,0 mmol) **2b** wurden in 250 ml entgastem abs. Benzol gelöst und mit 1,86 g (2,0 mmol) Tris-triphenylphosphin-rhodiumchlorid versetzt. Die Lösung wurde unter Argon 2 Std. auf 70° und 5 $\frac{1}{2}$ Std. auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach 30 Min. schied sich ein feinkristalliner Niederschlag aus, welcher sich im Verlauf von 3 Std. wieder auflöste. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei **2a**. Das Rohprodukt (2,1 g) wurde an desaktiviertem Kieselgel (10% H₂O) chromatographiert. Methylchlorid eluierte 0,935 g *Verbindung 9b* (83,5%), welche aus Methylchlorid/Äther/Cyclohexan in Nadeln kristallisierte. Smp. 126–128° (unscharf); Rf: 0,39 (Toluol/Aceton 9:1), 0,56 (Toluol/Aceton 4:1); [α]_D = –4° (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): 255 (5750). – IR. (Nujol): 2,89 (NH); 2,97 (NH); 5,62 (Lactam); 5,77 (Ester); 5,83 (Urethan); 5,89 (Amid I); 6,11 (C=C); 6,45 und 6,69 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 1,41 [*s*/C(CH₃)₃]; 3,21 (zusätzl. *J* = 5,5) und 3,40 (zusätzl. *J* = 3, doppelt aufgespaltenes *AB*/*J* = 19–19,5/CH₂S); 4,84 (*d*/*J* = 5); 5,24 und 5,72 [*j* ein *d*/*J* = 7/–CH(NH)– und –CH(NH)–]; 5,86 (*d* × *d*/*J* = 5 und 9/H-7); 6,54 (*d* × *d*/*J* = 5,5 und 3/H-3); 6,89 (*d*/*J* = 9/NHCO); 6,94 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,31 und 7,34 (2*s*/3 C₆H₅).

C₃₃H₃₃N₃O₆S Ber. C 66,09 H 5,55 N 7,01 O 16,01 S 5,35%
(599,70) Gef. „ 65,96 „ 5,57 „ 6,72 „ 16,16 „ 5,42%

7 β -Phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (**10a**). Eine entgaste Lösung von 1,03 g (2 mmol) **5a** in 250 ml abs. Benzol wurde mit 1,86 g (2 mmol) Tris-triphenylphosphin-rhodiumchlorid versetzt und 2 Std. bei 70° und 5 $\frac{1}{2}$ Std. bei 80° geführt. Nach 10 Min. fiel ein feiner Niederschlag aus. Nach Stehen über Nacht bei RT. wurde das Ungelöste unter Argon abfiltriert (0,740 g), das Filtrat mit Kohlenmonoxid gespült und eingedampft. Der beim Aufnehmen des Rückstandes in Methylchlorid kristallisierende Carbonylkomplex wurde abfiltriert und mit kaltem Methylchlorid gewaschen (0,39 g). Bei der Chromatographie des Rückstandes aus Filtrat und Waschlösung (1,57 g) an 75 g Kieselgel wurden durch Elution mit Methylchlorid/Toluol 7:3 0,196 g **10a** erhalten. Mit Methylchlorid eluierte man 0,62 g (59%) Ausgangsmaterial. Der amorphe *Benzhydrylester 10a* wurde zur Analyse nochmals an 30 g Kieselgel chromatographiert und aus Dioxan lyophilisiert: 0,184 g (19%). Rf: 0,53 (Toluol/Aceton 4:1), 0,75 (Toluol/Aceton 2:1). – UV. (C₂H₅OH): 248 (5200). – IR. (CH₂Cl₂): 2,92 (NH); 5,62 (Lactam); 5,72 (Ester); 5,93 (Amid I); 6,23 (C=C); 6,64 und 6,68 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 3,57 (*s*/CH₂CO); 4,90 (*d* × *d*/*J* = 2,5 und 4,5/H-4); 5,07 (*d*/*J* = 4/H-6); 5,61 (*d* × *d*/*J* = 4 und 9/H-7); 5,78 (*d* × *d*/*J* = 4,5 und 10,5/H-3); 6,22 (*d* × *d*/*J* = 2,5 und 10,5/H-2); 6,27 (*d*/*J* = 9/NHCO); 6,82 [*s*/CH(C₆H₅)₂]; 7,25 (*s*/3 C₆H₅); keine Signale des Δ^3 -Isomeren erkennbar. – MS. (niederauflösend): *M*⁺ 484 (infolge thermischer Zers. nicht sicher nachweisbar), weitere Signale bei 468/464/443/377 [484-CH(C₆H₅)₂]/273 [484-COOCH(C₆H₅)₂]/245 (273-CO)/183/167/165/152.

Bei einer analog mit 2,05 g **5a** in siedendem Toluol ausgeführten Decarbonylierung erhielt man 1,16 g (60%) eines schwer trennbaren Gemisches von **9a** und **10a**.

Darstellung von 9a aus 10a. – a) *Über das Sulfoxid:* Eine Lösung von 1,066 g (2,2 mmol) eines Isomerengemisches von **9a** und **10a** in 130 ml Methylchlorid wurde bei 0° mit 0,392 g (2,27 mmol) gereinigter 3-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 20 Min. Stehen bei RT. wurde die Lösung wie üblich mit 5proz. wässriger Natriumhydrogensulfidlösung, 0,5*M* Dikaliumhydrogenphosphatlösung und Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde an 50 Teilen Kieselgel chromatographiert. Mit Methylchlorid/12–15% Essigester eluierte man 0,963 g *Sulfoxid* von **9a**, das aus Methylchlorid/Äther kristallisierte; Smp. 193,5–195° (Zers.).

C₂₈H₂₄N₂O₅S Ber. C 67,18 H 4,83 N 5,60 O 15,98 S 6,41%
(500,57) Gef. „ 66,99 „ 4,89 „ 5,65 „ 15,83 „ 6,34%

0,500 g (1 mmol) dieses Materials wurden in 12 ml entgastem Dimethylformamid bei –30° mit 0,7 ml (8 mmol) Phosphortrichlorid versetzt. Nach 20 Min. Stehen bei –20 bis –25° versetzte man mit 30 ml Methylchlorid und 50 ml eisgekühlter 0,5*M* Dikaliumhydrogenphosphatlösung. Der aus der organischen Phase erhaltene Eindampfrückstand kristallisierte aus Methylchlorid/Äther: 0,475 g **9a** (97,8%). Smp. 163–164°.

b) *Durch basenkatalysierte Isomerisierung.* Vorversuche: je 10 mg **9a** und **10a** wurden in 1 ml abs. Pyridin gelöst und 17 Std. unter Stickstoff im Dunkeln bei RT. aufbewahrt. Das Pyridin wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mehrmals nach Zusatz von abs. Toluol eingedampft. Der praktisch farblose, glase Rückstand enthält gemäss DC. in beiden Fällen fast ausschliesslich **9a** (Rf: 0,35 in Toluol/Essigester 4:1, 0,39 in Toluol/Aceton 9:1) neben Spuren des Δ^2 -Isomeren

10a (Rf: 0,31 bzw. 0,35). Nach $3\frac{1}{2}$ Tagen wurde keine weitere Änderung in der Zusammensetzung der Reaktionsgemische beobachtet. - Präparativer Versuch: 0,50 g amorphes **10a** wurden in 25 ml abs. Pyridin wie in den Vorversuchen umgesetzt und aufgearbeitet. Der Eindampfrückstand wurde in wenig Methylchlorid aufgelöst und in der Wärme mit Äther und Cyclohexan versetzt. Die feinen verfilzten Nadeln von **9a** wurden abfiltriert, mit Äther/Pentan gewaschen und getrocknet: 0,423 g (84,5%), Smp. 162,5-164°.

7 β -Phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (11a). 2,40 g (4,96 mmol) **9a** wurden mit 10 ml Anisol und 40 ml Trifluoressigsäure übergossen. Die klare Lösung dampfte man nach 20 Min. Stehen bei RT. mehrmals unter Zusatz von abs. Toluol i.V. ein. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen und wie üblich auf Säure aufgearbeitet. Der erhaltene gelbliche Schaum (1,65 g) wurde an einer Säule von 80 g säuregewaschenem Kieselgel chromatographiert. Die mit Methylchlorid/15-30% Methylacetat eluierten, dünnstschichtchromatographisch einheitlichen Fraktionen von **11a** (1,17 g; 74%) kristallisierten aus Aceton/Cyclohexan in farblosen verfilzten Nadeln vom Smp. 185-186° (Zers.); eine aus Methanol/Methylacetat durch Zugabe von Äther und Cyclohexan kristallisierte Probe schmolz bei 193-196° (Zers.); Rf: 0,58 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,26 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,53 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 44:12:44); $[\alpha]_D = +168^\circ$ (Dioxan). Die Verbindung ist chromatographisch und spektroskopisch (UV., IR., NMR., MS.) nicht zu unterscheiden von einer authentischen Vergleichsprobe [2].

7 β -(D- α -Phenylglycylamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (11c). 19,50 g (32,55 mmol) **9b** wurden in 200 ml abs. Trifluoressigsäure und 40 ml Anisol gelöst. Nach 10 Min. Stehen bei 20° verdünnte man mit 200 ml abs. Toluol und dampfte i.V. ein. Der Rückstand wurde nach Digestion mit Äther abfiltriert. Das farblose pulverige trifluoressigsäure Salz (14,9 g) wurde in 70 ml Methanol/Äther/Wasser 6:3:1 gelöst. Das pH der Lösung wurde unter Rühren und Kühlung auf 0-5° durch Zusatz einer 50proz. Lösung von Triäthylamin im gleichen Lösungsmittelgemisch auf 4,5 gestellt. Die resultierende Suspension wurde nach 2 Std. bei 0-5° abfiltriert, mit wenig eisgekühltem Lösungsmittelgemisch der obigen Zusammensetzung und mit Methylchlorid und Äther gewaschen: 10,3 g **11c** (90%). Smp. 178-179,5 (Zers.); Rf: 0,30 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23), 0,61 (2-Propanol/Ameisensäure/Wasser 77:4:19), 0,13 (Essigester/*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 42:21:21:6:10); $[\alpha]_D = +160^\circ$ (H₂O). Die Verbindung ist chromatographisch und spektroskopisch (UV., IR., NMR.) nicht zu unterscheiden von authentischem Material [2].

7 β -Amino-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (12). - a) *p*-Toluolsulfonsaures Salz. Eine Lösung von 1,94 g (4,0 mmol) **9a** in 100 ml abs. Methylchlorid wurde bei -15° mit 3,86 ml (48 mmol) abs. Pyridin und 31,6 ml einer 8proz. Lösung (12 mmol) von Phosphorpentachlorid in abs. Methylchlorid versetzt. Nach Rühren während 30 Min. bei -10° und 30 Min. bei -5° kühlte man die gelbe Lösung auf -20° ab und gab rasch 26,8 ml abs. Methanol zu, wobei man die Innentemperatur nicht über -10° ansteigen liess. Nach Stehen während 1 Std. bei -10° und 1 Std. bei RT. gab man unter Rühren 80 ml 0,5M Kaliumdihydrogenphosphatlösung zu und stellte das pH des zweiphasigen Gemisches durch Zugabe von einigen Tropfen 5M Phosphorsäure auf 2,0. Nach 20 Min. Rühren bei RT. wurde die wässrige Phase abgetrennt und 2mal mit je 50 ml Methylchlorid extrahiert. Die organischen Auszüge wurden 2mal mit je 20 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der ölige Eindampfrückstand wurde in 2 ml Essigester gelöst und mit 1,1 g *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat in 15 ml Essigester versetzt. Man dampfte die Lösung bei reduziertem Druck ein, nahm in 5 ml Methylchlorid auf und verdünnte mit Äther, wobei das *p*-toluolsulfonsäure Salz von **12** als weisser Niederschlag ausfiel: 1,93 g (93,2%). Smp. 135-136°; Rf: 0,67 (Chloroform/Äthanol 1:1), 0,55 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21). - UV. (C₂H₅OH): 256 (4000), 217 (8400). - IR. (Nujol): 5,57 (Lactam); 5,80 (Ester); 6,12 (C=C); 8,14; 8,34; 8,64; 8,84 und 9,91 (u. a. SO₃⁻). - NMR.: 2,25 (s/CH₃); 3,74 (d/J = 4/CH₂S); 5,17 und 5,29 (AB/J = 5/H-6 und H-7); 7,83 (d/J = 4/H-3); 7,92 [s/CH(C₆H₅)₂]; 7,08 und 7,50 (A₂B₂/J = 8/C₆H₄SO₃⁻); 7,00-7,80 (m/2 C₆H₅).

C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂	Ber. C 60,20	H 4,87	N 5,19	S 11,87%
(538,63)	Gef. „ 60,02	„ 4,75	„ 4,97	„ 11,92%

b) *Freie Base*. Bei einem weiteren analogen Ansatz wurde der ölige Eindampfrückstand aus der Phosphorpentachloridsplattung an 110 g desaktivierten (5% H₂O) Kieselgel chromatographiert. Mit Methylchlorid eluierte man 0,572 g (95,4%) Phenylessigsäure-methylester und hierauf mit Methylchlorid/3% Methylacetat 1,285 g (87,6%) der Base **12**, die aus Methyl-

chlorid/Äther in farblosen Nadeln kristallisierte. Smp. 153–154°; Rf: 0,50 (Toluol/Aceton 4:1), 0,65 (Toluol/Aceton 2:1); $[\alpha]_D = +53^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): 255 (5300). - IR. (CH₂Cl₂): 2,91 und 2,97 (NH₂); 5,61 (Lactam); 5,78 (Ester); 6,11 (C=C). - IR. (Nujol): 2,93 und 2,99 (NH₂); 5,65 (Lactam); 5,77 (Ester); 6,08 (C=C). - NMR. (CDCl₃): 1,77 (s/NH₂); 3,36 und 3,54 (AB von ABX/J_{AB} = 19–19,5/J_{AX} = 6/J_{BX} = 3/CH₂S); 4,76 und 4,88 (AB/J = 5/H-6 und H-7); 6,59 (X von ABX/J_{AX} = 6/J_{BX} = 3); 6,96 [s/CH(C₆H₅)₂]; 7,22–7,52 (m/2 C₆H₅).

C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	Ber. C 65,56	H 4,95	N 7,64	S 8,75%
(366,44)	Gef. „ 65,60	„ 4,95	„ 7,77	„ 8,98%

7β-Amino-ceph-3-em-4-carbonsäure (**13**). Rohe Base **12**, die man aus 3,62 g **9a** gemäss vorstehendem Beispiel erhalten hatte, wurde in 6 ml Anisol mit 24 ml abs. Trifluoressigsäure während 10 Min. bei RT. umgesetzt. Das Gemisch wurde in Gegenwart von abs. Toluol i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde in 15 ml Methanol, 25 ml Äther und 1 ml Wasser gelöst und mit Triäthylamin auf pH 3,5 gestellt. Die entstandene Suspension kühlte man während 1 Std. auf 0° und filtrierte den mikrokristallinen Niederschlag ab: 1,39 g **13** (93%). Smp. 215° (Zers.); Rf: 0,12 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23), 0,28 (n-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 40:24:6:30); $[\alpha]_D = +256^\circ$ (0,1N NaHCO₃). - UV. (0,1N NaHCO₃): 242 (4875); sh bei 260 (4550). - IR. (Nujol): 3,12; 3,80; 6,19 und 6,55 (NH₃⁺ und COO⁻); 5,54 (Lactam); sh 6,05 (C=C). - NMR. (D₂O + Na₂CO₃): 3,45 und 3,63 (AB von ABX/J_{AB} = 18,5/J_{AX} = 6/J_{BX} = 3/CH₂S); 4,77 und 5,02 (AB/J = 5/H-6 und H-7); 6,25 (X von ABX/J_{AX} = 6/J_{BX} = 3). Zwei schwache Signale bei 5,20 und 5,47 (AB/J = 5) sind wahrscheinlich auf die Bildung des Carbaminsäuresalzes von **13** zurückzuführen [15].

C ₇ H ₈ N ₂ O ₃ S · 1/6H ₂ O	Ber. C 41,37	H 4,13	N 13,79	O 24,93	S 15,78%
(203,22)	Gef. „ 41,34	„ 4,15	„ 13,68	„ 24,74	„ 15,59%

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] 11. Mitt.: H. Peter, H. Rodriguez, B. Müller, W. Sibrál & H. Bickel, *Helv.* 57, 2024 (1974).
- [2] R. Scartazzini & H. Bickel, *Helv.* 55, 423 (1972).
- [3] R. Scartazzini & H. Bickel, *Helv.* 57, 1919 (1974).
- [4] E. H. Flynn, 'Cephalosporins and Penicillins', S. 166, Academic Press, New York und London, 1972.
- [5] J. W. Chamberlin & J. B. Campbell, *J. medicin. Chemistry* 10, 966 (1967).
- [6] E. M. Van Heyningen & L. K. Ahern, *J. medicin. Chemistry* 11, 933 (1968).
- [7] J. C. Collins, W. W. Hess & F. J. Frank, *Tetrahedron Letters* 1968, 3363.
- [8] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones & B. C. L. Weedon, *J. chem. Soc.* 1946, 39; C. Djerassi, R. R. Engle & H. Bowers, *J. org. Chemistry* 21, 1547 (1956).
- [9] J. Isuji & K. Ohno, *Synthesis* 1969, 157–169.
- [10] J. F. Young, J. A. Osborn & G. Wilkinson, *Chem. Commun.* 1965, 131.
- [11] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, *Helv.* 51, 1108 (1968).
- [12] J. Nüesch, J. Gruner, F. Knüsel & H. J. Treichler, *Path. Microbiol.* 30, 880 (1967); J. Nüesch & H. Bickel, *US. Patent* 3304236 (1967).
- [13] J. L. Spencer, E. H. Flynn, R. W. Roeske, F. Y. Siu & R. R. Chauvette, *J. medicin. Chemistry* 9, 746 (1966).
- [14] R. Ratcliffe & Rodehorst, *J. org. Chemistry* 35, 4000 (1970).
- [15] R. A. Archer & B. S. Mitchell, *J. org. Chemistry* 31, 3409 (1966).