

- [5] See also: *F. Gerson & J. H. Hammons* in 'Nonbenzenoid Aromatic Compounds' (J. P. Snyder ed.), Academic Press, New York 1971; Vol. II, p. 93–96.
- [6] *A. D. McLachlan*, *Mol. Physics* **3**, 233 (1960).
- [7] *F. R. Jensen & W. Coleman*, *Tetrahedron Letters* **20**, 7 (1959); *W. Baker, J. W. Barton, J. F. W. McOmie & R. J. G. Searle*, *J. chem. Soc.* **1962**, 2633.
- [8] *H. M. McConnell*, *J. chem. Physics* **24**, 632 (1956).
- [9] See, e. g., *F. Gerson*, 'High Resolution ESR. Spectroscopy', J. Wiley and Sons Ltd., New York, and Verlag Chemie, Weinheim 1970; Chapter 2.1.
- [10] *T. Shida & S. Iwata*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 3473 (1973).
- [11] *G. J. Hoijtink & W. P. Weijland*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **76**, 836 (1957); *W. I. Aalbersberg, G. J. Hoijtink, E. L. Mackor & W. P. Weijland*, *J. chem. Soc.* **1959**, 3049, 3055.
- [12] *J. dos Santos-Veiga*, *Rev. Port. Quim.* **6**, 1 (1964); *Chem. Abstr.* **63**, 6819g (1965).
- [13] *N. P. du Preez, P. J. van Vuuren & J. Dekker*, *J. org. Chemistry* **35**, 523 (1970).

263. Neue β -Lactam-Antibiotika. Über die Funktionalisierung der Cephem-3-Stellung mittels Schwefel oder Stickstoff.

Modifikationen von Antibiotika, 13. Mitteilung [1]¹⁾

von **Riccardo Scartazzini, Peter Schneider** und **Hans Bickel**

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

(27. VIII. 75)

New β -lactam antibiotics. Functionalisation of the cephem 3-position with sulfur or nitrogen bearing substituents. *Summary.* The tosylate sulfoxides or mesylates derived from the 3-hydroxy-ceph-3-em esters **1a, b** reacted with thiols to give 3-thioethers which were converted into the microbiologically active acids **7a, c, 8a, c 9c**, and **13c** by known procedures. The 3-methylsulfonyl-derivative **17c** was prepared from **6b**. The synthesis of the 3-acylamino-ceph-3-em-4-carboxylic acids **23c** and **24c** is reported.

Vor kurzem berichteten wir über neue Cephem-Derivate, die in 3-Stellung sauerstoffs substituiert sind [2]. Da einzelne Verbindungen dieses Typs, insbesondere das N-[D-(1,4-Cyclohexadienyl)-glycyl]-Derivat der 7-Amino-3-methoxy-ceph-3-em-4-carbonsäure [3], ausgezeichnete chemotherapeutische und pharmakokinetische Eigenschaften aufweisen²⁾, schien uns die Herstellung und Untersuchung analoger, in 3-Stellung schwefel- oder stickstoffs substituiertes Verbindungen von Interesse³⁾.

Als Ausgangsmaterial dienten uns die bereits beschriebenen [2] 3-Hydroxy-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester **1a, b** (*Schema 1*)⁴⁾.

Die Umsetzung von **1a** und **1b** mit Tosylchlorid/Pyridin lieferte je ein Gemisch der isomeren Δ^2/Δ^3 -Enoltosylate **2a** und **2b**, welche durch Oxydation mit 3-Chlorperbenzoesäure in die einheitlichen, kristallinen Sulfoxide **3a** (Smp. 164°) und **3b** (Smp. 132°) übergeführt wurden. Die Tosylatgruppe liess sich bei diesen Verbindun-

1) Die hier mitgeteilten Ergebnisse waren Gegenstand eines Vortrags am Fifth International Congress of Heterocyclic Chemistry am 14.7.1975 in Ljubljana.

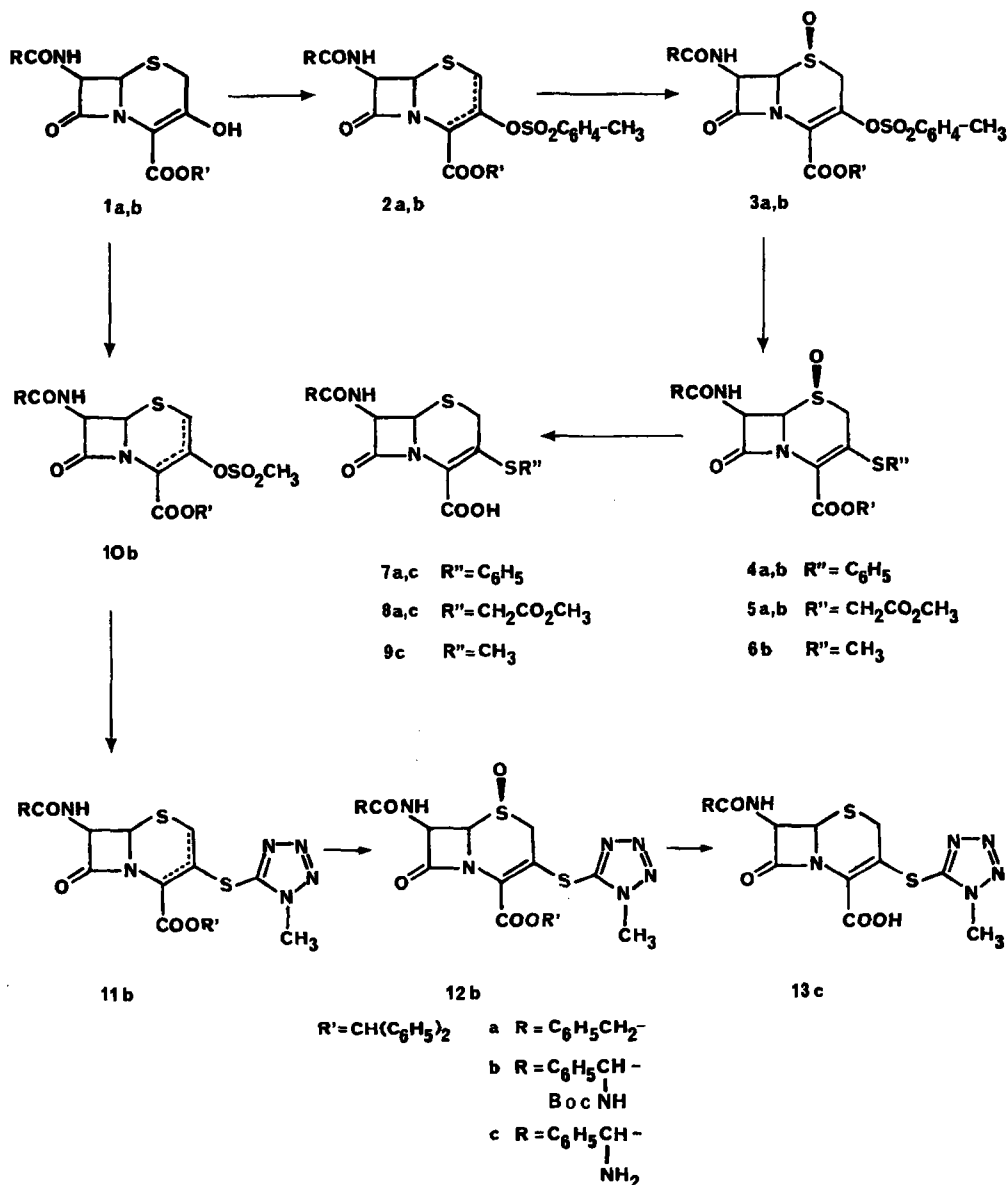
2) Über die chemotherapeutischen Eigenschaften dieses neuen oralen Breitspektrum-Cephalosporins (CGP 9000) wird eingehend berichtet werden [4].

3) Alternative Methoden zur Herstellung von Cephemverbindungen dieses Typs sind unabhängig im *Woodward-Forschungsinstitut*, Basel, entwickelt worden. Wir danken Prof. *R. B. Woodward* für die Mitteilung unveröffentlichter Ergebnisse.

4) Die Struktur der im folgenden beschriebenen Verbindungen ergibt sich zweifelsfrei aus den mikroanalytischen und spektroskopischen Daten (s. exper. Teil).

gen unter milden Bedingungen (Dimethylformamid, Äthyl-diisopropylamin, Raumtemperatur) in 20–60% Ausbeute gegen aliphatische und aromatische Thiole austauschen. Beispielsweise gab **3a** mit Thiophenol resp. mit Thioglykolsäure-methylester die Verbindungen **4a** resp. **5a**, während **3b** mit Thiophenol, Thioglykolsäure-methylester resp. mit Methylmercaptan die Verbindungen **4b**, **5b** resp. **6b** lieferte. Die Überführung dieser Derivate in die biologisch aktiven Säuren **7a, c**, **8a, c** und **9c** erfolgte nach Reduktion der Sulfoxide mit Phosphortrichlorid [5] durch Spaltung der Benzhydrylester und gegebenenfalls Eliminierung der Boc-Aminoschutzgruppe mit Trifluoressigsäure/Anisol.

Schema 1

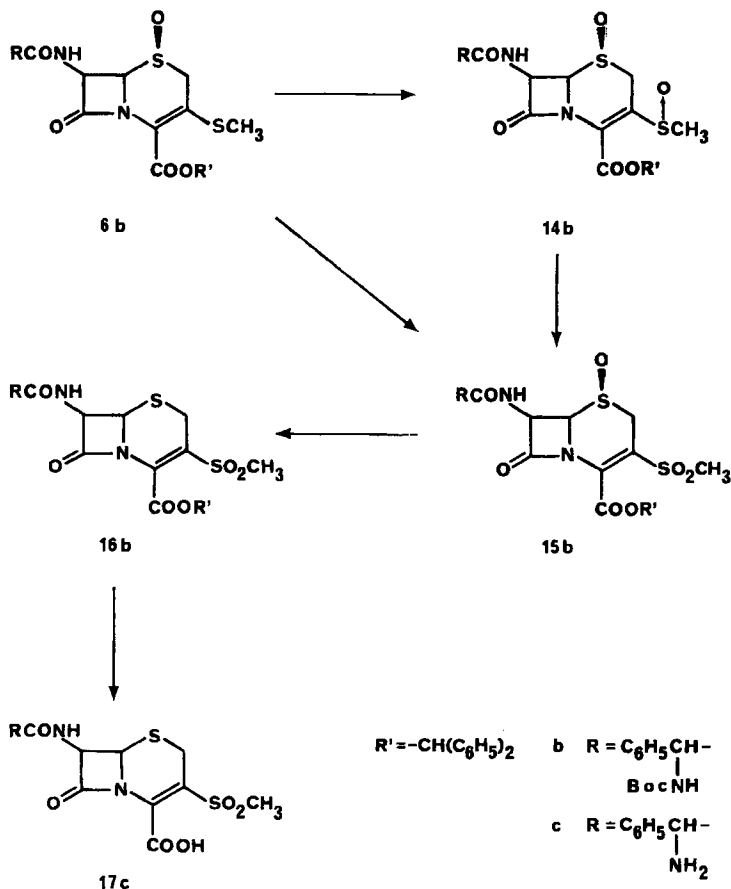


Zur Einführung heterocyclisch substituierter Mercaptane erwies es sich als vorteilhaft, anstelle der Tosylate die reaktiveren Mesylate einzusetzen. Ein aus **1b** mit Mesylchlorid/Triäthylamin in guter Ausbeute erhaltenes Δ^2/Δ^3 -Gemisch des Mesylates **10b** ergab bei der Behandlung mit 5-Mercapto-1-methyl-tetrazol und Äthyl-diisopropylamin in Dimethylformamid ein Isomerengemisch ($\Delta^2/\Delta^3 = 2/1$) der Verbindung **11b** (Ausbeute 60%). Zur Vereinheitlichung wurde dieses Gemisch mit 3-Chlorperbenzoesäure zum Sulfoxid **12b** (Smp. 180°) oxydiert und anschliessend mit PCl_3 reduziert. Nach Abspaltung der Ester- und Amino-Schutzgruppen liess sich das gewünschte als Zwitter-Ion auftretende Produkt **13c** in kristalliner Form isolieren.

Neben der 3-ständigen Sulfidfunktion waren die entsprechenden, ebenfalls noch unbekanntenen Sulfinyl- und Sulfonyl-Funktionen für das Verständnis der Struktur-Wirkungsbeziehungen bei Cephem-Antibiotika von Interesse.

3-Chlorperbenzoesäure-Oxydation von **6b** führte zum Disulfoxid **14b**⁵⁾, dessen nochmalige Behandlung mit 1 Äquivalent Oxydationsmittel **15b** lieferte (Schema 2).

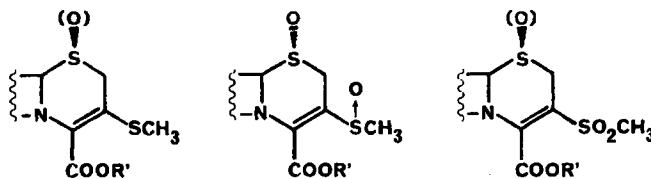
Schema 2



⁵⁾ Die angegebene β -Konfiguration des Sulfoxids am S(1) beruht auf Analogie [6]. Die Konfiguration des 3-Methylsulfinyl-Restes ist unbekannt.

Mit 2 Äquivalenten 3-Chlorperbenzoesäure konnte **15b** auch direkt aus **6b** in 71% Ausbeute hergestellt werden. Die Reduktion dieses Sulfoxids mit PCl_3 in Methylencchlorid/Dimethylacetamid führte anschliessend zur 3-Methylsulfonyl-Verbindung **16b**. Dagegen liess sich das Disulfoxid **14b** mit PCl_3 unter den üblichen Bedingungen nicht zur gewünschten 1-Sulfid-3-Methylsulfinyl-Verbindung umsetzen. Als Hauptprodukt wurde **6b** isoliert, da die S-O-Gruppe in 3-Stellung bevorzugt reagierte.

Die tabellarisch zusammengefassten relevanten spektroskopischen Daten⁶⁾ stützen die Strukturzuordnung (7-N-Acylrest = *Boc-D-Phenylglycyl*-):



UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	1-Sulfid	320 (9300)	—	270 (9400)
	1-Sulfoxid	321 (10600)	282 (7000)	278 (9500) ^{e)}
NMR. ^{a)}	1-Sulfid	1,97 ^{b)}	—	2,75 ^{b)}
	1-Sulfoxid	2,26 ^{c)}	2,54 ^{b)}	2,87 ^{d)}

^{a)} Chem. Verschiebung der $-\text{SCH}_3$ -Gruppe (δ -Werte). ^{b)} in CDCl_3 . ^{c)} in $\text{CDCl}_3 + (\text{CD}_3)_2\text{SO}$. ^{d)} in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. ^{e)} in $(\text{CH}_3)_2\text{SO}$.

Wie in den vorangehenden Beispielen, wurde die für biologische Prüfungen benötigte freie Säure **17c** aus **16b** mit Trifluoressigsäure/Anisol erhalten.

Für die Darstellung von Cephem-Derivaten, die in 3-Stellung mittels Stickstoff funktionalisiert sind, erwies sich wiederum und überraschenderweise der 3-Hydroxyester **1b** als geeignetes Ausgangsmaterial (*Schema 3*). Früher haben wir nämlich mitgeteilt, dass **1a** bei der Reaktion mit Ammoniumacetat in abs. Methanol eine β -Ketoester-Spaltung zum *seco*-Diester **18a** erleidet [2]. Wie wir nun fanden, erhält man unter leicht modifizierten Bedingungen (NH_4Cl /Pyridin in abs. Äthanol) in guter Ausbeute 3-Amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester **19b** (Smp. 136°)⁷⁾. Analog, jedoch in kleinerer Ausbeute (37%) entsteht mit Methylamin-hydrochlorid die 3-Methylaminoverbindung **20b** (Smp. 219°). Das «3,4-En-3-amin-System» der Verbindungen **19b** und **20b** ist säurelabil, weshalb wir auf die übliche Abspaltung der Benzhydrylgruppen verzichteten. Dagegen erwiesen sich N-Acylderivate von **19b**, z. B. die mit Acetylchlorid oder Phenylacetylchlorid gewonnenen Ester **21b** und **22b**, als genügend stabil, um mit Trifluoressigsäure/Anisol in die gewünschten Säuren **23c** und **24c** übergeführt zu werden.

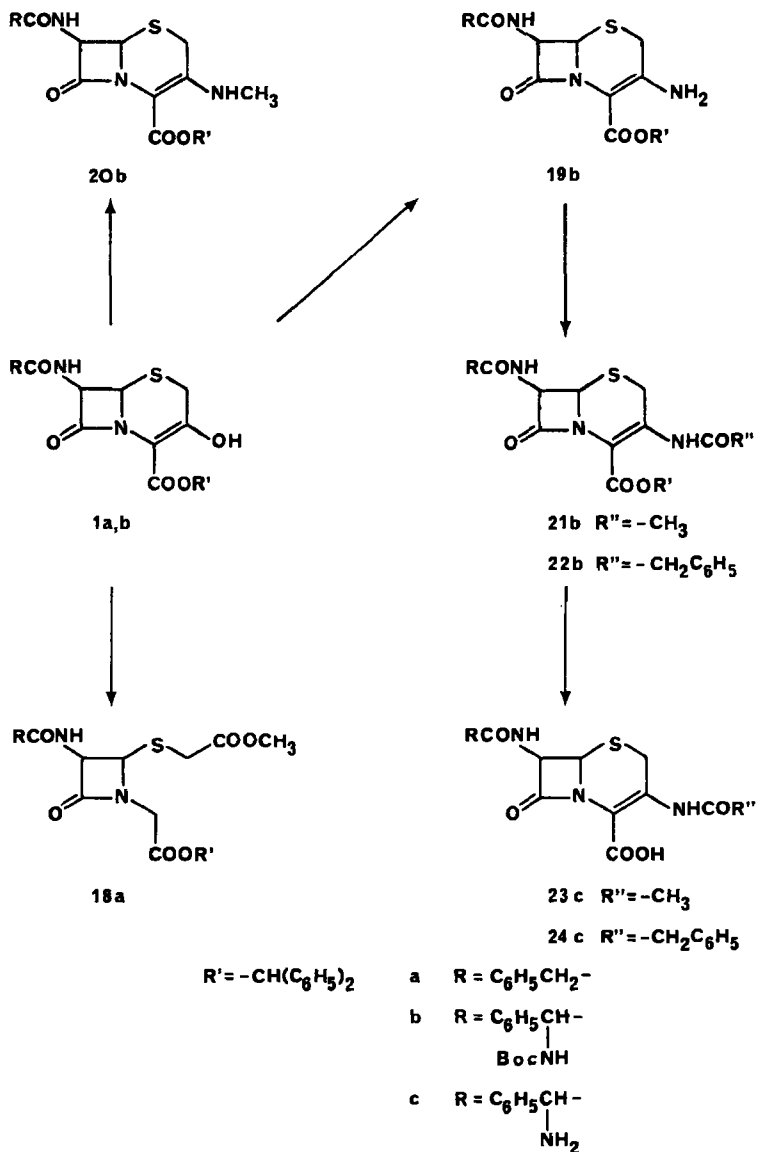
Die biologischen Eigenschaften der hier beschriebenen neuen Cephalosporine werden an anderer Stelle besprochen werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die 3-Sulfide, insbesondere die 3-Methylthio-Verbindungen, interessante antibakterielle Aktivitäten aufweisen, während die entsprechenden Sulfone, z. B. **17c**, praktisch inaktiv sind. Die Aktivitäten der 3-Acylamino-Verbindungen können z. Zt. noch nicht zusammenfassend beurteilt werden.

⁶⁾ Für eine Diskussion der UV.-Spektren von Cephem-Verbindungen vgl. [7].

⁷⁾ In einer vorläufigen Mitteilung sind kürzlich analoge 3-Amino-cephem-ester erwähnt worden [8].

Schema 3



Experimenteller Teil

Allgemeines. Die *Smp.* wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die *optischen Drehungen* wurden, sofern nicht anders vermerkt, in Chloroform in einem Rohr von 10 cm Länge auf einem *Perkin-Elmer*-Apparat Mod. 141 ermittelt. – Die *Spektren* wurden wie folgt aufgenommen: UV.-Spektren mit *Cary-15* (angegebene Zahlen bedeuten nm (ϵ) von λ_{max}); IR.-Spektren mit *Perkin-Elmer* Mod. 221 (wichtigste Banden in μ , sh = Schulter); NMR.-Spektren mit *Varian* Mod. HA 100 (100 MHz) (δ in ppm, bezogen auf Tetramethylsilan; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, d × d = doppeltes Dublett, m = Multiplett, br. = breit, unstrukturiert; AB = AB-System, J = Kopplungskonstante in Hz); Massenspektren mit *Varian* CH-7. · · Unter *normaler Aufarbeitung* wird verstanden: Einengen im Vakuum, Aufnahmen im angegebenen Lösungsmittel, wenn nötig Auftrennung in saure, basische und neutrale Anteile, Waschen der organischen Phase mit ges. Natriumchlorid-Lösung, Trocknen mit

wasserfreiem Natriumsulfat und Eindampfen. - Zur *Dünnschichtchromatographie* wurden Silicagel-Fertigplatten, *Merck* PF 254, verwendet und unter einer Niederdruck-Quecksilberlampe (254 nm) oder nach Entwicklung mit Joddampf ausgewertet. Zur *Säulenchromatographie* diente Kieselgel 60, *Merck* (0,05-0,2 mm, reinst).

Abkürzungen: RT. = Raumtemperatur, RV. = Rotationsverdampfer, DC. = Dünnschichtchromatographie, HV. = Hochvakuum, Boc = *t*-Butoxycarbonyl, DMSO = Dimethylsulfoxid.

3-Tosyloxy-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester und *3-Tosyloxy-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* (**2a**). Eine Lösung von 1,0 g (2,00 mmol) *3-Hydroxy-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* (**1a**) [2] in 5 ml Pyridin wurde mit 0,572 g (3,00 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid 3 Std. im Eisbad gerührt. Nach normaler Aufarbeitung mit Toluol wurde das Rohprodukt (0,901 g) an 30 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 9:1 wurden 37 mg amorphes, DC.-einheitliches Δ^3 -Tosylat eluiert; Rf: 0,40 (Toluol/Essigester 3:1). - NMR. (CDCl₃): 2,35 (s/CH₃); 3,39 und 3,72 (AB, J = 18/2 H-C(2)); 3,54 (s/C₆H₅CH₂); 4,95 (d, J = 5/H-C(6)); 5,81 (d \times d, J = 9 und 5/H-C(7)); 6,50 (d, J = 9/CONH); 6,77 (s/CO₂CH); 7,15 und 7,50 (A₂B₂, J = 8/4 arom. H); 7,20-7,40 (m/15 arom. H).

Mit Toluol/Essigester 9:1 und 4:1 wurden 518 mg eines Δ^3/Δ^2 -Gemisches, und mit Toluol/Essigester 4:1 64 mg amorphes, DC.-einheitliches Δ^2 -Tosylat eluiert; Rf: 0,34 (Toluol/Essigester 3:1). - NMR. (CDCl₃): 2,39 (s/CH₃); 3,58 (s/C₆H₅CH₂); 4,98 (d, J = 1,5/H-C(4)); 5,13 (d, J = 4/H-C(6)); 5,50 (d \times d, J = 8,5 und 4/H-C(7)); 6,11 (d, J = 1,5/H-C(2)); 6,60 (d, J = 8,5/CONH); 6,80 (s/CO₂CH); 7,10-7,80 (m/19 arom. H).

Im allgemeinen wurde auf eine Trennung der isomeren Tosylate verzichtet und das bei der Chromatographie anfallende Gemisch direkt weiter verarbeitet.

3-Tosyloxy-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (**3a**). Eine Lösung von 1,53 g (2,34 mmol) Tosylatgemisch **2a** in 30 ml Methylenchlorid wurde mit 0,522 g (2,57 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure 1 Std. im Eisbad gerührt und anschliessend normal aufgearbeitet. Präp. DC. des Rohproduktes (1,66 g) lieferte 1,35 g (86%) Sulfoxid, welches aus Aceton/Äther kristallisiert wurde (1,03 g; 66%). Smp. 163-165°. [α]_D²⁰ = +30° \pm 1° (c = 1,400). - UV. (C₂H₅OH): 270 (8300). - IR. (CH₂Cl₂): 2,94 (NH); 5,57 (Lactam); 5,73 (Ester); 5,89 (Amid I); 6,24; 6,67 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 2,33 (s/CH₃); 3,54 (s/C₆H₅CH₂); 3,55 und 3,88 (AB, J = 18/2 H-C(2)); 4,40 (d, J = 4,5/H-C(6)); 5,95 (d \times d, J = 9,5 und 4,5/H-C(7)); 6,77 (s/CO₂CH); 6,91 (d, J = 9,5/CONH); 7,14 und 7,47 (A₂B₂, J = 8,5/4 arom. H); 7,20-7,45 (m/15 arom. H).

C ₃₅ H ₃₀ N ₂ O ₈ S ₂	Ber. C 62,67	H 4,51	N 4,18	S 9,56%
(670,75)	Gef. „ 62,57	„ 4,47	„ 4,25	„ 9,62%

3-Tosyloxy-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester - 1-oxid (**3b**). 10,0 g (16,2 mmol) **1b** [2] in 50 ml Pyridin wurden mit 4,02 g (21,1 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid 2 Std. bei ca. -10° und 1 Std. im Eisbad gerührt, auf Eis gegossen und mit Essigester normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes (12,67 g) an 400 g Kieselgel und Eluierung mit Toluol/Essigester 9:1 lieferte 8,28 g (ca. 66%) amorphes *Tosylatgemisch 2b*, Rf: 0,45 (Toluol/Essigester 3:1), welches direkt weiterverarbeitet wurde.

8,28 g (10,8 mmol) *Tosylatgemisch* in 166 ml Methylenchlorid wurden mit 2,40 g (11,8 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure während 1 Std. im Eisbad umgesetzt. Die normale Aufarbeitung lieferte 8,50 g Rohprodukt, welches an 200 g Kieselgel chromatographiert wurde. **3b** wurde durch Eluierung mit Toluol/Essigester 4:1 isoliert und aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert (5,44 g; 64,2%). Smp. 130-133°. [α]_D²⁰ = -12° \pm 1° (c = 0,906). - UV. (C₂H₅OH): 270 (8800); 275 (8700). - IR. (Nujol): 2,99 (NH); 5,57 (Lactam); 5,76 (Ester); 5,92 (Urethan); 6,03 (Amid I); 6,25; 6,57; 6,67 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 1,35 (s/C(CH₃)₃); 2,27 (s/arom. CH₃); 3,44 und 3,78 (AB, J = 19/2 H-C(2)); 4,37 (d, J = 4,5/H-C(6)); 5,15 (d, J = 6/C₆H₅CH); 5,64 (d, J = 6/NHBoc); 5,86 (d \times d, J = 9,5 und 4,5/H-C(7)); 6,70 (s/CO₂CH); 7,06 und 7,39 (A₂B₂, J = 9/4 arom. H); 7,25 (m/15 arom. H und CONH).

C ₄₀ H ₃₉ N ₃ O ₁₀ S ₂	Ber. C 61,13	H 5,00	N 5,35	S 8,16%
(785,89)	Gef. „ 60,89	„ 5,11	„ 5,27	„ 8,22%

3-Phenylthio-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (**4a**). Eine auf 0° gekühlte Lösung von 2,154 g (3,21 mmol) **3a** und 0,496 ml (4,82 mmol) Thiophenol in 21 ml Di-

methylformamid wurde innert 5 Min. mit 0,694 ml (4,03 mmol) Äthyl-diisopropylamin versetzt und 10 Min. nachgerührt. Die normale Aufarbeitung dieses Gemisches lieferte 2,933 g Rohprodukt, welches an 90 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Toluol/Essigester 4:1 wurden 1,13 g **4a** eluiert und aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert (0,831 g; 58,7% bezogen auf umgesetztes **3a**). Smp. 180° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,899$). - UV. (C_6H_5OH): 260 (7200); 319 (10900). - IR. (Nujol): 3,03 (NH); 5,60 (Lactam); 5,83 (Ester); 5,97 (Amid I); 6,30; 6,54 (Amid II). - NMR. ($CDCl_3$): 2,90 und 3,47 (AB , $J = 19/2$ H-C(2)); 3,54 ($s/C_6H_5CH_2$); 4,34 (d , $J = 4,5/H-C(6)$); 5,98 ($d \times d$, $J = 9,5$ und $4,5/H-C(7)$); 6,92 (s/CO_2CH); 6,98 (d , $J = 9,5/CONH$); 7,10-7,60 ($m/20$ arom. H).

$C_{34}H_{28}N_2O_5S_2$	Ber. C 67,09	H 4,64	N 4,60	S 10,53%
(608,73)	Gef. ,, 67,08	,, 4,98	,, 4,83	,, 10,46%

Weitere Eluierung der Säule mit Toluol/Essigester 3:1 lieferte 0,592 g (27,4%) Edukt.

3-Phenylthio-7-β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (4b). Eine auf 0° gekühlte Lösung von 3,15 g (4,0 mmol) **3b** und 0,823 ml (8,0 mmol) Thiophenol in 31,5 ml Dimethylformamid wurde innert 5 Min. mit 1,04 ml (6,0 mmol) Äthyl-diisopropylamin versetzt. Dieses Gemisch wurde 30 Min. im Eisbad nachgerührt und mit Essigester normal aufgearbeitet. Der Rückstand (4,39 g) wurde mit Äther digeriert, über Nacht bei 10° stehen gelassen, abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet: 1,87 g (64,5%) der Titelverbindung **4b**, welche zur Analyse aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert wurde; Smp. 190° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -56^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,982$). - UV. (C_6H_5OH): 260 (7200); 319 (10500). - IR. (CH_2Cl_2): 2,92 (NH); 5,56 (Lactam); 5,78 sh; 5,83, 5,88 sh (Ester, Urethan, Amid I); 6,68 (Amid II). - NMR. ($CDCl_3$): 1,38 ($s/C(CH_3)_3$); 2,88 und 3,48 (AB , $J = 18,5/2$ H-C(2)); 4,34 (d , $J = 5/H-C(6)$); 5,22 (d , $J = 6/C_6H_5CH$); 5,74 (d , $J = 6/NHBoc$); 5,99 ($d \times d$, $J = 9,5$ und $5/H-C(7)$); 6,97 (s/CO_2CH); 7,10-7,60 ($m/20$ arom. H und CONH).

$C_{39}H_{37}N_3O_7S_2$	Ber. C 64,71	H 5,15	N 5,80	S 8,86%
(723,86)	Gef. ,, 64,08	,, 5,23	,, 5,77	,, 8,76%

3-Methoxycarbonylmethylthio-7-β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (5a). Eine Lösung von 4,85 g (7,23 mmol) **3a** und 1,32 ml (14,5 mmol) Thioglykolsäuremethylester in 29 ml Dimethylformamid wurde innert 30 Min. mit einer Lösung von 1,85 ml (10,7 mmol) Äthyl-diisopropylamin in 29 ml Dimethylformamid versetzt und 2,5 Std. bei RT. nachgerührt. Normale Aufarbeitung, Chromatographie an 220 g Kieselgel und Eluierung mit Toluol/Essigester 1:1 lieferte die Titelverbindung **5a**, welche aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan kristallisiert wurde (0,92 g; 21%). Smp. 205-210°. $[\alpha]_D^{20} = +15^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,481$). - UV. (C_6H_5OH): 257 (3750); 314 (8500). - IR. (Nujol): 3,02 (NH); 5,57 (Lactam); 5,80 (Ester); 6,00 (Amid I); 6,53 (Amid II). - NMR. ($CDCl_3 + DMSO-d_6$): 3,53 und 3,74 (AB , $J = 15/SCH_2CO_2$); 3,81 ($s/C_6H_5CH_2$); 3,83 (s/CO_2CH_3); 3,84 und 4,26 (AB , $J = 18/2$ H-C(2)); 4,84 (d , $J = 4,5/H-C(6)$); 6,15 ($d \times d$, $J = 9$ und $4,5/H-C(7)$); 7,09 (s/CO_2CH); 7,40-7,75 ($m/15$ arom. H und CONH).

$C_{31}H_{28}N_2O_7S_2$	Ber. C 61,58	H 4,67	N 4,63	S 10,60%
(604,71)	Gef. ,, 61,67	,, 4,71	,, 4,78	,, 10,84%

3-Methoxycarbonylmethylthio-7-β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (5b). Eine Lösung von 7,85 g (10,0 mmol) **3b** und 1,81 ml (20,0 mmol) Thioglykolsäuremethylester in 40 ml Dimethylformamid wurde innert 1 Std. mit einer Lösung von 2,59 ml (15,0 mmol) Äthyl-diisopropylamin in 40 ml Dimethylformamid versetzt, das Gemisch 1 Std. nachgerührt, mit Essigester normal aufgearbeitet und das Rohprodukt (9,74 g) an 180 g Kieselgel chromatographiert. **5b** wurde mit Toluol/Essigester 1:1 eluiert (3,19 g; 44,4%) und aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert (2,24 g; 31%). Smp. 173°-175°. $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,986$; Dioxan). - UV. (C_6H_5OH): 258 (3900); 315 (8800). - IR. (CH_2Cl_2): 2,94 (NH); 5,55 (Lactam); 5,77 sh; 5,83; 5,88 (Ester, Urethan, Amid I); 6,23; 6,68 (Amid II). - NMR. ($CDCl_3$): 1,35 ($s/C(CH_3)_3$); 3,06 und 3,32 (AB , $J = 15/SCH_2CO_2$); 3,35-3,80 ($m/2$ H-C(2)); 3,55 (s/CO_2CH_3); 4,28 (d , $J = 4,5/H-C(6)$); 5,20 (d , $J = 6/C_6H_5CH$); 5,94 ($d \times d$, $J = 9,5$ u. $4,5/H-C(7)$); 6,02 (d , $J = 6/NHBoc$); 6,84 (s/CO_2CH); 7,10-7,65 ($m/15$ arom. H u. CONH).

$C_{38}H_{37}N_3O_6S_2$	Ber. C 60,07	H 5,18	N 5,84	S 8,91%
(719,83)	Gef. ,, 59,99	,, 5,35	,, 6,10	,, 8,87%

3-Methylthio-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester - 1-oxid (6b). Ein Gemisch von 14,4 g (18,35 mmol) **3b**, 3,52 g (73,2 mmol) Methylmercaptan und 9,42 ml (54,5 mmol) Äthyl-diisopropylamin in 145 ml Dimethylformamid wurde 6 Std. bei RT. gerührt und anschliessend mit Methylchlorid normal aufgearbeitet. Kristallisation des Rohproduktes (14,18 g) aus Methylchlorid/Äther lieferte die Titelverbindung **6b** (7,26 g; 60%). Zur Analyse wurde eine Probe aus Methylchlorid/Petroläther umkristallisiert: Smp. 201–202°. $[\alpha]_D^{20} = +6^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,877$). – UV. (C₂H₅OH): 321 (10600). – IR. (CH₂Cl₂): 2,93; 2,96 (NH); 5,56 (Lactam); 5,81 sh; 5,84; 5,88 sh (Ester, Urethan, Amid I); 6,68 (Amid II). – NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 1,42 (s/C(CH₃)₃); 2,26 (s/SCH₃); 3,71 und 4,13 (AB, J = 18/2 H–C(2)); 4,83 (d, J = 4,5/H–C(6)); 5,38 (d, J = 8/C₆H₅CH); 5,87 (d × d, J = 9 und 4,5/H–C(7)); 6,82 (s/CO₂CH); 7,10–7,60 (m/15 arom. H und NHBoc); 8,36 (d, J = 9/CONH).

C ₃₄ H ₃₅ N ₃ O ₇ S ₂	Ber. C 61,71	H 5,33	N 6,35	S 9,69%
(661,79)	Gef. „ 61,52	„ 5,61	„ 6,54	„ 9,82%

3-Phenylthio-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (7a). Eine auf 0° gekühlte Lösung von 1,084 g (1,78 mmol) **4a** in 10,8 ml Methylchlorid und 0,54 ml Dimethylacetamid wurde mit 0,311 ml (3,56 mmol) Phosphortrichlorid 15 Min. gerührt und anschliessend normal aufgearbeitet. Präp. DC. des Rohproduktes lieferte 0,96 g (~91%) amorphen, DC.-einheitlichen **3-Phenylthio-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester**; Rf: 0,37 (Toluol/Essigester 3:1). – UV. (C₂H₅OH): 260 (7600); 312 (9100). – IR. (CH₂Cl₂): 2,94 (NH); 5,63 (Lactam); 5,84 (Ester); 5,96 (Amid I); 6,66 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 3,03 (s/2 H–C(2)); 3,55 (s/C₆H₅CH₂); 4,92 (d, J = 4,5/H–C(6)); 5,63 (d × d, J = 9 und 4,5/H–C(7)); 6,57 (d, J = 9/CONH); 6,93 (s/CO₂CH); 7,05–7,50 (m/20 arom. H).

0,96 g (1,62 mmol) dieses Esters in 9,6 ml Methylchlorid wurde mit 0,26 ml (2,38 mmol) Anisol und 1,24 ml (16,2 mmol) Trifluoressigsäure während 30 Min. bei 0° umgesetzt. Das Gemisch wurde mit 50 ml Toluol i. V. eingedampft, der Rückstand mit Äther digeriert, abfiltriert und getrocknet. Umkristallisation aus Aceton/Methylchlorid/Äther ergab 0,553 g (68,3%) **7a als Äthersolvat**. Smp. 190–195° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,654$; C₂H₅OH). – UV. (C₂H₅OH): 263 (6700); 305 (8700). – IR. (Nujol): 3,02; 5,59 (Lactam); 5,81 (COOH); 6,01 (Amid I); 6,48 (Amid II). – NMR. (DMSO-d₆): 3,22 und 3,58 (AB, J = 18/2 H–C(2)); 3,53 (s/C₆H₅CH₂); 5,20 (d, J = 5/H–C(6)); 5,71 (d × d, J = 8,5 und 5/H–C(7)); 7,25 und 7,39 (2 s/10 arom. H); 9,14 (d, J = 8,5/CONH); ferner 1,07 (t, 6 H, J = 7/CH₃CH₂O); 3,37 (q, 4 H, J = 7/CH₃CH₂O).

C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂ , 1(CH ₃ CH ₂) ₂ O	Ber. C 59,98	H 5,64	N 5,60	S 12,81%
(500,64)	Gef. „ 59,92	„ 5,61	„ 5,51	„ 13,01%

3-Phenylthio-7 β -[(D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (7c). 2,40 g (3,31 mmol) **4b** in 24 ml Methylchlorid und 1,2 ml Dimethylacetamid wurden mit 0,58 ml (6,62 mmol) Phosphortrichlorid 15 Min. bei 0° umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (2,67 g) an 75 g Kieselgel chromatographiert: **3-Phenylthio-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester** wurde mit Toluol/Essigester 9:1 eluiert (1,833 g) und aus Methylchlorid/Hexan kristallisiert (1,20 g; 51,2%). Smp. 174–176°. $[\alpha]_D^{20} = -87^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,106$). – UV. (C₂H₅OH): 260 (7700); 312 (9900). – IR. (Nujol): 2,98 (NH); 5,59 (Lactam); 5,81 (Ester); 5,88 (Urethan); 5,98 (Amid I); 6,51; 6,58 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 1,37 (s/C(CH₃)₃); 3,04 (br. s/2 H–C(2)); 4,94 (d, J = 4,5/H–C(6)); 5,23 (d, J = 6,5/C₆H₅CH); 5,71 (m, 2 H/H–C(7) und NHBoc); 6,91 (d, J = 9/CONH); 6,98 (s/CO₂CH); 7,15–7,50 (m/20 arom. H).

C ₃₉ H ₃₇ N ₃ O ₆ S ₂	Ber. C 66,18	H 5,27	N 5,94	S 9,06%
(707,86)	Gef. „ 65,88	„ 5,33	„ 6,12	„ 9,33%

Eine Lösung von 1,25 g (1,76 mmol) dieses Esters in 6,2 ml Methylchlorid wurde mit 0,96 ml (8,80 mmol) Anisol und 5,38 ml (70,4 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther digeriert, filtriert und getrocknet. Das *Trifluoroacetat der Titelverbindung* (0,82 g) wurde in 8,2 ml Wasser/McOH 1:1 suspendiert und das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,5 gestellt. Nach Zugabe von 10 ml Aceton liess man über Nacht bei 5° stehen, filtrierte, wusch mit Aceton und Äther nach und trocknete im HV. Man erhielt 0,573 g (68%) **7c** als farbloses, mikrokristallines Pulver, Smp. 185°. – UV. (0,01 N HCl): 260 (7100); 303 (8400). – IR. (Nujol): 2,96; 3,25; 5,60 (Lactam); 5,87 (Amid I); 6,26; 6,64 (Amid II). – NMR. (CD₃OD) + DCl:

3,07 und 3,23 (*AB*, $J = 18/2 \text{ H}-\text{C}(2)$); 5,09 (*d*, $J = 4,5/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,15 (HDO und $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$); 5,69 (*d*, $J = 4,5/\text{H}-\text{C}(7)$); 7,39 (*m*/10 arom. H).

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 2 H_2O Ber. C 52,82 H 4,85 N 8,80 S 13,43%
(477,55) Gef. ,, 53,55 ,, 4,69 ,, 9,04 ,, 13,61%

3-Methoxycarbonylmethylthio-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (8a). 1,10 g (1,82 mmol) **5a** in 7,3 ml Dimethylformamid wurden während 15 Min. mit 0,32 ml (3,64 mmol) Phosphortrichlorid bei ca. -10° umgesetzt, mit Essigester wie üblich aufgearbeitet und an 50 g Kieselgel chromatographiert: *3-Methoxycarbonylmethylthio-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* wurde mit Toluol/Essigester 3:1 eluiert und aus Aceton/Essigester/Hexan kristallisiert (0,86 g; 80%). Smp. $150-152^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,639$). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 308 (7600). - IR. (Nujol): 3,02 (NH); 5,60 (Lactam); 5,75 und 5,84 (Ester); 6,02 (Amid I); 6,49 (Amid II). - NMR. (CDCl_3): 3,30 und 3,44 (2 *s*/2 $\text{H}-\text{C}(2)$ und SCH_2CO_2); 3,58 (*s*/ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$); 3,63 (*s*/ CO_2CH_3); 4,92 (*d*, $J = 4,5/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,72 (*d* \times *d*, $J = 9$ und $4,5/\text{H}-\text{C}(7)$); 6,59 (*d*, $J = 9/\text{CONH}$); 6,87 (*s*/ CO_2CH); 7,15-7,50 (*m*/15 arom. H). - MS.: 588 (M^+).

$\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ Ber. C 63,25 H 4,79 N 4,76 S 10,89%
(588,71) Gef. ,, 62,96 ,, 4,99 ,, 4,78 ,, 10,76%

0,76 g (1,29 mmol) dieses Esters in 7,6 ml Methylenchlorid wurde mit 0,21 ml (1,94 mmol) Anisol und 0,99 ml (12,9 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 40 ml kaltem Toluol versetzt und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther verrieben, abfiltriert, mit Äther/Petroläther 1:1 gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,52 g (95%) der *Säure 8a* als mikrokristallines farbloses Pulver. Rf: 0,54 (*n*-Butanol/Essigsäure/Pyridin/Wasser 40:24:6:30). Smp. 175° (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +114^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,483$; CH_3OH). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 296 (6800). - IR. (Nujol): 3,02; 5,57 (Lactam); 5,75 (Ester); 5,85 (COOH); 5,98 (Amid I); 6,46 (Amid II). - NMR. ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): 3,40-3,85 (*m*, 9 $\text{H}/2 \text{H}-\text{C}(2)$, SCH_2CO_2 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, CO_2CH_3); 5,01 (*d*, $J = 4,5/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,75 (*d* \times *d*, $J = 8,5$ und $4,5/\text{H}-\text{C}(7)$); 7,30 (*s*/5 arom. H); 8,06 (*d*, $J = 8,5/\text{CONH}$); 10,0 (br./COOH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (422,48) Ber. C 51,17 H 4,29 N 6,63% Gef. C 49,89 H 4,33 N 6,43%

3-Methoxycarbonylmethylthio-7 β -[(D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (8c). 1,74 g (2,42 mmol) **5b** in 8,5 ml Dimethylformamid wurden mit 0,424 ml (4,84 mmol) Phosphortrichlorid während 15 Min. bei -10° umgesetzt und anschliessend mit Essigester normal aufgearbeitet. Das Rohprodukt (1,90 g) wurde an 60 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 4:1 wurde der *3-Methoxycarbonylmethylthio-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester* eluiert (1,67 g; 98%) und aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert (1,34 g; 78%). Smp. $116-118^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 1,20$). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 309 (7600). - IR. (CH_2Cl_2): 2,92 (NH); 5,57 (Lactam); 5,75 sh; 5,78 sh; 5,83 sh; 5,87 (Ester; Urethan; Amid I); 6,22; 6,68 (Amid II). - NMR. (CDCl_3): 1,37 (*s*/ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,24 und 3,35 (2 *s*/2 $\text{H}-\text{C}(2)$ und SCH_2CO_2); 3,59 (*s*/ CO_2CH_3); 4,86 (*d*, $J = 4,5/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,25 (*d*, $J = 6,5/\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$); 5,60-5,80 (*m*, 2 $\text{H}/\text{H}-\text{C}(7)$ und $\text{NH}(\text{Boc})$); 6,87 (*s*/ CO_2CH); 7,12 (*d*, $J = 9,5/\text{CONH}$); 7,15-7,50 (*m*/15 arom. H). - MS.: 703 (M^+).

$\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$ Ber. C 61,43 H 5,30 N 5,97 S 9,11%
(703,83) Gef. ,, 61,56 ,, 5,34 ,, 6,14 ,, 9,01%

1,00 g (1,42 mmol) dieses Esters in 5 ml Methylenchlorid wurde mit 0,78 ml (7,14 mmol) Anisol und 4,35 ml (56,8 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und i.V. eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 0,73 g des *Trifluoracetates der Titelverbindung*. Dieses wurde in 9 ml Wasser/Methanol 2:1 gelöst, das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,5 gestellt, und das Gemisch 24 Std. bei 0° stehen gelassen. **8c** kristallisierte in Form feiner, farbloser Nadeln aus (0,386 g; 62%). Smp. $158-160^\circ$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +67^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,719$; $0,1 \text{ N HCl}$). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 286 (7600). - IR. (Nujol): 2,96; 3,06; 5,61 sh; 5,73 (Lactam; Ester); 5,86 (Amid I); 6,24; 6,62. - NMR. ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{DCl}$): 3,62 (*m*/2 $\text{H}-\text{C}(2)$ und SCH_2CO_2); 3,66 (*s*/ CO_2CH_3); 5,05 (*d*, $J = 4,5/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,12 (*s*/ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}$); 5,75 (*d*, $J = 4,5/\text{H}-\text{C}(7)$); 7,40-7,65 (*m*/5 arom. H).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ Ber. C 49,42 H 4,38 N 9,60 S 14,66%
(437,49) Gef. ,, 48,6 ,, 4,3 ,, 9,4 ,, 14,4 %
,, 48,5 ,, 4,5 ,, 9,6 ,, 14,5 %

3-Methylthio-7 β -[(D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (9c). 6,61 g (10,0 mmol) **6b** in 30 ml Methylenchlorid und 40 ml Dimethylacetamid wurden mit 1,76 ml (20,0 mmol) Phosphortrichlorid während 20 Min. bei 0° umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (9,28 g) über 60 g Kieselgel filtriert und der **3-Methylthio-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester** durch Kristallisation aus Methylenchlorid/Petroläther isoliert (6,12 g; 94,6%). Smp. 165°. $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,677$). – UV. (C₂H₅OH): 320 (9300). – IR. (CH₂Cl₂): 2,92 (NH); 5,58 (Lactam); 5,83 sh; 5,88 (Ester, Urethan, Amid I); 6,68 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 1,38 (s/C(CH₃)₃); 1,97 (s/SCH₃); 3,01 und 3,29 (AB, J = 17/2 H–C(2)); 4,93 (d, J = 4,5/H–C(6)); 5,29 (d, J = 6,5/C₆H₅CH); 5,69 (d × d, J = 9 und 4,5/H–C(7)); 5,82 (d, J = 6,5/NHBoc); 6,85 (s/CO₂CH); 7,15–7,50 (m/15 arom. H und CONH). – MS.: 645 (M⁺).

C ₃₄ H ₃₅ N ₃ O ₆ S ₂	Ber. C 63,24	H 5,46	N 6,51	S 9,93%
(645,79)	Gef. „ 63,15	„ 5,68	„ 6,36	„ 9,99%

Eine Lösung von 5,20 g (8,05 mmol) dieses Esters in 25 ml Methylenchlorid wurde mit 4,36 ml (40,0 mmol) Anisol und 24,5 ml (320 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 200 ml kaltem Toluol versetzt und i. V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther digeriert, filtriert und getrocknet. Man erhielt 3,67 g *Trifluoacetat der Titelverbindung*. Dieses wurde in 36 ml Methanol/Wasser 1:1 gelöst, von wenig Unlöslichem filtriert und das pH des Filtrates mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,5 gestellt. Nach Zugabe von 40 ml Aceton rührte man noch 3 Std. im Eisbad und liess über Nacht bei 0° stehen. Der kristalline Niederschlag wurde abfiltriert, mit Aceton und Äther gut nachgewaschen und i. V. getrocknet. Man erhielt 2,13 g (69,5%) der als Zwitter-Ion auftretenden *Verbindung 9c*. Smp. 185° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +70^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,985$; H₂O). – UV. (H₂O): 293 (7900). – IR. (Nujol): 3,01; 5,63 (Lactam); 5,87 (Amid I); 6,25; 6,66. – NMR. (CD₃OD + DCl): 2,31 (s/SCH₃); 3,54 und 3,70 (AB, J = 17/2 H–C(2)); 5,03 (br. s/H–C(6) und HDO); 5,16 (s/C₆H₅CH); 5,67 (d, J = 4,5/H–C(7)); 7,40–7,65 (m/5 arom. H).

C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S ₂	Ber. C 50,64	H 4,52	N 11,07	S 16,90%
(379,47)	Gef. „ 50,13	„ 4,79	„ 11,21	„ 16,77%

3-[(1'-Methyl-tetrazol-5'-yl)-thio]-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester und **3-[(1'-Methyl-tetrazol-5'-yl)-thio]-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-2-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (11b).** Eine Lösung von 20,0 g (32,5 mmol) **1b** in 400 ml Methylenchlorid wurde auf –10° gekühlt und, nach Zufügen von 3,75 ml (48 mmol) Mesylchlorid, langsam unter gutem Rühren mit 6,7 ml (48 mmol) Triäthylamin versetzt. Dieses Gemisch wurde während 15 Min. bei –10° gerührt, dann durch Schütteln mit verd. Schwefelsäure, Wasser, ges. Hydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung aufgearbeitet. Man erhielt 22,3 g rohes Δ^3/Δ^2 -Mesylat-gemisch **10b**, welches im DC. (Toluol/Essigester 1:1) zwei Flecke bei R_f ~ 0,44 und R_f ~ 0,36 zeigte.

22,3 g rohes **10b** wurden in 100 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0,41 ml (3,25 mmol) Trimethylchlorsilan, 5,65 g (48,8 mmol) 5-Mercapto-1-methyl-tetrazol und 8,4 ml (48,8 mmol) N-Äthyl-diisopropylamin versetzt. Dieses Gemisch wurde 16 Std. bei RT. unter N₂ nachgerührt und anschliessend mit Essigester, ges. NaHCO₃, 1M H₂SO₄- und ges. NaCl-Lösung aufgearbeitet. Das *Rohprodukt* (22,7 g) **11b**, R_f ~ 0,13 (Δ^3) und 0,07 (Δ^2) (Toluol/Essigester 2:1) wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

In einem Voransatz wurden die *isomeren* (Δ^2/Δ^3) *Sulfide 11b* mittels präp. DC. (Toluol/Essigester 2:1) im Verhältnis 1:2 rein isoliert: Das Δ^3 -Sulfid wurde zweimal aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert und im HV. während 18 Std. bei RT. getrocknet: Smp. 190°–194°. $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,477$, Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): 290 (8400). – IR. (CH₂Cl₂): 2,92 (NH); 5,55 (Lactam); 5,86 (Ester, Urethan, Amid I); 6,66; 7,27. – NMR. (CDCl₃): 1,37 (s/C(CH₃)₃); 3,29 und 3,64 (AB, J = 18/2 H–C(2)); 3,70 (s/N–CH₃); 4,96 (d, J = 5/H–C(6)); 5,25 (d, J = 6,5/C₆H₅CH); 5,69 (d, J = 6,5/NHBoc); 5,88 (d × d, J = 6,5 und 9/H–C(7)); 6,95 (s/CO₂CH); 7,1 (d, J = 9/CONH); 7,2–7,5 (m/15 arom. H).

C ₃₅ H ₃₅ N ₇ O ₆ S ₂	Ber. C 58,89	H 4,94	N 13,74	S 8,98%
(713,83)	Gef. „ 58,87	„ 5,03	„ 13,52	„ 8,92%

Das Δ^2 -Sulfid wurde 2mal chromatographiert (Silicagel; Elution mit Toluol/Essigester 2:1) und anschliessend im HV. während 48 Std. bei RT. getrocknet: $[\alpha]_D^{20} = +239^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,777$,

Dioxan). - UV. (C_2H_5OH): 265 (11 200). - IR. (CH_2Cl_2): 2,94 (NH); 5,58 (Lactam); 5,73 (Ester); 5,87 (Urethan, Amid I); 6,69; 7,29. - NMR. ($CDCl_3$): 1,40 ($s/C(CH_3)_3$); 3,66 ($s/N-CH_3$); 5,19 (d , $J = 4/H-C(6)$); 5,26 (d , $J = 7/C_6H_5CH$); 5,33 (d , $J = 1,8/H-C(4)$); 5,62 ($d \times d$, $J = 4$ und $9/H-C(7)$); 5,71 (d , $J = 7/NHBoc$); 6,78 (s/CO_2CH); 7,04 (d , $J = 1,8/H-C(2)$), 7,2-7,4 ($m/15$ arom. H).

3-[(1'-Methyl-tetrazol-5'-yl)-thio]-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrilester-1-oxid (**12b**). Der auf 0° gekühlten Lösung von 16,8 g rohem **11b** aus der vorangehenden Reaktion in 440 ml Chloroform wurden 5,25 g (26 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure zugefügt und die Lösung während 1 $\frac{3}{4}$ Std. bei 0° gerührt. Danach wurde die überschüssige Persäure mit Thiosulfat zerstört, das zweiphasige System getrennt und die organische Phase mit ges. $NaHCO_3$ - und ges. $NaCl$ -Lösung wie üblich aufgearbeitet. Kristallisation des Rückstandes aus Methylchlorid/Äther ergab 9,6 g (56% bzgl. eingesetztem Rohprodukt **11b**) Sulfoxid **12b**.

Die Analysenprobe wurde 2mal aus Methylchlorid/Äther kristallisiert und im HV. bei 60° während 16 Std. getrocknet. Smp. 180° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +10^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,639$, Dioxan). - UV. (C_2H_5OH): 303 (8200). - IR. (Nujol): 3,01 (NH); 5,57 (Lactam); 5,85 (Ester, Urethan, Amid I); 6,00; 6,56 (Amid II). - NMR. ($DMSO-d_6$): 1,38 ($s/C(CH_3)_3$); 3,66 und 3,86 (AB , $J = 18/2 H-C(2)$); 3,97 (s/NCH_3); 5,02 (d , $J = 5/H-C(6)$); 5,40 (d , $J = 8/C_6H_5CH$); 6,06 ($d \times d$, $J = 5$ und $9/H-C(7)$); 7,0 (s/CO_2CH); 7,2-7,7 ($m/15$ arom. H + $NHBoc$); 8,39 (d , $J = 9/CONH$).

$C_{35}H_{35}N_7O_7S_2$ Ber. C 57,60 H 4,83 N 13,43 S 8,79%
(729,83) Gef. ,, 56,98 ,, 5,07 ,, 12,96 ,, 8,63%

3-[(1'-Methyl-tetrazol-5'-yl)-thio]-7 β -[(D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (**13c**). Eine Lösung von 9,4 g (12,9 mmol) Sulfoxid **12b** in 70 ml Methylchlorid und 7 ml Dimethylformamid wurde auf 0° gekühlt und mit 5,62 ml (64,5 mmol) Phosphortrichlorid während 45 Min. umgesetzt. Nach normaler Aufarbeitung wurde der Rückstand aus Äther/Hexan kristallisiert. Man erhielt 8,0 g (86%) 3-[(1'-Methyl-tetrazol-5'-yl)-thio]-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrilester (**11b**-A⁸). 0,65 g (0,91 mmol) dieses Esters wurden bei 0° in 8 ml Trifluoressigsäure (auf 0° vorgekühlt), während 20 Min. gerührt und nach Zugabe von 20 ml Toluol im RV. weitgehend eingengt. Den Rückstand verteilte man zwischen Wasser und Essigester. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde der pH-Wert der wässrigen Lösung mit Triäthylamin auf 4,5 gestellt. Dabei kristallisierte 0,337 g (73%) als Zwitterion auftretendes **13c** in Form eines Monohydrat/Trifluoressigsäure-Komplexes aus. Die Analysenprobe wurde 18 Std. bei $RT \cdot 10^{-3}$ Torr getrocknet. Smp. 168° (Zers.). - UV. (0,1 n HCl): 282 (7400). - IR. (Nujol): 3,1; 5,6 (Lactam); 5,89 (Amid I); 6,25. - NMR. (CD_3OD/DCI): 3,35 und 3,58 (AB , $J = 18/2 H-C(2)$); 4,06 ($s/N-CH_3$); 5,16 ($s + d$, $H-C(6)/C_6H_5CH$); 5,85 (d , $J = 4/H-C(7)$); 7,46 ($m/5$ arom. H).

$C_{17}H_{17}O_4N_7S_2 \cdot \frac{1}{2}CF_3COOH, 1H_2O$ Ber. C 42,14 H 3,87 N 19,40 S 12,73%
(503,49) Gef. ,, 41,99 ,, 3,90 ,, 19,14 ,, 12,69%

3-Methylsulfinyl-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrilester-1-oxid (**14b**). 6,62 g (10,0 mmol) **6b** in 200 ml Methylchlorid wurden während 1 Std. bei RT. mit 2,04 g (10,0 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt (7,14 g) an 150 g Kieselgel chromatographiert. **14b** wurde mit Essigester/Aceton 3:1 eluiert (4,12 g; 60%) und aus Methylchlorid/Petroläther kristallisiert (2,76 g; 40,2%). Smp. 160-161°. $[\alpha]_D^{20} = -156^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,885$). - UV. (C_2H_5OH): 282 (7000). - IR. (CH_2Cl_2): 2,92; 2,94 sh (NH); 5,51 (Lactam); 5,82; 5,87 sh (Ester, Urethan, Amid I); 6,22; 6,67 (Amid II). - NMR. ($CDCl_3$): 1,42 ($s/C(CH_3)_3$); 2,54 ($s/SOCH_3$); 3,14 und 4,17 (AB , $J = 19/2 H-C(2)$); 4,36 (d , $J = 4,5/H-C(6)$); 5,26 (d , $J = 6,5/C_6H_5CH$); 5,74 (d , $J = 6,5/NHBoc$); 6,08 ($d \times d$, $J = 9,5$ und $4,5/H-C(7)$); 6,88 (s/CO_2CH); 7,25-7,60 ($m/15$ arom. H und $CONH$).

$C_{34}H_{35}N_3O_8S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ Ber. C 59,46 H 5,28 N 6,12 S 9,34%
(686,80) Gef. ,, 59,48 ,, 4,79 ,, 6,04 ,, 9,63%

3-Methylsulfonyl-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrilester-1-oxid (**15b**). 7,30 g (11,03 mmol) **6b** in 80 ml Methylchlorid wurden mit 4,87 g (24,0 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure 1 Std. bei RT. gerührt und normal aufgearbeitet. DC.-einheitliches **15b** wurde durch Chromatographie an 250 g Kieselgel und Eluierung mit Methylchlorid isoliert (5,46 g; 71,4%). Zur Analyse wurde eine Probe 2mal aus Methylchlorid/Äther umgefällt und bei 10^{-3} Torr getrocknet. Smp. 190° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -66^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,968$; DMSO). - UV.

(DMSO): 278 (9500). - IR. (Nujol): 2,98 (NH); 5,54 (Lactam); 5,74 (Ester); 5,88 (Urethan); 6,00 (Amid I); 6,16; 6,55 (Amid II). - NMR. (DMSO-d₆): 1,41 (s/C(CH₃)₃); 2,87 (s/SO₂CH₃); 3,59 und 4,36 (AB, J = 18/2 H-C(2)); 4,93 (d, J = 5/H-C(6)); 5,39 (d, J = 8,5/C₆H₅CH); 6,08 (d × d, J = 9 und 5/H-C(7)); 6,90 (s/CO₂CH); 7,10-7,55 (m/15 arom. H und NHBoc); 8,64 (d, J = 9/CONH).

C₃₄H₃₅N₃O₉S₂ Ber. C 58,86 H 5,09 N 6,06 S 9,24%
(693,79) Gef. ,, 58,56 ,, 5,11 ,, 6,27 ,, 9,25%

Die Oxydation von **14b** (1,68 g; 2,48 mmol) in Methylenchlorid (16,8 ml) während 1 Std. bei RT. mit 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure (0,55 g; 2,72 mmol) ergab nach Aufarbeitung und Chromatographie 1,64 g (ca. 95%) eines Produktes, welches mit **15b** identisch war.

3-Methylsulfonyl-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (16b). 2,27 g (3,27 mmol) **15b** in 23 ml Dimethylacetamid wurden während 20 Min. bei 0° mit 0,57 ml (6,52 mmol) Phosphortrichlorid umgesetzt und mit Methylenchlorid wie üblich aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an 90 g Kieselgel und Eluierung mit Methylenchlorid und 1-2% Aceton lieferte 1,87 g (84%) der amorphen, DC.-einheitlichen Titelverbindung **16b**. Zur Analyse wurde eine Probe 2mal aus Methylenchlorid/Äther umgefällt und im HV. getrocknet. Smp. 135°. [α]_D²⁰ = -77° ± 1° (c = 1,091). - UV. (C₂H₅OH): 270 (9400). - IR. (Nujol): 2,96; 3,04 (NH); 5,52 (Lactam); 5,71 (Ester); 5,89 (Urethan); 6,01 (Amid I); 6,22; 6,54 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 1,39 (s/C(CH₃)₃); 2,75 (s/SO₂CH₃); 3,44 und 3,62 (AB, J = 18/2 H-C(2)); 4,72 (d, J = 5/H-C(6)); 5,26 (d, J = 6,5/C₆H₅CH); 5,70 (d, J = 6,5/NHBoc); 5,85 (d × d, J = 9 und 5/H-C(7)); 6,91 (s/CO₂CH); 6,98 (d, J = 9/CONH); 7,20-7,50 (m/15 arom. H).

C₃₄H₃₅O₉N₃S₂ Ber. C 60,25 H 5,21 N 6,20 S 9,46%
(677,80) Gef. ,, 60,27 ,, 5,45 ,, 6,19 ,, 9,37%

3-Methylsulfonyl-7β-[(D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (17c). 2,14 g (3,16 mmol) **16b** in 12 ml Methylenchlorid wurden mit 1,71 ml Anisol (15,7 mmol) und 9,7 ml (126,5 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und i. V. eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 1,32 g *Trifluoressigsäure* der Titelverbindung als hellbraunes Pulver. Dieses wurde in 6,5 ml Methanol/Wasser 4:1 gelöst und das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,5 gestellt. Man liess noch 5 Std. im Eisbad stehen, filtrierte den ausgefallenen Niederschlag ab, wusch mit Aceton und Äther nach und trocknete im HV.: 0,521 g (39%) **17c**. Smp. 170° (Zers.). [α]_D²⁰ = -12° ± 1° (c = 0,655; 0,1 N HCl). - UV. (Phosphat-Puffer): 254 (8400). - IR. (Nujol): 2,95; 5,58 (Lactam); 5,86 (Amid I); 6,19; 6,24 sh; 6,65. - NMR. (CD₃OD + DCl): 3,07 (s/SO₂CH₃); 3,70 (br. s/2 H-C(2)); 5,09 (s/C₆H₅CH); 5,14 (d, J = 5/H-C(6)); 5,93 (d, J = 5/H-C(7)); 7,48 (m/5 arom. H).

C₁₆H₁₇N₃O₆S₂ · 1/2 H₂O (420,45) Ber. C 45,71 H 4,32 N 9,99% Gef. C 45,86 H 4,37 N 10,03%

3-Amino-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (19b). 25,0 g (40,6 mmol) **1b** in 500 ml abs. Äthanol wurden mit 8,6 g (162,0 mmol) Ammoniumchlorid und 20,0 ml Pyridin 29 Std. bei 50° gerührt. Vom Unlöslichen wurde abfiltriert, das Filtrat i. V. eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, erneut filtriert, die Lösung eingedampft und deren Rückstand aus Methylenchlorid/Pentan kristallisiert. Man erhielt 14,12 g (55%) der Titelverbindung **19b**, welche zur Analyse einmal umkristallisiert wurde: Smp. 135-138°. [α]_D²⁰ = +49° ± 1° (c = 1,190). - UV. (C₂H₅OH): 290 (12500). - IR. (Nujol): 2,90; 3,01 (NH); 5,73 (Lactam); 5,81 (Ester); 5,91 sh; 5,97 (Urethan, Amid I); 6,20 (C=C); 6,44 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 1,40 (s/C(CH₃)₃); 1,75 und 3,40 (AB, J = 14/2 H-C(2)); 4,96 (d, J = 4/H-C(6)); 5,20-5,50 (m, 2 H/H-C(7) und C₆H₅CH); 5,94 (d, J = 7/NHBoc); 6,75 (s/CO₂CH); 7,00-7,55 (m/15 arom. H); 7,74 (d, J = 8/CONH). - MS.: 614 (M⁺).

C₃₃H₃₄N₄O₆S · 1 H₂O Ber. C 62,64 H 5,74 N 8,85 S 5,07%
(632,73) Gef. ,, 62,57 ,, 5,66 ,, 8,80 ,, 5,40%

3-Methylamino-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (20b). 1,23 g ~50proz. Enol **1b** (ca. 1,0 mmol) in 25 ml abs. Äthanol wurden mit 0,202 g (3,0 mmol) Methylamin-hydrochlorid und 0,35 ml Pyridin 24 Std. bei 50° gerührt und anschliessend i. V. eingedampft. Präp. DC. des Rückstandes ergab 0,524 g der Titelverbindung **20b**, welche aus Methylenchlorid/Äther/Hexan kristallisiert wurde (0,231 g; 36,7%). Smp. 218-220°. [α]_D²⁰ = +62° ± 1° (c = 1,159). - UV. (C₂H₅OH): 260 (3500); 307 (14100). - IR. (Nujol): 3,03; 5,70 (Lactam); 5,79 (Ester); 5,92 (Urethan); 6,02 (Amid I); 6,26 (C=C); 6,70 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 1,42

(*s*/C(CH₃)₃); 2,28 (*d*, *J* = 5/NHCH₃); 2,00 und 3,32 (*AB*, *J* = 15/2 H—C(2)); 4,93 (*d*, *J* = 4/H—C(6)); 5,35 (*d*, *J* = 6,5/C₆H₅CH); 5,46 (*d* × *d*, *J* = 8 und 4/H—C(7)); 5,98 (*d*, *J* = 6,5/NHBoc); 6,67 (*s*/CO₂CH); 7,10–7,60 (*m*/15 arom. H); 7,98 (*d*, *J* = 8/CONH); 8,14 (*d*, *J* = 5/NHCH₃). - MS.: 628 (M⁺).

C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₆ S	Ber. C 64,95	H 5,77	N 8,91	S 5,10%
(628,75)	Gef. ,, 64,00	,, 5,81	,, 8,54	,, 5,14%

3-Acetylamino-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (21b). 1,23 g (1,95 mmol) **19b** in 40 ml Benzol wurden mit 0,57 ml (8,0 mmol) Acetylchlorid und 0,86 ml (5,0 mmol) Äthyl-diisopropylamin 23 Std. bei 50° gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung lieferte die präp. DC. des Rohproduktes (1,28 g) mit Toluol/Essigester 3:1 0,713 g (56%) **21b**, das aus Methylenechlorid/Pentan kristallisierte (0,555 g; 43,5%). Smp. 150–152°. [α]_D²⁰ = -44° ± 1° (*c* = 1,541). - UV. (C₂H₅OH): 305 (10800). - IR. (CH₂Cl₂): 2,92; 3,05 (NH); 5,58 (Lactam); 5,82; 5,88 (Ester, Urethan, Amid I); 6,20 (C=C); 6,60 sh; 6,68 sh; 6,73 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 1,39 (*s*/C(CH₃)₃); 2,06 (*s*/COCH₃); 3,56 und 4,35 (*AB*, *J* = 17/2 H—C(2)); 4,94 (*d*, *J* = 4,5/H—C(6)); 5,25 (*d*, *J* = 6,5/C₆H₅CH); 5,61 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 4,5/H—C(7)); 5,77 (*d*, *J* = 6,5/NHBoc); 6,81 (*s*/CO₂CH); 7,12 (*d*, *J* = 8,5/CONH); 7,15–7,60 (*m*/15 arom. H); 10,83 (*s*/NH).

C ₃₅ H ₃₆ N ₄ O ₇ S	Ber. C 64,01	H 5,52	N 8,53	S 4,88%
(656,76)	Gef. ,, 63,84	,, 5,68	,, 8,50	,, 4,90%

3-Acetylamino-7β-[(D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (23c). 1,31 g (2,0 mmol) **21b** in 6,5 ml Methylenechlorid wurden mit 1,09 ml (10,0 mmol) Anisol und 6,12 ml (80,0 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und i. V. eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 0,626 g pulverförmiges *Trifluoacetat der Titelverbindung*. Dieses wurde in 6 ml Methanol/Wasser 1:1 gelöst, das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf ca. 4,5 gestellt und das Produkt durch Zugabe von Aceton und Äther ausgefällt. Filtrieren der gallertartigen Masse, sorgfältiges Nachwaschen mit Aceton und Äther und Trocknen im HV. ergab 0,383 g (47%) **23c** als farbloses Pulver. Rf: 0,43 (*n*-Butanol/Pyridin/Essigsäure/Wasser 40:24:6:30). Smp. 175–180° (Zers.). - UV. (C₂H₅OH): 290 (10200). - IR. (Nujol): 2,90 sh; 3,15 (br.); 5,67 (Lactam); 5,93; 6,20. - NMR. (DCOOD): 2,04 (*s*/COCH₃); 3,37 und 4,22 (*AB*, *J* = 17/2 H—C(2)); 5,06 (*d*, *J* = 4/H—C(6)); 5,36 (*s*/C₆H₅CH); 5,47 (*d*, *J* = 4/H—C(7)); 7,35 (*m*/5 arom. H).

C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₅ S · 1 H ₂ O	Ber. C 49,99	H 4,94	N 13,72	S 7,85%
(408,43)	Gef. ,, 49,53	,, 4,72	,, 13,34	,, 7,69%

3-Phenylacetylamino-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (22b). 1,23 g (1,95 mmol) **19b** in 40 ml Benzol wurden mit 1,06 ml (8,0 mmol) Phenylacetylchlorid und 0,86 ml (5,0 mmol) Äthyl-diisopropylamin 24 Std. bei 50° gerührt. Nach der normalen Aufarbeitung wurde die Titelverbindung **22b** durch präp. DC. isoliert (0,739 g; 52%) und aus Methylenechlorid/Äther kristallisiert (0,506 g; 35,5%). Smp. 128–130°. [α]_D²⁰ = -28° ± 1° (*c* = 0,920). - UV. (C₂H₅OH): 308 (10200). - IR. (CH₂Cl₂): 2,93; 3,07 (NH); 5,60 (Lactam); 5,80 sh; 5,91 (Ester, Urethan, Amid I); 6,21 (C=C); 6,60 sh; 6,68 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 1,39 (*s*/C(CH₃)₃); 3,58 (*s*/COCH₂); 3,56 und 4,35 (*AB*, *J* = 17/2 H—C(2)); 4,89 (*d*, *J* = 4,5/H—C(6)); 5,18 (*d*, *J* = 6,5/C₆H₅CH); 5,60 (*d* × *d*, *J* = 8,5 und 4,5/H—C(7)); 5,64 (*d*, *J* = 6,5/NHBoc); 6,70 (*d*, *J* = 8,5/CONH); 6,78 (*s*/CO₂CH); 7,10–7,50 (*m*/20 arom. H); 10,93 (*s*/3-NH).

C ₄₁ H ₄₀ N ₄ O ₇ S	Ber. C 67,20	H 5,50	N 7,65	S 4,37%
(732,85)	Gef. ,, 67,32	,, 5,61	,, 7,44	,, 4,47%

3-Phenylacetylamino-7β-[(D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (24c). 1,06 g (1,45 mmol) **22b** in 5 ml Methylenechlorid wurden mit 0,79 ml (7,25 mmol) Anisol und 4,44 ml (58 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und i. V. eingedampft. Durch Digerieren des Rückstandes mit Äther erhielt man das pulverförmige *Trifluoacetat der Titelverbindung* (0,829 g). Dieses wurde in ca. 20 ml Aceton/Methanol/Wasser 5:2:3 gelöst, filtriert, und das pH des Filtrates mit einer 10proz. Lösung von Triäthylamin in Methanol auf ca. 5 gestellt. Das Produkt wurde durch Zugabe von Aceton ausgefällt, abfiltriert und im HV. getrocknet. Man erhielt 0,433 g (62%) **24c** als farbloses Pulver. Rf: 0,40 (*n*-Butanol/Pyridin/Essigsäure/Wasser 40:24:6:30). Smp. ~170° (Zers.). [α]_D²⁰ = +61° ± 1° (*c* = 0,688; 0,1N HCl). - UV. (C₂H₅OH): 292 (11700). - IR. (Nujol): 2,90; 3,12; 5,64 (Lactam); 5,87; 6,16. -

NMR. (CD₃OD + DCl): 3,63 (s/COCH₂); 3,49 und 4,30 (AB, J = 17/2 H–C(2)); 4,99 (d, J = 4,5/ H–C(6)); 5,13 (s/C₆H₅CH); 5,50 (d, J = 4,5/H–C(7)); 7,25 (s/5 arom. H); 7,35–7,65 (m/5 arom. H). C₂₃H₂₂N₄O₅S, 1H₂O (484,53) Ber. C 57,01 H 4,99 N 11,56% Gef. C 57,70 H 4,87 N 11,75%

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 12. Mitt.: H. Peter & H. Bickel, Helv. 57, 2044 (1974).
- [2] R. Scartazzini & H. Bickel, Helv. 57, 1919 (1974).
- [3] Publ. DT OLS 2331133 & 2331148 (Ciba-Geigy AG.); Chem. Abstr. 80, 409, 83018, 83019 (1974).
- [4] O. Zak, W. A. Vischer, C. Schenk, W. Tosch, W. Zimmermann, J. Regös, E. Suter, F. Kradolfer & J. Gelzer, Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 1976 (im Druck).
- [5] G. V. Kaiser, R. D. G. Cooper, R. E. Koehler, C. F. Murphy, J. A. Webber, J. G. Wright & E. M. Van Heyningen, J. org. Chemistry 35, 2430 (1970).
- [6] R. D. G. Cooper, P. V. Demarco, C. F. Murphy & L. A. Spangle, J. chem. Soc. (C) 1970, 340.
- [7] E. H. Flynn, Editor, 'Cephalosporins and Penicillins', Academic Press, New York and London 1972: P. V. Demarco & R. Nagarajan, Kap. 8, S. 365.
- [8] D. O. Spry, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974, 1012.

264. Neue β -Lactam-Antibiotika. Cephem-Derivate mit elektronenziehenden Substituenten in 3-Stellung

Modifikationen von Antibiotika. 14. Mitteilung [1]¹⁾

von Heinrich Peter, Beat Müller und Hans Bickel

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

(27. VIII. 75)

New β -lactam antibiotics. Cephem derivatives with electron withdrawing substituents at position 3. Oxidation of the 3-formyl-2-cephem compound **1** according to Corey [6] gave 2-cephem-3-carboxylic esters **4a, b, c** (Scheme 1), which proved to be useful intermediates for the synthesis of cephalosporins bearing in position 3 a methoxycarbonyl group (**10a, b, c, d** | Scheme 2) or a carboxy group (**20, 25, 30**|Schemes 3, 4). The 3-formyl-3-cephem compounds **31a, b** could be transformed into cyano- (**33a**) or methoxyiminomethyl- (**36a, c, d**) cephem (Scheme 5), which represent further examples of cephalosporins with electron withdrawing groups in position 3.

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über die Struktur-Wirkungsbeziehung bei β -Lactam-Antibiotika interessierten uns Cephem-Derivate mit elektronenziehenden Gruppen in 3-Stellung. Unter der grossen Zahl von Cephalosporinen sind bis jetzt nur wenige Verbindungen dieses Typs bekannt geworden²⁾. Als geeignete Ausgangs-

¹⁾ Über die hier beschriebenen neuen Verbindungstypen wurde erstmals an der Tagung der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Fachgruppe Medizinische Chemie, München, 28. März 1974, berichtet (K. Heusler, Fortschritte auf dem Gebiet der antibakteriellen Substanzen unter besonderer Berücksichtigung der β -Lactam-Antibiotika). Die vorliegende Arbeit war ferner Gegenstand einer Mitteilung am 5th Int. Congr. of Heterocyclic Chemistry, Ljubljana, July 13–18, 1975.

²⁾ Ähnliche Verbindungen wie die hier beschriebenen Oxime **32, 34** und das Cyanoderivat **33** sind unabhängig in den Forschungslaboratorien von Merck, Sharp & Dohme, Rahway, N. J., USA, dargestellt worden. Wir danken Dr. B. C. Christensen für die freundliche Überlassung eines zur Publikation vorgesehenen Manuskriptes. Vgl. auch diesbzgl. Patentliteratur [2]. N-Thienylacetyl-Analoga der Verbindungen **5a, 18** und **20** sind ferner in einer vorläufigen Mitteilung von D. O. Spry [3] beschrieben worden. Bzgl. Patentliteratur vgl. [4].