

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.

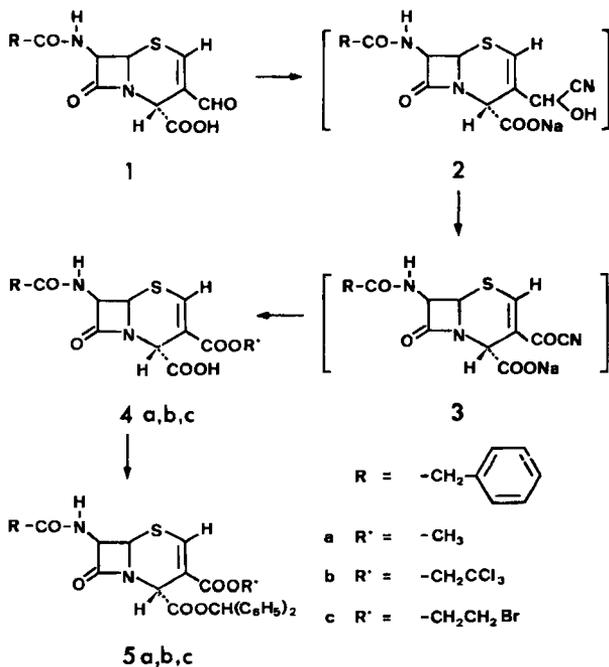
²⁾ Ähnliche Verbindungen wie die hier beschriebenen Oxime **32, 34** und das Cyanoderivat **33** sind unabhängig in den Forschungslaboratorien von Merck, Sharp & Dohme, Rahway, N. J., USA, dargestellt worden. Wir danken Dr. B. C. Christensen für die freundliche Überlassung eines zur Publikation vorgesehenen 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].

materialien zu ihrer Darstellung boten sich die von uns kürzlich beschriebenen [5] Aldehyde **1** (Schema 1) und **31a, b** (Schema 5) an.

Zur Darstellung von 3-Cephem-3-carboxyestern wurde **1** nach Corey [6] mit Natriumcyanid/Essigsäure in Methanol zum Cyanhydrin **2** und anschliessend mit Mangandioxid zum Cyanketon **3** umgesetzt (Schema 1). Beide Verbindungen liessen sich dünnschichtchromatographisch als Zwischenprodukte nachweisen. **3** wandelte sich erwartungsgemäss beim Stehenlassen in Methanol zum 3-Methylester **4a** um, der nach chromatographischer Reinigung als Collidinsalz (Smp. 143–146°, Zers.)³⁾ gefasst wurde (Ausbeute 84% d. Th.). **4a** lieferte mit Diphenyldiazomethan den entsprechenden 4-Benzhydrylester **5a** (Smp. 148–149°). Wurde die Alkohololyse des Cyanketons **3** mit Trichloräthanol oder Bromäthanol durchgeführt, erhielt man, allerdings in geringerer Ausbeute, die entsprechenden 3-Carboxyester **4b** oder **4c** (Smp. 187–189°) und anschliessend mit Diphenyldiazomethan deren 4-Benzhydrylester **5b** (Smp. 133–134°) oder **5c** (Smp. 135°).

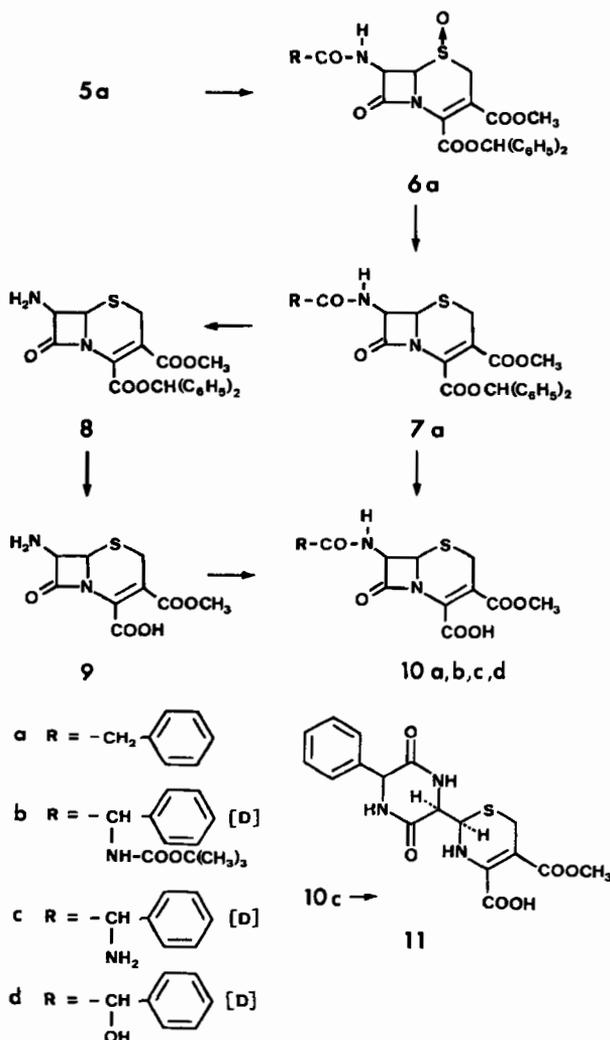
5a liess sich nun nach üblicher Methode [7] *via* Sulfoxid **6a** (Smp. 213–216°) zur Δ^3 -Verbindung **7a** (Smp. 188–190°) isomerisieren und mit Trifluoressigsäure/Anisol zum gewünschten, mikrobiologisch aktiven Cephalosporinderivat **10a** (Smp. 191 bis 193°) spalten (Schema 2). Um analoge, im 7-Acylaminorest modifizierte, Derivate darstellen zu können, unterwarfen wir **7a** einer PCl_5 -Spaltung [8]. Der dabei resultierende 3-Methoxycarbonyl-7 β -amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**8**) wurde entweder als *p*-toluolsulfonsaures Salz (Smp. 160–162°) gefasst oder direkt mit Tri-

Schema 1



³⁾ Die kristallin erhaltenen Verbindungen sind durch Angabe des Smp. gekennzeichnet. Ihre Struktur kann aus mikroanalytischen und spektroskopischen Daten zweifelsfrei abgeleitet werden (s. exper. Teil).

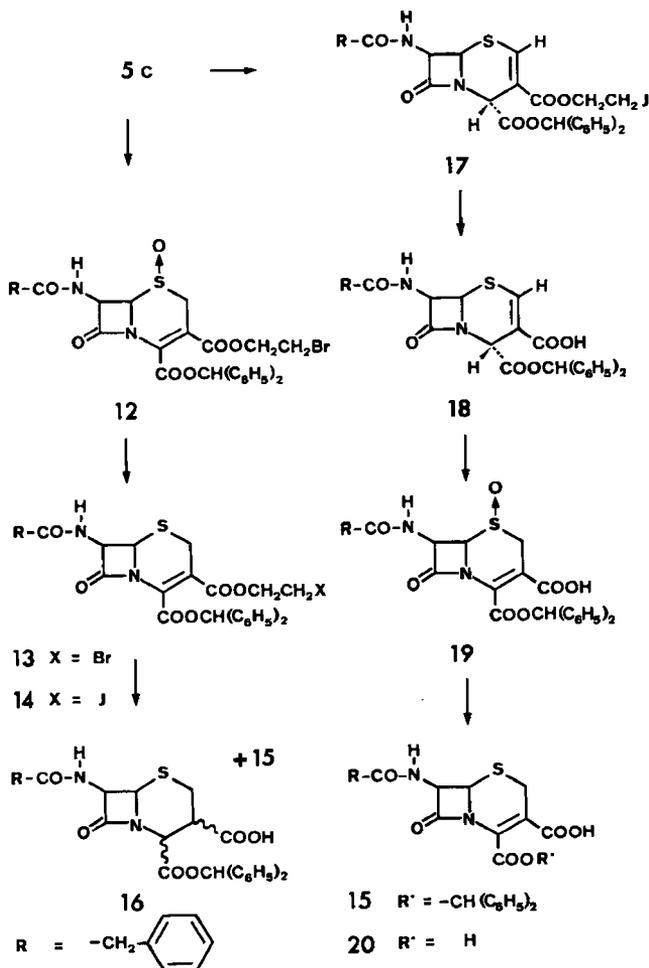
Schema 2



fluoressigsäure zur als Zwitter-Ion auftretenden Verbindung **9** (Smp. $\sim 187^\circ$, Zers.) gespalten. **9** liess sich problemlos zum *D*-Mandelsäurederivat **10d** (Smp. $178-179^\circ$) sowie zum Boc-geschützten *D*-Phenylglycinderivat **10b** (Smp. $> 220^\circ$, Zers.) umsetzen. Das angestrebte ungeschützte Derivat **10c** erhielten wir zwar auf übliche Weise durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure in guter Ausbeute als kristallines Trifluoressigsäure, konnten es aber wegen seiner geringen Stabilität nur schwierig in der zwitterionischen Form fassen. Die bei 7-Phenylglycylamino-cephem-Derivaten oberhalb des isoelektrischen Punktes ($pH > 5-6$) gelegentlich beobachtete intramolekulare Aminolyse des β -Lactamringes [9–11]⁴⁾, tritt bei **10c** bereits bei

4) Über die intramolekulare Aminolyse von Phenylglycyl-cephalosporinen berichteten wir an der '11th Intersc. Conf. on Antimic. Agents & Chemotherapy', Atlantic City, N. J., Oct. 19–22, 1971: Chemical Stability of β -Lactam Antibiotics Containing α -Phenylglycine Side-Chains (H. H. Peter *et al.*, Abstr. of Papers, p. 9).

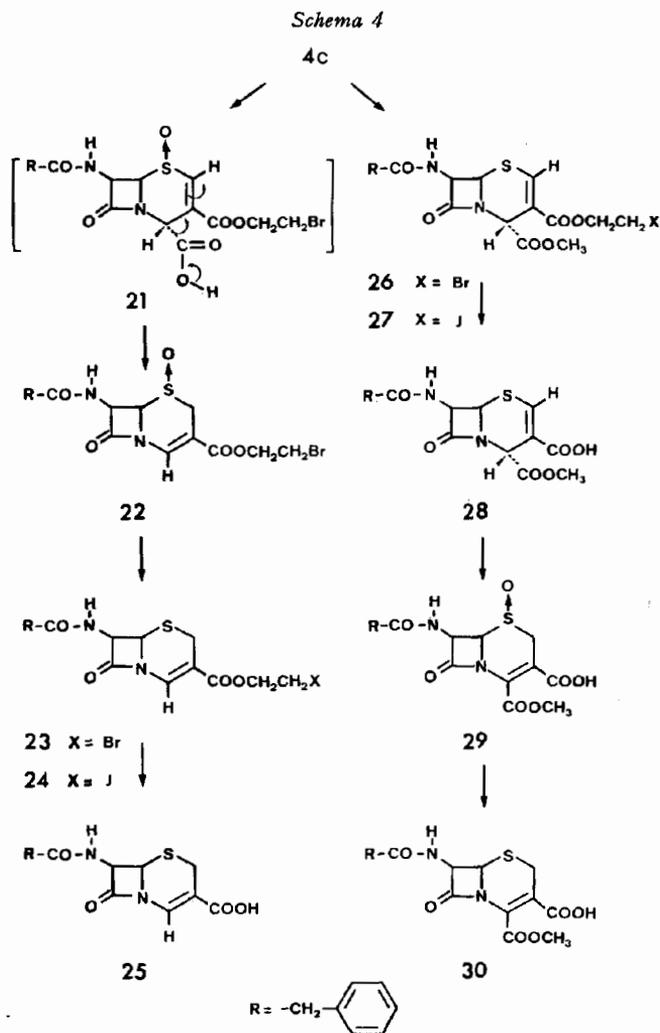
Schema 3



relativ tiefen pH-Werten in Erscheinung. Das dabei entstehende 1,4-Diketopiperazin-derivat **11** konnte in Mutterlaugen und bei Stabilitätsversuchen gut nachgewiesen werden.

Die der 3-Methoxycarbonyl-Verbindung **10a** zugrunde liegende Dicarbonsäure **20** liess sich wie folgt darstellen (Schema 3): Die 3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-Verbindung **5c** wurde über ihr Sulfoxid **12** (Smp. 214–215°) in die Δ^3 -Verbindung **13** (Smp. 191–192°) und anschliessend durch Behandlung mit Natriumjodid in Aceton in den entsprechenden Jodäthylester **14** (Smp. 190–192°) umgewandelt (Ausbeute bzgl. **5c**: 73%). Die reduktive Abspaltung der Jodäthyl-Schutzgruppe [12] unter milden Bedingungen mit Zinkstaub in essigsäurem Aceton ergab die gewünschte 3-Carboxy-Verbindung **15** (Smp. 175–176°) in 48% Ausbeute. Daneben entstand eine weitere kristalline Säure (Smp. 205–207°), der aufgrund spektroskopischer Daten die angegebene Cepham-Struktur **16** zukommen muss. Unter Vermeidung dieses Nebenproduktes, und damit in besserer Ausbeute, erhielt man **15** aus **5c**, sofern eine andere Reihenfolge der Reaktionsschritte gewählt wurde: 1) Überführung mit Natriumjodid (98%)

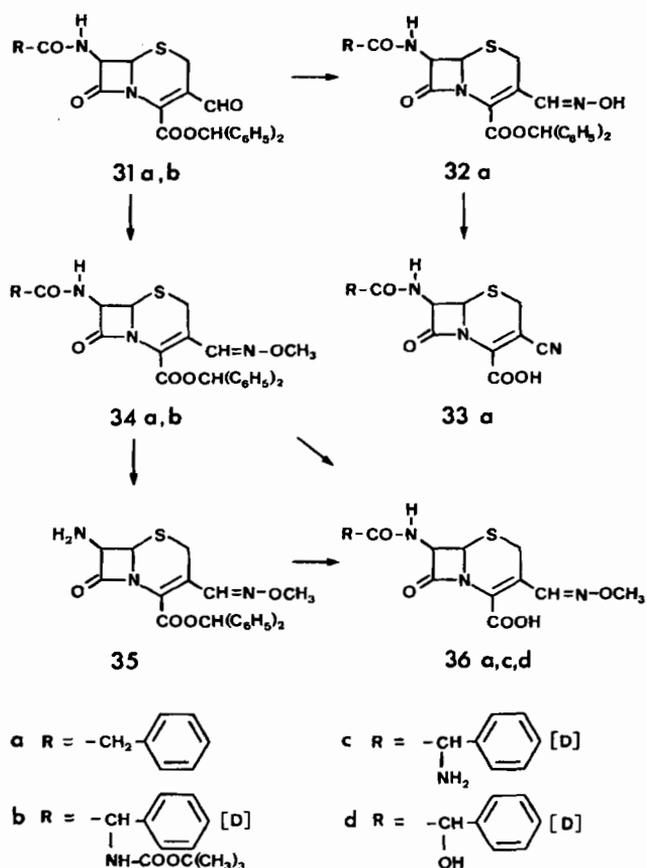
ins Jodid **17** (Smp. 143–144°); 2) Reduktion mit Zink (96%) zur 3-Carboxyverbindung **18** (Smp. 154–155°); 3) Oxydation mit 3-Chlorperbenzoesäure (95%) zum Δ^3 -Sulfoxid **19** (Smp. 161–163°); 4) Reduktion mit Zinn(II)-chlorid-dihydrat/Acetylchlorid [7] in Dimethylformamid (69%) zu **15**. Die für biologische Prüfungen interessierende 3-Cephem-3,4-dicarbonsäure **20** (Smp. 123–124°) erhielt man schliesslich aus **19** durch Abspaltung des Benzhydrylestere mit Trifluoressigsäure/Anisol (93%).



Die relativ gute Zugänglichkeit der 3-(2-Bromäthoxy)-carbonyl-4-carbonsäure **4c** gestattete ferner die Synthese der hinsichtlich Struktur und Wirkung besonders interessierenden Ceph-3-em-3-carbonsäure **25** und der zu **10a** isomeren 4-Methoxycarbonyl-ceph-3-em-3-carbonsäure **30** (Schema 4). **4c** lieferte bei der Oxydation mit 3-Chlorperbenzoesäure in Acetonitril/Methylenchlorid (unter Decarboxylierung des

intermediären **21**) das Sulfoxid **22** (Smp. 190–191°), das mit Phosphortrichlorid in Dimethylformamid wie üblich zum entsprechenden Sulfid **23** (Smp. 182–183°) reduziert wurde. (Ausbeute bzgl. **4c**: 58%). Dieses gab mit Natriumjodid annähernd quantitativ das entsprechende Jodid **24** (Smp. 181–183°), das sich mit Zinkstaub in essigsäurem Aceton gut zur gewünschten Säure **25** (Smp. 198–199°) reduzieren liess (82%). Mit Diazomethan erhielt man ferner aus **4c** den 4-Methylester **26** (Smp. 133 bis 134°), der analog, nach Überführung ins Jodid **27** (Smp. 127–128°), zur 4-Methoxy-carbonyl-3-carbonsäure **28** (Smp. > 180°, Zers.) reduziert wurde (Ausbeute bzgl. **4c**: 88%). **28** liess sich wiederum *via* Sulfoxid **29** zur gewünschten Δ^3 -Verbindung **30** (Smp. 138–141°) umwandeln.

Schema 5



Zur Darstellung weiterer Cephalosporinderivate mit elektronenanziehenden Gruppen in 3-Stellung benützten wir die 3-Formyl-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydryl-ester **31a** und **31b** [5] (Schema 5). Überraschenderweise liessen sich diese Aldehyde ohne Beeinträchtigung der reaktiven β -Lactamcarbonylgruppe in guter Ausbeute mit Hydroxylamin resp. Methoxyamin zum Hydroxyiminomethyl-Derivat **32a** (Smp. 158–160°) bzw. zu den Methoxyiminomethyl-Derivaten **34a** (Smp. 186–189°) und

34b (Smp. 206–211°) umsetzen⁵). **32a** lieferte mit Trifluoressigsäure/Anisol in ausgezeichneter Ausbeute die 3-Cyano-ceph-3-em-4-carbonsäure **33a** (Smp. 129–131°), die wiederum einen neuen Cephalosporin-Typus mit stark elektronenziehendem 3-Substituenten darstellt. Die gewünschten mikrobiologisch aktiven 3-Methoxyimino-methyl-ceph-3-em-4-carbonsäuren **36a** (Smp. 174–175°) resp. **36c** (Smp. 218–225°, Zers.) erhielt man wie üblich aus **34a** resp. **34b** durch Abspaltung der Benzhydrylgruppe mit Trifluoressigsäure/Anisol. – Zu biologischen Vergleichszwecken wurde schliesslich auch das D-Mandelsäurederivat **36d** (Smp. 130–135°) dargestellt. Dazu wurde das *p*-Toluolsulfonat von **35** (Smp. 165–168°, Zers.), das aus **34a** nach der üblichen PCl_5 -Spaltung gut zugänglich war, vorerst mit Trifluoressigsäure/Anisol zur freien 4-Carbonsäure gespalten und diese hierauf mit O-Carboxy-D-mandelsäureanhydrid umgesetzt (Ausbeute 42%).

Über die antimikrobiellen Eigenschaften der neuen Cephem-Derivate wird in anderem Zusammenhang ausführlicher berichtet werden. Immerhin kann festgehalten werden, dass durch die Einführung elektronenanziehender Substituenten in die 3-Stellung des Cephem-Gerüsts die antimikrobielle Aktivität gegen penicillinsensitive Keime potentiell verbessert wird. Dabei wird jedoch gleichzeitig die chemische Reaktivität der β -Lactamcarbonylgruppe gegenüber nucleophilen Agenzien erhöht, was in einer verminderten Stabilität der Verbindungen im physiologischen pH-Bereich (pH 7,4) zum Ausdruck kommt. Besonders deutlich zeigt sich dies bei den D-Phenylglycinderivaten **10c** und **36c**, deren (bei physiologischen pH-Werten) nicht protonierte Aminogruppe als intramolekulares Nucleophil fungiert. Die Cephem-3-carbonsäuren **25** und **30** zeigen nur geringe antimikrobielle Aktivitäten. Dies deutet darauf hin, dass für das Erreichen guter Aktivitäten bei Cephalosporinen eine freie Carboxylgruppe in Stellung 4 erforderlich ist (vgl. dazu [13]).

Wir danken Herrn Dr. K. Heusler, Ciba-Geigy AG, für sein Interesse an dieser Arbeit und für anregende Diskussionen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Für nähere Angaben bezüglich der experimentellen Methodik siehe [14]. Weitere Abkürzung: s. [1].

3-Methoxycarbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (4a). 0,753 g (1,93 mmol) Methanolsolvat von **1** [5] wurde in 50 ml Methanol suspendiert und mit 0,480 g Natriumcyanid und einem Tropfen Eisessig versetzt. Nach kurzem Rühren erhielt man eine klare gelbliche Lösung. Nach Zugabe von 3,5 g Mangandioxid rührte man während 3 Std. bei RT. weiter und arbeitete wie üblich auf Säure auf. Das Rohprodukt (0,67 g) wurde an 35 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert, wobei dünnschichtchromatographisch einheitliches **4a** mit Methylenchlorid und 15–20% Essigester eluiert wurde (0,61 g, 84%).

Die amorphe Säure **4a** wurde in Essigester gelöst und mit der äquimolaren Menge symm. Collidin versetzt. Bei Zugabe von wenig feuchtem Äther kristallisierte das *Collidinsalz* von **4a** als Hemihydrat aus. Zur Analyse gelangte eine aus Methanol/Essigester umkristallisierte und während 2 Tagen im HV. bei 55–60° getrocknete Probe, Smp. 143–146° (Zers.). Rf: 0,50 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,45 (Essigester/*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 42:21:21:6:10). $[\alpha]_D^{25} = + 387^\circ$ (Dioxan). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): Maximum bei 273 (17800), Minimum bei 240 (4200). – IR. (Nujol): 3,03 (NH), 5,70 und 5,91 (Lactam, Säure und Ester), 6,09 (Amid I), 6,56 (Amid II). – NMR. ($\text{DMSO}-d_6$): 2,20 (*s*/ $\text{CH}_3\text{—C}(4')$); 2,34 (*s*/ $\text{CH}_3\text{—C}(2')$) und $\text{CH}_3\text{—C}(6')$); 3,50

⁵) Die Methoxime **34a** und **34b** sind aufgrund spektroskopischer Daten einheitlich. Die Konfiguration der Methoxyiminomethyl-Gruppe ist nicht bekannt.

($s/\text{CH}_2\text{CO}$); 3,66 (s/COOCH_3); 5,07 ($d/J \sim 1/\text{H}-\text{C}(4)$); 5,10 ($d/J = 4/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,42 ($d \times d/J = 4$ und $8/\text{H}-\text{C}(7)$); 6,87 ($s/\text{H}-\text{C}(3')$ und $\text{H}-\text{C}(5')$); 7,24 ($s/\text{C}_6\text{H}_5$); 7,86 ($d/J \sim 1/\text{H}-\text{C}(2)$); 9,13 ($d/J = 8/\text{NHCO}$); 4,50 (br./HDO und COOH).

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}, 1/2\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 59,28	H 5,57	N 8,29	O 20,53	S 6,33%
(506,58)	Gef. ,, 59,21	,, 5,43	,, 8,20	,, 20,61	,, 6,56%

3-Methoxycarbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (5a). 3,90 g (10 mmol) **1** in 150 ml Methanol wurden analog zum obigen Beispiel mit 2,4 g Natriumcyanid und 0,1 ml Eisessig versetzt und mit 17,5 g Mangandioxid während 1 Std. bei RT. gerührt. Der saure Extrakt aus dieser Reaktion in 50 ml Essigester wurde bei RT. während 2 Std. mit überschüssigem Diphenyldiazomethan umgesetzt. Kurze Chromatographie des Eindampfrückstandes (Methylenchlorid und 5% Essigester) und Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan lieferte 4,27 g (79%) reines **5a**, Smp. 148–149°. Rf: 0,51 (Toluol/Essigester 2:1), 0,30 (Toluol/Aceton 9:1). $[\alpha]_{\text{D}} = +399^\circ$ (CHCl_3). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): Max. bei 275 (15050), Min. bei 241 (3350). - IR. (Nujol): 3,00 (NH), 5,60 (Lactam), 5,74 (Benzhydrylester), 5,78 (Methylester), 6,05 (Amid I), 6,28 (C=C), 6,56 (Amid II). - NMR. (CDCl_3): 3,59 und 3,60 (2 $s/\text{CH}_2\text{CO}$ und COOCH_3); 4,95 ($d/J = 4/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,44 ($d \times d/J = 4$ und $8/\text{H}-\text{C}(7)$); 5,44 ($d/J = 1,5/\text{H}-\text{C}(4)$); 6,59 ($d/J = 8/\text{NHCO}$); 6,84 [$s/\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$]; 7,26 und 7,28 (2 $s/3 \text{ C}_6\text{H}_5$); 7,61 ($d/J = 1,5/\text{H}-\text{C}(2)$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 66,41	H 4,83	N 5,16	O 17,69	S 5,91%
(542,61)	Gef. ,, 66,27	,, 4,96	,, 5,18	,, 17,68	,, 6,07%

3-(2,2,2-Trichloräthoxy)carbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (5b). 1,95 g (5,0 mmol) Methanol-solvat von **1** löste man in 10 ml 2,2,2-Trichloräthanol und 30 ml abs. Dimethylsulfoxid auf und entfernte das Methanol i. V. Unter Ausschluss von Feuchtigkeit gab man 1,2 g feingepulvertes Natriumcyanid, 0,1 ml Eisessig und 8,75 g Mangandioxid zu und rührte bei RT. während 3 Std. Die übliche Aufarbeitung auf Säure und Umsetzung des Rohprodukts (**4b** + **1**) mit 1,4 Mol-Äqu. Diphenyldiazomethan in Dioxan/Methanol 4:1 über Nacht bei 0–4° ergab ein Gemisch aus **5b** und dem Benzhydrylester des Ausgangsmaterials **1**, welches an 110 g Kieselgel aufgetrennt wurde. **5b** wurde mit Methylenchlorid und 1,5% Methylacetat eluiert (1,19 g; 36%) und aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert; Smp. 133–134°. Rf: 0,46 (Toluol/Aceton 9:1), 0,51 (Toluol/Essigester 4:1). $[\alpha]_{\text{D}} = +321^\circ$ (CHCl_3). - UV. (CH_2Cl_2): Max. bei 279 (16000), Min. bei 243 (2970). - IR. (CH_2Cl_2): 2,93 (NH), 5,60 (Lactam), 5,74 (Benzhydrylester), 5,82 (Trichloräthylester), 5,93 (Amid I), 6,32 (C=C), 6,68 (Amid II). - NMR. (CDCl_3): 3,58 ($s/\text{CH}_2\text{CO}$); 4,56 und 4,69 ($AB/J = 12/\text{CH}_2\text{CCl}_3$); 4,92 ($d/J = 4/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,39 ($d \times d/J = 4$ und $8/\text{H}-\text{C}(7)$); 5,47 ($d/J = 1,5/\text{H}-\text{C}(4)$); 6,41 ($d/J = 8/\text{NHCO}$); 6,82 [$s/\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$]; 7,26 ($s/3 \text{ C}_6\text{H}_5$); 7,79 ($d/J = 1,5/\text{H}-\text{C}(2)$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 56,42	H 3,82	N 4,24	S 4,86%
(660,07)	Gef. ,, 56,37	,, 4,07	,, 4,10	,, 4,99%

Mit Methylenchlorid und 2–3% Methylacetat wurde 0,77 g (30%) *3-Formyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester* eluiert und aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert; Smp. 175–176° (Zers.) (vgl. [5]).

3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure (4c). Eine Lösung von 23,4 g (60,3 mmol) Methanol-solvat von **1** in 300 ml abs. Dimethylsulfoxid wurde mit 150 ml 2-Bromäthanol verdünnt und mehrmals in Gegenwart von abs. Toluol bei RT. im Wasserstrahlvakuum konzentriert. Die methanolfreie Lösung von **1** wurde unter Kühlung mit 14,7 g Natriumcyanid und 6 ml Eisessig versetzt. In mehreren Portionen gab man total 210 g Mangandioxid zu und rührte während insgesamt 17 Std. bei RT. Die braun gefärbte Lösung wurde wie üblich auf Säure aufgearbeitet. Das im HV. bei 40–45° getrocknete Rohprodukt wurde an 650 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert. **4c** wurde mit Methylenchlorid/Methylacetat 4:1 und 3:1 eluiert. Der gelbbraun gefärbte Schaum wurde in Aceton mit wenig Aktivkohle entfärbt und aus Aceton/Essigester/Cyclohexan kristallisiert: farblose Nadeln, 13,9 g (50%), Smp. 187,5–189° (Zers.). Rf: 0,66 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,37 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,75 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11). $[\alpha]_{\text{D}} = +426^\circ$ (Dioxan). - UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): Max. bei 275 (15250), Min. bei 239 (3400). - IR. (Nujol): 3,03 (NH), 5,63 (Lactam), 5,70 und 5,76 (Ester), 5,82 (COOH), 6,01 (Amid I), 6,36 (C=C), 6,53 (Amid II). - NMR. (Aceton- d_6): 3,63

($s/\text{CH}_2\text{CO}$); 3,65 ($t/J = 5,5-6/\text{CH}_2\text{Br}$); 4,47 ($t/J = 5,5-6/\text{CH}_2\text{O}$); 5,22 ($d/J = 3,5-4/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,28 ($d/J \text{ ca. } 0,5/\text{H}-\text{C}(4)$); 5,58 ($d \times d/J = 3,5-4$ und $7,5-8/\text{H}-\text{C}(7)$); 7,28 ($m/\text{C}_6\text{H}_5$); 7,87 ($s/\text{H}-\text{C}(2)$); 8,14 ($d/J = 7,5-8/\text{NHCO}$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 46,07	H 3,65	Br 17,03	N 5,97	O 20,45	S 6,83%
(469,31)	Gef. ,, 46,12	,, 3,75	,, 16,72	,, 6,07	,, 20,51	,, 6,98%

3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-7- β -phenylacetamido-ceph-2-em-4- α -carbonsäure-benzhydrylester (5c). 9,03 g (19,25 mmol) **4c** wurden in 150 ml Dioxan/Methanol (4:1) gelöst und bei 0–4° mit 5,6 g (1,5 Mol-Äqu.) rohem Diphenyldiazomethan umgesetzt. Nach 17 Std. dampfte man in Gegenwart von einigen Tropfen Eisessig i. V. ein und kristallisierte den Rückstand aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan (11,585 g; 91%). Das so erhaltene kristalline **5c** enthielt laut NMR.-Spektrum 1/3 Mol. Cyclohexan, welches durch Trocknen im HV. bei 60° über Paraffin nicht entfernt werden konnte; Smp. 135–135,5°. Rf: 0,60 (Toluol/Aceton 4:1), 0,29 (Toluol/Essigester 4:1). $[\alpha]_{\text{D}} = +332^\circ$ (Dioxan). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): Max. bei 277 (15650), Min. bei 241 (3240). – IR. (CH_2Cl_2): 2,95 (NH), 5,61 (Lactam), 5,75 (Benzhydrylester), 5,87 (Bromäthylester), 5,93 (Amid I), 6,32 (C=C), 6,70 (Amid II). – NMR. (CDCl_3): 3,22 ($t/J = 6/\text{CH}_2\text{Br}$); 3,57 ($s/\text{CH}_2\text{CO}$); 4,25 (t , mit zusätzlicher Kopplung von $J \sim 1,5-2/J = 6/\text{CH}_2\text{O}$); 4,92 ($d/J = 4/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,41 ($d/J = 1,5-2/\text{H}-\text{C}(4)$); 5,42 ($d \times d/J = 4$ und $8/\text{H}-\text{C}(7)$); 6,27 ($d/J = 8/\text{NHCO}$); 6,81 [$s/\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$]; 7,26 ($s/3 \text{ C}_6\text{H}_5$); 7,67 ($d/J = 1,5-2/\text{H}-\text{C}(2)$); ferner: 1,40 ($s/\text{C}_6\text{H}_{12}$).

$\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_6, \frac{1}{3}\text{C}_6\text{H}_{12}$	Ber. C 59,68	H 4,71	Br 12,04	N 4,19	O 14,56	S 5,05%
(663,58)	Gef. ,, 59,81	,, 4,79	,, 11,63	,, 4,23	,, 14,47	,, 4,84%

3-Methoxycarbonyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1- β -oxid⁶⁾ (6a). 7,70 g (14,2 mmol) **5a** in 300 ml Methylenchlorid wurden mit 2,93 g (17,0 mmol) gereinigter 3-Chlorperbenzoesäure umgesetzt und nach 90 Min. bei RT. wie üblich aufgearbeitet. Die Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther lieferte 6,743 g (85%), Smp. 213–216° (Zers.). Rf: 0,34 (Toluol/Essigester 1:1), 0,73 (Methylenchlorid/Aceton 6:1). $[\alpha]_{\text{D}} = +17^\circ$ (Dioxan). – UV. (CH_2Cl_2): Max. bei 284–285 (11280), Min. bei 242 (3700). – IR. (Nujol): 3,03 (NH), 5,57 (Lactam), 5,77 und 5,83 (Methyl- und Benzhydryl-ester), 6,05 (Amid I), 6,19 (C=C), 6,53 (Amid II), 9,61 (Sulfoxid). – NMR. ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-d_6$): 3,25 (s/COOCH_3); 3,35 (zusätzliche Kopplung von $J \sim 1$) und 4,16 ($A/B/J = 18/\text{CH}_2\text{SO}$); 3,56 und 3,66 ($A/B/J = 14/\text{CH}_2\text{CO}$); 4,83 ($d/J = 5$, ein Signal mit zusätzlicher Kopplung von $J \sim 1/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,92 ($d \times d/J = 5$ und $8,5/\text{H}-\text{C}(7)$); 7,00 ($s/\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,26 und 7,30 (2 $s/3 \text{ C}_6\text{H}_5$); 8,34 ($d/J = 8,5/\text{NHCO}$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$	Ber. C 64,51	H 4,69	N 5,01	O 20,05	S 5,74%
(558,61)	Gef. ,, 64,36	,, 4,77	,, 4,92	,, 19,88	,, 5,87%

3-Methoxycarbonyl-7- β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (7a). Eine Lösung von 0,560 g (1,0 mmol) **6a** in 10 ml abs. Dimethylformamid wurde während 20 Min. bei –20 bis –25° mit 0,7 ml (1,1 g; 8,0 mmol) Phosphortrichlorid umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung und Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan erhielt man 0,504 g (93%) farblose Nadeln von **7a**, Smp. 188–190° (Zers.). Rf: 0,58 (Toluol/Essigester 2:1), 0,37 (Toluol/Aceton 9:1). $[\alpha]_{\text{D}} = -56^\circ$ (CHCl_3). – UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): Max. bei 282 (9980), Min. bei 239 (3720). – IR. (CH_2Cl_2): 2,94 (NH), 5,58 (Lactam), 5,75 und 5,84 (Methyl- und Benzhydryl-ester), 5,93 (Amid I), 6,18 (C=C), 6,69 (Amid II). – NMR. (CDCl_3): 3,22 (s/COOCH_3); 3,34 und 3,82 ($A/B/J = 18,5/\text{CH}_2\text{S}$); 3,57 ($s/\text{CH}_2\text{CO}$); 4,90 ($d/J = 5,5/\text{H}-\text{C}(6)$); 5,82 ($d \times d/J = 5,5$ und $9/\text{H}-\text{C}(7)$); 6,35 ($d/J = 9/\text{NHCO}$); 7,02 ($s/\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,29 ($s/3 \text{ C}_6\text{H}_5$).

$\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$	Ber. C 66,41	H 4,83	N 5,16	O 17,69	S 5,91%
(542,61)	Gef. ,, 66,31	,, 4,93	,, 5,06	,, 17,87	,, 6,15%

3-Methoxycarbonyl-7- β -amino-ceph-3-em-4-carbonsäure (9). 9,30 g (17,15 mmol) **7a** in 400 ml abs. Methylenchlorid wurden durch Einwirkung von 16,5 ml (0,206 mol) abs. Pyridin und 135,3 ml einer 8proz. Lösung von Phosphorpentachlorid (52 mmol) in Methylenchlorid während 30 Min. bei –10° und 30 Min. bei –5° ins Imidochlorid umgewandelt. Unter intensiver Kühlung versetzte man mit 115 ml abs. Methanol und rührte 1 Std. bei –10° und 1 Std. bei RT. Hierauf versetzte man unter gutem Rühren mit 49 ml 0,5 M wässriger Kaliumdihydrogenphosphat-Lösung, wobei ein pH von 2,0 resultierte. Durch übliche Extraktion der wässrigen Phase mit Methylenchlorid

⁶⁾ Die angegebene β -Konfiguration des Sulfoxids beruht auf Analogie [15].

isolierte man *Verbindung 8* als gelbliches Öl. Dieses wurde unter Kühlung im Eisbad mit 23 ml Anisol und 23 ml abs. Trifluoressigsäure versetzt. Nach 10 Min. Stehenlassen bei RT. dampfte man mehrmals in Gegenwart von abs. Toluol zur Trockene ein. Der Rückstand wurde in Methanol, Methylenchlorid und Wasser aufgenommen und tropfenweise mit Triäthylamin versetzt, bis ein pH von 3,5 erreicht war. Die hellgelbe Suspension wurde während 30 Min. im Kühlschrank aufbewahrt und filtriert. Der Niederschlag wurde mit kalter Methanol/Äther-Mischung (ca. 1:1) und mit Äther gewaschen und im HV. getrocknet (4,13 g; 90,5%, berechnet mit 1/4 Mol. Methanol). Smp.: Zers. unter Braunfärbung ab 187°. Rf: 0,055 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23), 0,03 (Essigester/*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 42:21:21:6:10). $[\alpha]_D = -34^\circ$ (0,1N NaHCO₃). – UV. (0,1N HCl): Max. bei 281 (10900); Min. bei 223 (2780). – UV. (0,1N NaHCO₃): Max. bei 283 (12100), Min. bei 232 (3100). – IR. (Nujol): 3,22, 3,88 (ionis. Aminosäure), 5,54 (Lactam), 5,88 (Ester), 6,19 (C=C), 6,46 (COO⁻). – NMR. (DMSO-d₆ + DCl): 3,78 und 4,08 (*A*/*B*/*J* = 18,5/CH₂S); 3,82 (*s*/COOCH₃); 5,35 und 5,46 (*A*/*B*/*J* = 5,5/H–C(6) und H–C(7)). (Enthält ca. 1/4 Mol. CH₃OH: 3,73/*s*).

C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₅ S, 1/4 CH ₃ OH	Ber. C 41,73	H 4,16	N 10,52	O 31,55	S 12,04%
(266,26)	Gef. „ 41,73	„ 3,89	„ 10,38	„ 31,74	„ 12,08%

3-Methoxycarbonyl-7β-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (8). – a) Als *Toluolsulfonat*. Das in einem analog wie im vorangehenden Beispiel aus 0,88 g (1,63 mmol) erhaltene Produkt (1,56 g) wurde in wenig Methylenchlorid aufgelöst und mit einer Lösung der äquimolaren Menge *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat in wenig Aceton versetzt. Man verdünnte mit Äther und gab in der Wärme bis zur beginnenden Trübung Cyclohexan zu, worauf sich ein feines farbloses Kristallisat abschied (0,777 g; 80%), Smp. 160,5–162° (Zers.).

b) *Freie Base*: Durch Verteilung des oben erhaltenen *p*-Toluolsulfonats zwischen Methylenchlorid und 0,5M wässriger Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung und übliches Aufarbeiten der organischen Phase resultierte reines **8**, welches aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisierte, Smp. 164–166° (Zers.). Rf: 0,23 (Toluol/Aceton 4:1), 0,36 (Toluol/Aceton 2:1). $[\alpha]_D = -64^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 286 (9250), Min. bei 237 (3100). – IR. (CH₂Cl₂): 2,93 (NH₂), 5,59 (Lactam), 5,75 und 5,84 (Methyl- und Benzhydryl-ester), 6,18 (C=C). – NMR. (CDCl₃): 1,74 (*s*/NH₂); 3,21 (*s*/COOCH₃); 3,40 und 3,90 (*A*/*B*/*J* = 18/CH₂S); 4,72 und 4,92 (2 *d*/*J* = 5/H–C(6) und H–C(7)); 7,05 (*s*/CH(C₆H₅)₂); 7,31 (*s*/2 C₆H₅). – MS. (hochauflösend): *M* = 424, 475 (*A* = 0,2⁹⁰/₀₀ Masseneinheiten).

C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₅ S (424,48)	Ber. C 62,25	H 4,75	N 6,60%	Gef. C 61,83	H 4,90	N 6,63%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

3-Methoxycarbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (10a). 9,60 g (17,7 mmol) **7a** wurden unter Kühlung mit dem Eisbad in 50 ml Anisol und 130 ml abs. Trifluoressigsäure aufgelöst und nach 10 Min. bei RT. unter mehrmaliger Zugabe von abs. Toluol zur Trockene eingedampft. Das teilweise kristalline Rohprodukt wurde mit viel Äther digeriert, abfiltriert, mit frischem Äther gründlich nachgewaschen und im HV. bei 35° getrocknet (6,42 g; 96,5%). Smp. 191–193° (Zers.). Rf: 0,27 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,33 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11), 0,55 (*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30). $[\alpha]_D = +28^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 284 (11370), Min. bei 234 (3740). – IR. (Nujol): 3,03 (NH), 3,17 (geb.OH), 5,56 (Lactam), 5,81 (COOH und Ester), 5,98 (Amid I), 6,18 (C=C), 6,51 (Amid II). – NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 3,44 und 3,85 (*A*/*B*/*J* = 18/CH₂S); 3,59 (*s*/CH₂CO); 3,73 (*s*/COOCH₃); 4,99 (*d*/*J* = 5/H–C(6)); 5,81 (*d* × *d*/*J* = 5 und 8,5/II–C(7)); 7,26 (*s*/C₆H₅ und COOII), 8,51 (*d*/*J* = 8,5/NHCO). – *p*K_{MCS}: 4,17 (Äqn.-Gew. 385).

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	Ber. C 54,25	H 4,28	N 7,44	O 25,50	S 8,52%
(376,39)	Gef. „ 54,38	„ 4,30	„ 7,52	„ 25,67	„ 8,70%

3-Methoxycarbonyl-7β-(N'-t-butoxycarbonyl-D-α-phenylglycinamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (10b). Eine Lösung von 0,980 g (3,9 mmol) *D-α*-(*t*-Butoxycarbonylamino)-phenylessigsäure und 0,55 ml (3,9 mmol) Triäthylamin in 15 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei –10 bis –15° mit 0,51 ml (3,9 mmol) Chloramcisensäure-isobutylester und während 20 Min. bei –10° gerührt. Inzwischen wurde durch gutes Rühren eines Gemisches von 0,775 g (3,0 mmol) **9** und 0,5 ml (3,54 mmol) Triäthylamin in 40 ml abs. Tetrahydrofuran eine feine Suspension hergestellt, welche so zur Lösung des oben hergestellten gemischten Anhydrids gegeben wurde, dass die Innentemperatur nicht über 0° anstieg. Die hellgelbe Suspension wurde 1 Std. im Eisbad gerührt,

mit 30 ml abs. Acetonitril versetzt und während 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. weitergerührt. Durch Filtration wurde 0,256 g unreactiertes **9** abgetrennt. Das Filtrat wurde wie üblich auf Säure aufgearbeitet (1,6 g) und an der 50fachen Menge gereinigtem Kieselgel chromatographiert. Reines **10b** wurde mit Methylchlorid und 15–30% Methylacetat eluiert (0,826 g; 84,5%, bezogen auf umgesetztes **9**) und aus feuchtem Methylacetat/Cyclohexan kristallisiert; Smp.: Zers. ab 220°, nach Sintern ab 140°. Rf: 0,26 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,6 (*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30). $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$ (Dioxan). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 282 (10700), Min. bei 238 (4000). - IR. (Nujol): 2,98, 3,05 (2 NH), *sh* bei 2,85, 3,83, 4,25 (COOH), 5,56 (Lactam), *sh* bei 5,78, 5,84 (COOH und Ester), 5,91 und 6,02 (Urethan und Amid I), 6,18 (C=C), 6,54 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 1,42 [s/C(CH₃)₃]; 3,35 und 3,73 (A/B/J = 18/CH₂S); 3,73 (s/COOCH₃); 4,96 (d/J = 5/H-C(6)); 5,45 [d/J = 7,5–8 (CH(NH))]; 5,79 (d × d/J = 5 und 8/H-C(7)), 6,09 [d, br./J = 7,5–8/CH(NH)]; 6,81 (br./NHCO und COOH); 7,28–7,50 (br./C₆H₅).

C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₆ S, $\frac{2}{3}$ H ₂ O	Ber. C 52,48	H 5,27	N 8,35	O 27,54	S 6,37%
(508,52)	Gef. ,, 51,99	,, 5,36	,, 8,4	,, 27,68	,, 6,41%

3-Methoxycarbonyl-7 β -(*D*- α -phenylglycinamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (**10c**). - a) als Trifluoracetat: 0,574 g (1,165 mmol) **10b** wurde in 10 ml Anisol und 8,3 ml Trifluoressigsäure gelöst, während 10 Min. bei RT. aufbewahrt und in Gegenwart von abs. Toluol im HV. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde mit viel Äther digeriert. Das farblose Kristallinat wurde abfiltriert, mehrmals mit Äther gewaschen und im HV. bei 30° getrocknet. Das so erhaltene Material (0,486 g, 83%) enthält gemäss der Elementaranalyse ca. 0,5 Mol. Trifluoressigsäure und 0,5 Mol. Wasser; Smp.: Zers. ab 170°. Rf: einheitliche Substanzflecke bei 0,22 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21) und 0,48 (*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 284 (11200), Min. bei 241 (4000); UV. (H₂O): Max. bei 282 (12200), Min. bei 239 (3800). - IR. (Nujol): *sh* bei 2,85, 3,13, *sh* bei 3,67 und 3,80 (NH, NH₃⁺ und OH), 5,58 (Lactam), *sh* bei 5,85, 5,90 (COOCH₃ und Amid I), 6,19 und 6,46 (C=C, COO⁻, NH₃⁺), 6,52 (Amid II). - NMR. (CD₃OD): 3,41 und 3,70 (A/B/J = 18/CH₂S); 3,68 (s/COOCH₃); 4,89 (s/HDO); 5,04 (d/J = 5/H-C(6)); 5,11 [s/CH(NH₃)⁺]; 5,81 (d/J = 5/H-C(7)); 7,47 (s/C₆H₅).

C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₆ S, $\frac{1}{2}$ H ₂ O, $\frac{1}{2}$ CF ₃ COOH	Ber. C 47,26	H 4,08	F 6,23	N 9,19	S 7,01%
(457,42)	Gef. ,, 47,52	,, 4,33	,, 5,02	,, 9,05	,, 6,85%

b) Zwitterionische Form: 0,466 g (0,92 mmol) der oben erhaltenen Verbindung wurde in 12 ml dest. Wasser suspendiert und mit 3,9 ml 25proz. Lösung von Amberlite LA-1 in der Acetatform in Methylisobutylketon versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei RT. wurde die wässrige Phase abgetrennt und 2mal mit Essigester nachextrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit wenig Wasser gewaschen und verworfen. Die wässrigen Auszüge wurden vereinigt und i. V. eingedampft. Der schwach gelbliche kristalline Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, die Lösung filtriert, mit der gleichen Menge Äthanol verdünnt und bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt. Die farblosen Kristalle von **10c** wurden nach 1 Std. Aufbewahren im Kühlschrank abfiltriert, mit Alkohol und Äther gewaschen und im HV. getrocknet (0,179 g). Aus den Mutterlaugen (0,186 g) konnten auf analoge Weise weitere 36 mg einer zweiten Kristallfraktion isoliert werden (Ausbeute: total 0,215 g; 57%). Zers. oberhalb 180°. Rf: 0,15 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23), 0,39 (2-Propanol/Ameisensäure/Wasser 77:4:19), 0,53 (*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30). $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$ (0,5N NaHCO₃). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 284 (11700), Min. bei 239 (4180). - IR. (Nujol): 2,85, 3,20, 3,68, 3,83 (ions. Aminosäure), *sh* bei 2,98 (NH), 5,61 (Lactam), 5,94 (Ester und Amid I), 6,27 (COO⁻), 6,56 (Amid II).

C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₆ S, H ₂ O	Ber. C 49,87	H 4,68	N 10,26	S 7,83%
(409,42)	Gef. ,, 50,16	,, 4,60	,, 9,88	,, 7,93%

Für die Aufnahme des NMR.-Spektrums wurde eine Probe von 43 mg in 0,4 ml DMSO-d₆ unter leichtem Erwärmen gelöst. Das von dieser Lösung erhaltene Spektrum ist nur mit der Struktur des Diketopiperazin-Derivats **11** vereinbar⁷⁾: 3,25 und 3,57 (A/B/J = 17/CH₂S); 3,53 (s/COOCH₃); 4,10 (*m*/Protonen, welche sich von H-C(6) und H-C(7) der Verbindung **10c** ab-

7) Bctr. NMR.-Spektr. von Diketopiperazinen siehe [16]; vgl. auch mit dem NMR.-Spektrum eines strukturell verwandten Abbauproduktes aus *D*-2-[(1,4-Cyclohexadienyl)-glycyl]-3-methyl-ceph-3-em-4-carbonsäure [11].

leiten); 4,45 (br./COOH und HDO); 5,03 [$d/J = 3,5/CH(NH)$ des D-Phenylglycylrestes]; 7,29–7,66 ($m/C_6H_5 + NH$); 8,23 ($d/J = 3/NHCO$); 8,84 ($d/J = 3,5/NHCO$ des D-Phenylglycinrestes). Durch Zusatz von D_2O wurde das Spektrum stark vereinfacht: 3,26 und 3,57 ($AB/J = 17/CH_2S$), 3,54 ($s/COOCH_3$); die Protonen, welche sich aus H–C(6) und H–C(7) von **10c** ableiten, bilden ein scharfes *AB*-Spektrum: 4,09 und 4,16 ($J = 7$); 5,04 [$s/CH(ND)$]; 7,30–7,52 (m/C_6H_5). Das NH-Signal bei ca. 7,60 und die beiden Diketopiperazin-NH bei 8,26 und 8,86 sind weitgehend ausgetauscht.

Das gleiche Abbauprodukt konnte in den Mutterlaugen der Kristallisation von **10c** und in den Proben aus den Stabilitätsprüfungen nachgewiesen werden.

3-Methoxycarbonyl-7β-(D-α-hydroxyphenylacetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (10d). 1,033 g (4,0 mmol) **9** wurden in 20 ml Aceton, 8 ml Wasser und 12 ml 0,5M wässriger Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung unter gutem Rühren in Lösung gebracht. Das pH wurde durch Zugabe von wenig 0,5M K_2HPO_4 -Lösung auf 7,5 eingestellt. Nach Abkühlen im Eis-NaCl-Bad auf 0° wurden 1,425 g (8 mmol) O-Carboxy-D-mandelsäure-anhydrid unter intensivem Rühren zugegeben. Das pH wurde durch Zugabe von 0,5M K_2HPO_4 -Lösung auf 7,5 gehalten. Nach 30 Min. bei 0° wurde das Aceton bei reduziertem Druck entfernt, mit Essigester versetzt und auf Säure aufgearbeitet. Der saure Extrakt (2,172 g) wurde an 60 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert (Methylenchlorid und 20–25% Methyletacetat). Das dünnschichtchromatographisch reine **10d** (1,461 g; 93%) wurde aus Methyletacetat/Äther/Cyclohexan kristallisiert und im HV. während 24 Std. bei 45° getrocknet (1,33 g); Smp. 178–179°. Rf: 0,30 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,53 (*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30). [α]_D = –54° (Dioxan). – UV. (C_2H_5OH): Max. bei 284 (11240), Min. bei 234 (4290). – IR. (Nujol): 2,87 (OH), 3,06 (NH), 5,65 (Lactam), 5,71 und 5,76 (Ester und COOH), 6,04 (Amid I), 6,18 (C=C), 6,51 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3 + DMSO-d_6$): 3,50 und 3,77 ($AB/J = 17,5/CH_2S$); 3,68 ($s/COOCH_3$); 5,08 ($s/CH-OH$); 5,11 ($d/J = 5/H-C(6)$); 5,76 ($d \times d/J = 5$ und $9/H-C(7)$); 6,05 (*s*, br./OH); 7,22–7,37 und 7,39–7,52 (m/C_6H_5); 8,71 ($d/J = 9/NHCO$). – pK_{MCS}^* : 4,19 (Äqu.-Gew. 397).

$C_{17}H_{16}N_2O_7S$	Ber. C 52,04	H 4,11	N 7,14	O 28,54	S 8,17%
(392,38)	Gef. „ 51,88	„ 4,13	„ 6,94	„ 28,52	„ 8,39%

3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1β-oxid⁶ (12). 11,83 g (17,85 mmol) **5c** ($1/3$ Mol-Äqu. Cyclohexan enthaltend) in 250 ml abs. Methylenchlorid wurden mit 3,92 g (19,3 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure während 1 Std. bei RT. umgesetzt. Die übliche Aufarbeitung und Kristallisation des schwerlöslichen Rückstands aus Tetrahydrofuran/Aceton/Äther ergab 9,64 g (83%) voluminöses Kristallinat von **12**. (Die Mutterlaugen enthielten ein Gemisch von **12** und dem entsprechenden *1α-Sulfoxid*, welches an Kieselgel bei Eluierung mit Methylenchlorid und 5% bzw. 20% Methyletacetat in die Komponenten aufgetrennt wurde.) Smp. 214–215° (Zers.); [α]_D = +5° (Dioxan). – UV. (CH_2Cl_2): Max. bei 286 (11330), Min. bei 242 (3500). – IR. (Nujol): 3,05 (NH), 5,58 (Lactam), 5,81 (2 Estergruppen), 6,04 (Amid I), 6,13 (C=C), 6,57 (Amid II), 9,68 (S=O).

$C_{31}H_{27}BrN_2O_7S$	Ber. C 57,15	H 4,18	N 4,30	O 17,19	S 4,92	Br 12,26%
(651,53)	Gef. „ 56,95	„ 4,26	„ 4,11	„ 17,25	„ 4,74	„ 12,19%

3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (13). Eine Lösung von 9,54 g (14,6 mmol) **12** in 150 ml entgastem Dimethylformamid wurde unter Ausschluß von Feuchtigkeit bei –30° langsam mit 10,3 ml (118 mmol) Phosphortrichlorid versetzt. Nach 20 Min. bei –20 bis –25° verdünnte man mit 500 ml Methylenchlorid und goss unter Rühren zu 450 ml 0,5M wässriger K_2HPO_4 -Lösung. Durch Extraktion mit Methylenchlorid und kurze Chromatographie an 240 g Kieselgel (Methylenchlorid und 5–7% Essigester) erhielt man reines **13**, welches aus Methylenchlorid/Äther kristallisierte (8,35 g; 89,5%), Smp. 191–192° (Zers.). Rf: 0,66 (Toluol/Aceton 4:1), 0,39 (Toluol/Essigester 4:1). [α]_D = –20° (Dioxan). – UV. (C_2H_5OH): Max. bei 283 (10340), Min. bei 239 (3820). – IR. (CH_2Cl_2): 2,95 (NH), 5,58 (Lactam), 5,76 (Ester), 5,84 (Ester), 5,93 (Amid I), 6,19 (C=C), 6,69 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 3,01 (m/CH_2Br); 3,39 und 3,82 ($AB/J = 18/CH_2S$); 3,59 (s/CH_2CO); 4,00 (m/CH_2O); 4,93 ($d/J = 5/H-C(6)$); 5,85 ($d \times d/J = 5$ und $9/H-C(7)$); 6,22 ($d/J = 9/NHCO$); 7,00 [$s/CH(C_6H_5)_2$]; 7,29 und 7,33 (2 $s/3 C_6H_5$).

$C_{31}H_{27}BrN_2O_6S$	Ber. C 58,59	H 4,28	N 4,41	O 15,10	S 5,04	Br 12,57%
(635,53)	Gef. „ 58,81	„ 4,30	„ 4,53	„ 15,19	„ 5,21	„ 12,28%

3-(2-Jodäthoxy)carbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**14**). 8,23 g (12,95 mmol) **13** in 400 ml gereinigtem Aceton wurden mit 72 ml einer 20proz. Lösung von Natriumjodid in Aceton (8 Mol-Äqu.) versetzt und über Nacht unter Stickstoff auf 35° erwärmt. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan lieferte 8,67 g (98%) lange verfilzte Nadeln von **14**, Smp. 190–192° (Zers.). Rf: 0,67 (Toluol/Aceton 4:1), 0,43 (Toluol/Essigester 4:1). $[\alpha]_D = -62^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 284 (10900), Min. bei 239 (4130). – IR. (CH₂Cl₂): 2,94 (NH), 5,57 (Lactam), 5,74 und 5,83 (2 Estergruppen), 5,91 (Amid I), 6,17 (C=C), 6,67 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 2,77 (m/CH₂J); 3,39 und 3,83 (AB/J = 18/CH₂S); 3,59 (s/CH₂CO); 3,91 (m/OCH₂); 4,95 (d/J = 5/H–C(6)), 5,86 (d × d/J = 5 und 9/H–C(7)); 6,18 (d/J = 9/NHCO); 7,00 [s/CH (C₆H₅)₂]; 7,29 und 7,34 (2 s/3 C₆H₅).

C ₃₁ H ₂₇ JN ₂ O ₆ S	Ber. C 54,55	H 3,99	N 4,10	S 4,70	J 18,59%
(682,53)	Gef. „ 54,72	„ 4,01	„ 4,08	„ 5,01	„ 18,21%

3-Carboxy-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**15**) und 3 ζ -Carboxy-7 β -phenylacetamido-cepham-4 ζ -carbonsäure-benzhydrylester (**16**). 3,42 g (5,0 mmol) **14** wurden in 320 ml Aceton gelöst und mit 100 ml 90proz. wässriger Essigsäure verdünnt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 15° gab man portionenweise unter intensivem Rühren 10,0 g Zinkstaub (Riedel De Haen, z. A.) zu und liess 20 Min. bei dieser Temperatur reagieren. Dieses Gemisch wurde unter Verwendung von Filterhilfsmittel filtriert. Das Filtrat und die Waschlösungen wurden i. V. eingedampft. Nach Zugabe von abs. Toluol wurde erneut zur Trockene eingedampft, der Rückstand in Essigester aufgenommen und normal auf Säure aufgearbeitet. Das farblose amorphe Rohprodukt (3,14 g) wurde durch Chromatographie an 157 g gereinigtem Kieselsigel aufgetrennt. Mit Methylenchlorid, welchem 5–8% Essigester zugesetzt wurde, wurden 1,18 g (47,4%) **15** eluiert und aus Methylenchlorid/Cyclohexan kristallisiert (Smp. 175–176°). – Mit Methylenchlorid/Essigester-Gemischen 9:1 bis 1:1 wurden 1,102 g (41,7%) schaumiges Material eluiert, welches überwiegend aus **16** bestand. Dieses Produkt reinigte man durch Kristallisation aus Methylacetat/Methylenchlorid/Cyclohexan (Smp. 201–202°, Zers.).

Zur Analyse wurde Verbindung **15** nochmals aus Methylenchlorid/Cyclohexan kristallisiert und im HV. bei 40° während 24 Std. getrocknet, Smp. 175–176° (Zers.). Rf: 0,79 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,52 (n-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,80 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11), 0,79 (Essigester/n-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser (41:21:21:6:10)). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (9100), Min. bei 239 (4070). – IR. (Nujol): 3,00 (NH), 5,58 (Lactam), 5,73 (Ester), 5,92 (COOH), 6,12 (Amid I), 6,20 (C=C), 6,48 (Amid II), 8,15. – NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 3,42 und 3,84 (AB/J 18/CH₂S); 3,56 (s/CH₂CO); 4,93 (d/J = 5,5/H–C(6)); 5,76 (d × d/J = 5,5 und 8,5/H–C(7)); 6,85 (br./COOH + HDO); 6,93 [s/CH (C₆H₅)₂]; 7,25 und 7,29 (2 s/3 C₆H₅); 8,54 (d/J = 8,5/NHCO).

Die Dihydroverbindung **16** wurde durch nochmalige Kristallisation aus Aceton/Cyclohexan in analysenreiner Form erhalten. Die feinen, farblosen Nadeln wurden im HV. 15 Std. bei 45° getrocknet, Smp. 205,5–206,5° (Zers.). Rf: die Rf-Werte von **16** unterschieden sich praktisch nicht von denjenigen der Verbindung **15**. (Die Substanzflecke zeigten eine viel schwächere Anfärbung mit Joddampf und waren im UV.₂₅₄ nur schwach erkennbar. Ausserdem wiesen 0,5proz. Lösungen im mikrobiologischen Plattentest nur noch eine schwache Wirksamkeit gegen *Staph. aureus* auf). $[\alpha]_D = +162^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): sh bei 285 (220); Max. bei 265 (680), 257 (800), 252 (650), Min. bei 263 (600), 255 (590), 249 (540). – IR. (Nujol): 3,03 (NH), 5,76 und sh bei 5,78 (Lactam, Ester und COOH), 6,01 (Amid I), 6,64 (Amid II), 8,18, 8,59. – NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 2,83–3,23 (m/CH₂S und H–C(3)); 3,54 (s/CH₂CO); 4,14 (d/J = 10/H–C(4)); 4,87 (d/J = 4,5/H–C(6)); 5,50 (d × d/J = 4,5 und 9/H–C(7)); 6,83 [s/CH (C₆H₅)₂]; 7,25 und 7,29 (2 s/3 C₆H₅); 7,70 (br./COOH); 8,00 (d/J = 8,5–9/NHCO). – pK_{MCS}^* : 5,32 (Äqu.-Gew. 528).

C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₆ S	Ber. C 65,65	H 4,94	N 5,28	O 18,09	S 6,04%
(530,60)	Gef. „ 65,60	„ 4,89	„ 5,27	„ 18,11	„ 6,07%

3-(2-Jodäthoxy)carbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-4 α -carbonsäure-benzhydrylester (**17**). 9,00 g (14,15 mmol) **5c** in 105 ml frisch gereinigtem Aceton wurden mit einer in der Wärme hergestellten Lösung von 17,0 g (113,2 mmol) pulverisiertem Natriumjodid in 85 ml Aceton vereinigt und bei RT. unter Stickstoff 15 Std. im Dunkeln aufbewahrt. Das durch übliche Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert (9,994 g; 98,5%). Die im HV. bei 40° getrockneten glänzenden Nadeln von **17** enthielten 0,5 Mol-Äqu.

Cyclohexan, Smp. 143-144°. Rf: 0,36 (Toluol/Essigester 4:1), 0,33 (Toluol/Aceton 9:1), 0,56 (Toluol/Aceton 4:1). $[\alpha]_D = +305^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 278 (16550), Min. bei 240,5 (3550). - IR. (Nujol): 3,06 (NH), 5,67 (Lactam), 5,77 [COOCH (C₆H₅)₂], 5,84 (COOCH₂CH₂J), 6,08 (Amid I), 6,30 (C=C), 6,57 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 3,01 (*t*/J = 7/CH₂J); 3,61 (*s*/CH₂CO); 4,23 (*t*/J = 7, zusätzl. J von ca. 1,5-2/CH₂O); 4,98 (*d*/J = 4/H-C(6)); 5,44 (*d* × *d*/J = 4 und 8/H-C(7)); 5,46 (*d*/J ca. 1,5/H-C(4)); 6,59 (*d*/J = 8/NHCO); 7,29 (*s*/C₆H₅); 6,88 (*s*/CH (C₆H₅)₂); 7,33 (*s*/2 C₆H₅); 7,73 (*d*/J ca. 1,5/H-C(2)); ferner: 1,43 (*s*/6 H, entsprechend 0,5 Mol. Cyclohexan).

C₃₁H₂₇JN₂O₆S, 1/2 C₆H₁₂ Ber. C 56,36 H 4,59 N 3,87 S 4,42 J 17,51%
(724,61) Gef. „ 56,41 „ 4,55 „ 3,97 „ 4,68 „ 17,52%

3-Carboxy-7β-phenylacetamido-ceph-2-em-4α-carbonsäure-benzhydrylester (18), 3,86 g (5,32 mmol) **17** wurden in 385 ml gereinigtem Aceton gelöst, mit 110 ml 90proz. wässriger Essigsäure verdünnt und unter gutem Rühren bei 15° portionenweise mit 11 g Zinkstaub (Riedel De Haen, puriss.) versetzt. Nach 20 Min. bei 15° wurde der unreaktierte Zinkstaub abfiltriert. Das eingedampfte Filtrat wurde in Essigester und ges. NaCl-Lösung aufgenommen und auf Säure aufgearbeitet. Man reinigte das Rohprodukt durch kurze Chromatographie an 160 g gereinigtem Kieselgel, wobei zunächst 88 mg **5c**, eine geringe Verunreinigung des Ausgangsmaterials **17**, mit Methylenchlorid und 8% Essigester eluiert wurden. Dünnschichtchromatographisch reines **18** wurde durch Eluierung mit Methylenchlorid und 10-20% Essigester isoliert (2,715 g; 96,5%), aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert und im HV. bei 65° während 17 Std. getrocknet (2,654 g). Smp. 154-155°. Rf: 0,67 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,92 Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11), 0,84 (*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 38:24:8:30). Die entsprechenden Rf-Werte für **15** betragen unter den gleichen Bedingungen 0,61, 0,87 und 0,80. $[\alpha]_D = -414^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 270 (13800), Min. bei 240 (3950). - IR. (Nujol): 3,05 (NH), 5,68 (Lactam), 5,74 (Ester), 5,78 (COOH), 6,02 (Amid I), 6,31 (C=C), 6,54 (Amid II). - IR. (CH₂Cl₂): 2,95 (NH), 5,62 (Lactam), 5,75 (Ester), 5,95 (COOH), 5,97 (Amid I), 6,33 (C=C), 6,70 (Amid II). - NMR. (CDCl₃): 3,54 (*s*/CH₂CO); 4,91 (*d*/J = 4/H-C(6)); 5,34 (*d*/J = 1-1,5/H-C(4)); 5,35 (*d* × *d*/J = 4 und 7,5/H-C(7)); 6,80 (*s*/CH (C₆H₅)₂); 7,02 (*d*/J = 7,5/NHCO); 7,24 (*s*/3 C₆H₅); 7,71 (*d*/J = 1-1,5/H-C(2)); 9,33 (br./COOH). - pK_{MCS}^{*}: 5,98 (Äqu.-Gew. 533).

C₂₉H₂₄N₂O₆S Ber. C 65,90 H 4,58 N 5,30 O 18,16 S 6,07%
(528,58) Gef. „ 65,80 „ 4,46 „ 5,38 „ 18,19 „ 6,04%

3-Carboxy-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1β-oxid⁶⁾ (19). Eine Lösung von 1,31 g (2,476 mmol) **18** in 40 ml abs. Methylenchlorid wurde bei 0° mit 0,527 g (2,6 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und nach 1 Std. bei RT. einmal mit 5proz. wässriger Natriumhydrogensulfit-Lösung und 2mal mit Wasser gewaschen. Die eingedampften organischen Auszüge (1,97 g) wurden an der 40fachen Menge gereinigtem Kieselgel chromatographiert. **19** wurde als Hemihydrat mit Methylenchlorid und 25-50% Essigester eluiert (1,305 g; 95,5%), aus Aceton/Äther/Cyclohexan kristallisiert und im HV. bei 35° getrocknet. Smp. 161,5 bis 162,5° (Zers.). Rf: 0,65 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,35 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,56 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11). $[\alpha]_D = +23^\circ$ (Dioxan). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (10200), Min. bei 240 (3600). - IR. (Nujol): 2,95 (OH), 3,04 (NH), 5,56 (Lactam), 5,77 und *sh* 5,81 (Ester und COOH), 6,05 (Amid I), 6,17 (C=C), 6,56 (Amid II), 9,48 und 9,70 (Banden mittlerer Intensität, ev. S=O). - NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 3,19 (koppelt mit H-C(6) mit J ~ 1-1,5) und 4,19 (*AB*/J = 18/CH₂SO); 3,59 (*s*/CH₂CO); 3,98 (*s*/COOH und HDO); 4,61 (*d* + zusätzl. Kopplung mit J ~ 1-1,5/J = 5-5,5/H-C(6)); 5,91 (*d* × *d*/J = 5,5 und 9,5/H-C(7)); 6,92 (*s*/CH (C₆H₅)₂); 7,27 (*s*/3 C₆H₅); 7,80 (*d*/J = 9,5/NHCO). - pK_{MCS}^{*}: 5,05 (Äqu.-Gew. 558).

C₂₉H₂₄N₂O₇S, 1/2 H₂O Ber. C 62,92 H 4,55 N 5,06 O 21,68 S 5,79%
(553,59) Gef. „ 62,78; 62,70 „ 4,27; 4,47 „ 4,96 „ 22,21 „ 5,81%

3-Carboxy-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (15), durch Reduktion des Sulfoxids **19**, 0,637 g (1,17 mmol) **19** wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit in 45 ml entgastem Dimethylformamid gelöst und auf 0° abgekühlt. Nach Zugabe von 0,702 g (3,11 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat liess man 2,22 ml (31,1 mmol) Acetylchlorid zutropfen und rührte 50 Min. bei 0°. Das überschüssige Acetylchlorid wurde i.V. entfernt, neutrale Anteile bei pH 7,5 mit Äther extrahiert und in Essigester auf Säure aufgearbeitet. Das ölige Rohprodukt (2,98 g) wurde an 50 g gereinigtem Kieselgel chromatographiert. **15** wurde mit Methylenchlorid, welches

7–12% Essigester enthielt, eluiert (0,425 g; 69%) und aus Methylenechlorid/Cyclohexan kristallisiert. Die schwach gelblichen Kristalle (Smp. 163,5–164°, Zers.) wurden in Aceton gelöst und nach Behandlung mit Aktivkohle erneut kristallisiert, Smp. 165–167° (Zers.). $[\alpha]_D = -14^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (9350), Min. bei 239 (4100). – Rf-Werte, IR.- und NMR.-Spektren waren identisch mit denen des aus dem Jodäthylester **14** hergestellten Produktes.

7β-Phenylacetamido-ceph-3-em-3,4-dicarbonensäure (20). Eine Lösung von 0,542 g (1,025 mmol) **15** in 3,7 ml Anisol und 14,5 ml abs. Trifluoressigsäure wurde nach 20 Min. bei RT. mehrmals in Gegenwart von abs. Toluol zur Trockene eingedampft. Das im HV. getrocknete Rohprodukt wurde in Methylacetat und wenig Aceton aufgenommen. Nach Entfernung einer schwachen Trübung durch Filtration versetzte man mit Äther und wenig Cyclohexan. Die groben glänzenden Kristalle von **20** (0,382 g; 93%) wurden im HV. bei 40° während 18 Std. getrocknet. Sie enthielten reproduzierbar 2/3 Mol. Aceton; Smp. 123–124° (Zers.). Rf: 0,33 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,20 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,41 (Essigester/*n*-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 42:21:21:6:10). $[\alpha]_D = +21^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (9800), Min. bei 234 (3700). – IR. (Nujol): 3,05 (NH), 5,56 (Lactam), *sh* 5,82 (Aceton), 5,87 und 5,94 (2 COOH), 6,00 (Amid I), 6,22 (C=C), 6,55 (Amid II). – NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 2,13 (4 H/s/CH₃COCH₃); 3,45 und 3,85 (*AB*/*J* = 18/CH₂S); 3,59 (*s*/CH₂CO); 5,00 (*d*/*J* = 5/H–C(6)); 5,76 (*d* × *d*/*J* = 5 und 8,5/H–C(7)); 7,26 (*s*/C₆H₅); 8,80 (*d*/*J* = 8,5/NHCO); 8,98 (*s*, br./2 COOH und HDO). – pK_{MCS}^{H} : 3,81 und 8,25 (Äqu.-Gew. 204).

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆ S ₂ ¹ / ₃ C ₃ H ₆ O	Ber. C 53,90	H 4,52	N 6,98	O 26,59	S 7,99%
(401,08)	Gef. „ 53,67	„ 4,45	„ 7,00	„ 26,50	„ 7,87%

3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-1β-oxid⁸ (22). 4,69 g (10 mmol) **4c** wurden unter Erwärmen in 300 ml abs. Acetonitril gelöst, nach dem Erkalten mit 200 ml Methylenechlorid verdünnt und mit 2,07 g (12 mmol) gereinigter 3-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 2 Std. bei RT. und weiteren 2 Std. bei 40° verdünnte man mit 200 ml Methylenechlorid und trennte die sauren Anteile durch Extraktion mit 0,5 M wässriger K₂HPO₄-Lösung ab. Der auf übliche Weise erhaltene, dünnschichtchromatographisch einheitliche Neutralteil (2,98 g; 67,5%) wurde aus Aceton/Methylacetat/Cyclohexan kristallisiert, Smp. 190–191° (Zers.). Rf: 0,20 (Toluol/Aceton 4:1), 0,25 (Toluol/Essigester 1:1), 0,66 (Methylenechlorid/Aceton 4:1). $[\alpha]_D = -43^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 278 (15200), Min. bei 235 (2070). – IR. (Nujol): 3,04 (NH), 5,59 (Lactam), 5,83 (Ester), 6,06 (Amid I), 6,18 (C=C), 6,54 (Amid II), 7,77 (Ester C–O). – NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 3,29 [zusätzliche Kopplung mit *J* = 1,5–2 (mit H–C(6)) und *J* = 2 (mit H–C(4))] und 4,16 (*AB*/*J* = 18/CH₂SO); 3,59 (*t*/*J* = 6/CH₂Br); 3,59 und 3,67 (*AB*/*J* = 14,5/CH₂CO); 4,46 (*t*/*J* = 6/OCH₂); 4,79 (*d* × *d*/*J* = 5 und *ca.* 1,5–2/H–C(6)); 5,94 (*d* × *d*/*J* = 5 und 9/H–C(7)); 7,28 (*s*/C₆H₅); 7,97 (*d*/*J* = 2/H–C(4)); 8,10 (*d*/*J* = 9/NHCO).

C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₅ S	Ber. C 46,27	H 3,88	N 6,35	O 18,13	S 7,26	Br 18,11%
(441,30)	Gef. „ 46,58	„ 3,96	„ 6,38	„ 18,00	„ 7,40	„ 17,85%

3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em (23). Eine Lösung von 2,06 g (4,67 mmol) **22** in 47 ml frisch entgastem Dimethylformamid wurde wie üblich durch Einwirkung von 0,7 ml Phosphortrichlorid während 15 Min. bei –20 bis –25° reduziert und aufgearbeitet. Durch kurze Reinigung an Kiesels gel (Methylenechlorid und 1% Methylacetat) und Kristallisation aus Methylenechlorid/Cyclohexan erhielt man 1,73 g (87%) feine verfilzte Nadeln von **23**, Smp. 182–183°. Rf: 0,45 (Toluol/Aceton 4:1), 0,25 (Toluol/Essigester 4:1), 0,47 (Toluol/Äthylacetat 2:1). $[\alpha]_D = -172^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (14600), Min. bei 230 (3000). – IR. (Nujol): 3,07 (NH), 5,59 (Lactam), 5,89 (Ester), 6,03 (Amid I), 6,17 (C=C), 6,51 (Amid II), 7,75 (Ester C–O). – NMR. (CDCl₃): 3,40 (zusätzliche Kopplung (*J* = 2) mit H–C(4)) und 3,76 (*AB*/*J* = 18/CH₂S); 3,52 (*t*/*J* = 6/CH₂J); 3,62 (*s*/CH₂CO); 4,45 (*t*/*J* = 6/CH₂O); 4,98 (*d*/*J* = 5,5/H–C(6)); 5,82 (*d* × *d*/*J* = 5,5 und 9,5/H–C(7)); 6,45 (*d*/*J* = 9,5/NHCO); 7,29 (*s*/C₆H₅); 7,71 (*d*/*J* = 2/H–C(4)).

C ₁₇ H ₁₇ BrN ₂ O ₄ S	Ber. C 48,01	H 4,03	O 15,05	N 6,59	S 7,54	Br 18,79%
(425,30)	Gef. „ 48,23	„ 4,14	„ 14,98	„ 6,70	„ 7,60	„ 18,60%

3-(2-Jodäthoxy)carbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em (24). 1,0 g (2,35 mmol) **23** wurde in der Wärme in 15 ml gereinigtem Aceton gelöst, mit 2,82 g (18,8 mmol) Natriumjodid in 14 ml Aceton versetzt und nach 17 Std. bei RT. wie üblich aufgearbeitet. Nach 2maliger Kristallisation aus Methylenechlorid/Äther/Cyclohexan und Trocknung im HV. bei 50° während 17 Std. resultierten

1,08 g (97,5%) reine Titelverbindung **24**. Smp. 181,5–182,5°. Rf: 0,53 (Toluol/Aceton 4:1), 0,31 (Toluol/Essigester 4:1), 0,48 (Toluol/Essigester 2:1). $[\alpha]_D = -155^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (15250), Min. bei 230,5 (3160). - IR. (Nujol): 3,04 (NH), 5,58 (Lactam), 5,83 (Ester), 5,99 (Amid I), 6,15 (C=C), 6,53 (Amid II). - NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 3,37 (*t*/*J* = 6,5/CH₂J); 3,45 (koppelt mit H-C(4) mit *J* ~ 2) und 3,76 (*AB*/*J* = 17/CH₂S); 3,57 (*s*/CH₂CO); 4,41 (*t*/*J* = 6,5/CH₂O); 5,09 (*d*/*J* = 5,5/H-C(6)); 5,74 (*d* × *d*/*J* = 5,5 und 8,5/H-C(7)); 7,26 (*s*/C₆H₅); 7,77 (*s* + 2 *sh*/*J* ~ 2/H-C(4)); 8,94 (*d*/*J* = 8,5/NHCO).

C₁₇H₁₇N₂O₄S Ber. C 43,23 H 3,63 N 5,93 S 6,79 J 26,87%
(472,30) Gef. „ 43,43 „ 3,68 „ 6,01 „ 6,92 „ 26,22%⁸⁾

7β-Phenylacetamido-ceph-3-em-3-carbonsäure (25). Analog wie bei der Herstellung der Säure **18** wurden 1,76 g (3,73 mmol) **24** in 260 ml Aceton und 72 ml 90proz. wässriger Essigsäure bei 15° im Laufe von 20 Min. mit 7,22 g Zinkstaub umgesetzt und aufgearbeitet. Der saure Extrakt wurde durch kurze Chromatographie an der 30fachen Menge gereinigtem Kieselgel (Methylenchlorid mit Zusatz von 15–25% Methylacetat) und Kristallisation aus Methylacetat/Cyclohexan gereinigt (0,98 g; 82,5%); Smp. 198–199° (Zers.). Rf: 0,73 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,38 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,82 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11). $[\alpha]_D = -133^\circ$ (Dioxan). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 276 (13400), Min. bei 229 (3130). - IR. (Nujol): 3,03 (NH), 5,57 (Lactam), 5,91 und 5,99 (COOH), 6,10 (Amid I), 6,16 (C=C), 6,46 (Amid II), 8,24 (COOH). - NMR. (CDCl₃ + DMSO-d₆): 3,40 (koppelt mit H-C(4) mit *J* ca. 2) und 3,75 (*AB*/*J* = 17/CH₂S); 3,57 (*s*/CH₂CO); 5,02 (*d*/*J* = 5,5/H-C(6)); 5,73 (*d* × *d*/*J* = 5–5,5 und 8,5/H-C(7)); 7,26 (*s*/C₆H₅); 7,68 (*d*/*J* = 2/H-C(4)); 8,80 (*d*/*J* = 8,5/NHCO). - pK_{MCS}^* : 6,15 (Äqu.-Gew. 319).

C₁₅H₁₄N₂O₄S Ber. C 56,59 H 4,43 N 8,80 O 20,10 S 10,07%
(318,35) Gef. „ 56,46 „ 4,54 „ 8,63 „ 20,05 „ 10,25%

3-(2-Bromäthoxy)carbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-2-em-4α-carbonsäure-methylester (26). Diese Verbindung wurde durch Umsetzung von 6,0 g (12,8 mmol) **4c** in 30 ml Methanol und 100 ml Essigester mit überschüssiger ca. 8M Lösung von Diazomethan in Äther während 45 Min. bei RT. erhalten. Der Eindampfrückstand wurde aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert (5,91 g; 95,5%), Smp. 133–134°. Rf: 0,41 (Toluol/Aceton 4:1), 0,34 (Toluol/Essigester 2:1), 0,56 (Toluol/Essigester 1:1). $[\alpha]_D = +409^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 275 (15920), Min. bei 240–241 (3000). - IR. (Nujol): 3,04 (NH), 5,63 (Lactam), 5,74 (COOCH₃), 5,80 (Ester), 6,08 (Amid I), 6,32 (C=C), 6,54 (Amid II), 7,97 (Ester C—O). - NMR. (CDCl₃): 3,51 (*t*/*J* = 6/CH₂Br); 3,62 (*s*/CH₂CO); 3,76 (*s*/COOCH₃); 4,46 (*m*/*J* = 6 und 3/OCH₂—CH₂Br); 5,12 (*d*/*J* = 4/H-C(6)); 5,35 (*d*/*J* = 1,5–2/H-C(4)); 5,52 (*d* × *d*/*J* = 4 und 8/H-C(7)); 6,61 (*d*/*J* = 8/NHCO); 7,29 (*s*/C₆H₅); 7,71 (*d*/*J* = 1,5–2/H-C(2)).

C₁₉H₁₉BrN₂O₆S Ber. C 47,22 H 3,96 N 5,80 O 19,86 S 6,63 Br 16,53%
(483,33) Gef. „ 47,23 „ 4,03 „ 5,73 „ 20,27 „ 6,74 „ 16,50%

3-(2-Jodäthoxy)carbonyl-7β-phenylacetamido-ceph-2-em-4α-carbonsäure-methylester (27). 0,997 g (2,06 mmol) **26** in 10 ml gereinigtem Aceton wurde nach Zugabe von 2,40 g (16,5 mmol) Natriumjodid in 12 ml Aceton 16 Std. im Dunkeln bei RT. aufbewahrt und wie üblich aufgearbeitet. Das rohe Jodid **27** wurde durch kurze Chromatographie an 22 g Kieselgel (Methylenchlorid und 2–5% Methylacetat) gereinigt (1,06 g; 96%) und aus Methylenchlorid/Äther/Cyclohexan kristallisiert (1,00 g). Smp. 127–128°. Rf: 0,45 (Toluol/Aceton 4:1), 0,37 (Toluol/Essigester 2:1), 0,58 (Toluol/Essigester 1:1). $[\alpha]_D = +375^\circ$ (CHCl₃). - UV. (C₂H₅OH): Max. bei 277 (16750), Min. bei 240 (3220). - IR. (Nujol): 3,06 (NH), 5,63 (Lactam), 5,75 (COOCH₃), 5,82 (COOCH₂CH₂J), 6,08 (Amid I), 6,23 (C=C), 6,54 (Amid II), 7,98 (C=C—COO). - NMR. (CDCl₃): 3,29 (*t*/*J* = 6,5–7/CH₂J); 3,62 (*s*/CH₂CO); 3,77 (*s*/COOCH₃); 4,41 (*t*/*J* = 7 + zusätzl. *J* von ca. 1,5–2/—O—CH₂); 5,12 (*d*/*J* = 4/H-C(6)); 5,35 (*d*/*J* ca. 2/H-C(4)); 5,54 (*d* × *d*/*J* = 4 und 8/H-C(7)); 6,51 (*d*/*J* = 8/NHCO); 7,29 (*m*/C₆H₅); 7,71 (*d*/*J* ca. 2/H-C(2)).

C₁₉H₁₉N₂O₆S Ber. C 43,03 H 3,61 N 5,28 S 6,05 J 23,93%
(530,33) Gef. „ 43,44 „ 3,52 „ 5,17 „ 6,20 „ 22,67%⁹⁾

⁸⁾ Spezifische Jodbestimmung; das Produkt enthält noch Spuren des Bromids **23**.

⁹⁾ Die Substanz enthielt noch Spuren des Bromids **26**, welches durch Kristallisation nicht abgetrennt werden konnte. Nach der Reduktion des Jodids mit Zinkstaub und Essigsäure wurde **26** unverändert im Neutralteil isoliert.

4 α -Methoxycarbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-2-em-3-carbonsäure (28). 1,0 g (1,875 mmol) **27** in 50 ml Aceton und 36 ml 90proz. wässriger Essigsäure wurde, analog wie bei der Herstellung von **18**, mit 3,6 g Zinkstaub umgesetzt und aufgearbeitet. Bei der Kristallisation des mit Essigester erhaltenen sauren Extraktes aus Aceton/Äther/Cyclohexan resultierte in zwei Fraktionen 0,68 g (96%) reines **28** als farblose Nadeln; Smp.: Braunfärbung ab 180°, Zers. zwischen 194 und 200°. Rf: 0,71 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,33 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,73 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11). $[\alpha]_D = +508^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 270 (14000), Min. bei 239 (3900). – IR. (Nujol): 3,04 (NH), 5,58 (Lactam), 5,75 (COOCH₃), 5,94 (COOH), 6,12 (Amid I), 6,29 (C=C), 6,49 (Amid II). – NMR. (CDCl₃+DMSO-d₆): 3,60 (s/CH₂CO); 3,74 (s/COOCH₃); 5,08 (*d*/*J* = 4/H–C(6)); 5,50 (*d* × *d*/*J* = 4 und 8/H–C(7)); 5,34 (*d*/*J* ca. 1,5/H–C(4)); 7,16 (br./COOH); 7,27 (s/C₆H₅); 7,69 (*d*/*J* ca. 1,5/H–C(2)); 8,21 (*d*/*J* = 8/NHCO). – pK_{MCS}^* : 5,84 (Äqu.-Gew. 384).

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	Ber. C 54,25	H 4,28	N 7,44	O 25,50	S 8,52%
(376,38)	Gef. ,, 54,24	,, 4,39	,, 7,41	,, 25,48	,, 8,55%

4-Methoxycarbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-3-carbonsäure-1 β -oxid⁶ (29). Eine Lösung von 2,167 g (5,53 mmol) **28** in 80 ml Methylenchlorid und 80 ml Acetonitril wurde mit 1,02 g (5,91 mmol) gereinigter 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 1 Std. bei RT. stehen gelassen, wobei ein farbloses Kristallinat ausfiel. Dieses Gemisch wurde mit Äther und Cyclohexan verdünnt und 2 Std. im Kühlschrank aufbewahrt. Die feinen farblosen Kristalle wurden abfiltriert, mit Methylenchlorid und Äther gewaschen und getrocknet (1,59 g; 76%; Zers. ab 166°). Dieses Produkt wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktionsstufe eingesetzt. Durch Eindampfen der Mutterlaugen und Digerieren des Rückstandes in Methylenchlorid wurde zusätzliches fast reines Produkt erhalten.

Zur Analyse wurde eine Probe in heissem Methanol digeriert, abfiltriert und im HV. 24 Std. bei 50° getrocknet; Smp.: Zers. ab 166°. Rf: 0,35 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,22 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,28 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11). $[\alpha]_D = +6^\circ$ (Dimethylformamid). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (10900), Min. bei 238–239 (2930). – IR. (Nujol): 3,06 (NH), 5,59 (Lactam), 5,76 (Ester), 5,87 (COOH), 6,05 (Amid I), 6,17 (C=C), 6,61 (Amid II), 10,12 (S=O). – NMR. (DMSO-d₆): 3,47 (mit zusätzlicher Kopplung von *J* = 1,5) und 4,16 (*AB*/*J* = 18/CH₂SO); 3,54 und 3,67 (*AB*/*J* = 14/CH₂CO); 3,78 (s/COOCH₃); 4,90 (*d* × *d*/*J* ca. 1,5 und 5/H–C(6)); 5,91 (*d* × *d*/*J* = 5 und 8/H–C(7)); 7,27 (s/C₆H₅); 8,61 (*d*/*J* = 8/NHCO). – pK_{MCS}^* : 4,93 (Äqu.-Gew. 406).

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₇ S	Ber. C 52,04	H 4,11	N 7,14	O 28,54	S 8,17%
(392,38)	Gef. ,, 51,81	,, 4,08	,, 6,88	,, 28,77	,, 7,97%

4-Methoxycarbonyl-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-3-carbonsäure (30). 1,59 g (4,05 mmol) **29** in 150 ml frisch entgastem Dimethylformamid wurden, analog wie bei der Reduktion von Verbindung **19**, bei 0° mit 2,43 g (10,8 mmol) Zinn(II)-chlorid-dihydrat und 7,6 ml (108 mmol) Acetylchlorid im Laufe von 1 Std. umgesetzt und dann aufgearbeitet. Der durch Extraktion mit Essigester erhaltene saure Extrakt wurde an der 50fachen Menge gereinigtem Kieselgel chromatographiert, wobei **30** (1,26 g; 83%) mit Methylenchlorid und 12–15% Methylacetat und ein Gemisch von **29** und **30** bei Zusatz von 10% Methanol eluiert wurde. Kristallisation aus Aceton/Äther und Trocknung im HV. bei 50° während 17 Std. ergab 1,08 g analysenreines **30** als glänzende Nadeln, Smp. 138–141° (Zers.). Rf: 0,63 (*n*-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21), 0,33 (*n*-Butanol/Äthanol/Wasser 40:10:50), 0,53 (Essigester/Pyridin/Eisessig/Wasser 62:21:6:11). $[\alpha]_D = +15^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 280 (10500), Min. bei 235 (3530). – IR. (Nujol): 3,07 (NH), 5,60 (Lactam), 5,74 (COOCH₃), *sh* 5,96 (COOH), 6,02 (Amid I), 6,28 (C=C), 6,57 (Amid II). – NMR. (CDCl₃+DMSO-d₆): 3,44 und 3,86 (*AB*/*J* = 18,5/CH₂S); 3,58 (s/CH₂CO); 3,83 (s/COOCH₃); 4,98 (*d*/*J* = 5/H–C(6)); 5,79 (*d* × *d*/*J* = 5 und 8,5/H–C(7)); 7,26 (s/C₆H₅); 7,81 (br./COOH); 8,53 (*d*/*J* = 8,5/NHCO). – pK_{MCS}^* : 5,37 (Äqu.-Gew. 379).

C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₆ S	Ber. C 54,25	H 4,28	N 7,44	O 25,50	S 8,52%
(376,38)	Gef. ,, 54,31	,, 4,45	,, 7,31	,, 25,44	,, 8,54%

3-Hydroxyiminomethyl-7 β -phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (32a). Eine Lösung von 7,21 g (14,1 mmol) **31a** in 350 ml Äthanol wurde mit 1,46 g (21,0 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 1,70 ml (21,0 ml) Pyridin umgesetzt und 2 Std. bei 60° geführt. Dabei bildete sich ein weisses Kristallinat, welches, nach dem Abkühlen und Einengen des Gemisches auf

ca. 100 ml, abfiltriert und mit Äther gewaschen wurde. Man erhielt 7,3 g **32a**, welches aus Äthanol umkristallisiert wurde (5,51 g; 74%), Smp. 158–160°. Rf: 0,23 (Toluol/Aceton 2:1). $[\alpha]_D = -102^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 302 (16200), Min. bei 249 (4200). – IR. (Nujol): 2,95 und 3,02 (NH und NOH), 5,70 (Lactam), 5,79 (Ester), 6,00 (Amid I), 6,23 (C=C), 6,53 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 3,34 und 3,84 (A/B/J = 18/CH₂S); 3,50 (s/CH₂CO); 4,90 (d/J = 4,5/H–C(6)); 5,82 (d × d/J = 4,5 und 9/H–C(7)); 6,62 (d/J = 9/NHCO); 6,89 (s/CH (C₆H₅)₂); ca. 7,0–7,6 (m/arom. H); 8,31 (s/CH = N); 8,63 (br./NOH).

C₂₉H₂₅N₃O₅S Ber. C 66,02 H 4,78 N 7,96 O 15,16 S 6,08%
(527,60) Gef. „ 65,90 „ 4,87 „ 7,90 „ 15,20 „ 6,35%

3-Cyan-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (33a). 2,0 g (3,80 mmol) **32a** wurden bei 0° in 3 ml Anisol und 12 ml Trifluoressigsäure aufgelöst. Nach 10 Min. wurde die Lösung im Wasserstrahlvakuum bei RT. unter Zusatz von Toluol eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Äther trituriert. Das farblose Kristallinat von **33a** wurde abfiltriert und mit Äther gewaschen (1,23 g; 94%); Smp. 129–131°. Die Verbindung war in Lösung nicht beständig und zersetzt sich unter starker Gelbfärbung. Rf: 0,53 (Chloroform/Methanol 1:1), 0,76 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21). $[\alpha]_D = +77^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 298 (16400), Min. bei 246 (5600). – IR. (Nujol): 3,13 (NH), 4,73 (C≡N, sehr schwach), 5,61 (Lactam), 5,82 (COOH), 6,02 (Amid I), 6,27 (C=C), 6,53 (Amid II). – NMR. (DMSO-d₆): 3,54 (s/CH₂CO); 3,82 (s/CH₂S); 5,19 (d/J = 5/H–C(6)); 5,87 (d × d/J = 5 und 8/H–C(7)); 7,25 (s/C₆H₅); 9,16 (d/J = 8/NHCO).

C₁₆H₁₃N₃O₄S (343,36) Ber. C 55,97 H 3,82 N 11,86% Gef. C 55,78 H 3,96 N 12,24%

3-Methoxyiminomethyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (34a). Ein Gemisch von 1,50 g (2,93 mmol) **31a**, 0,36 g (4,3 mmol) Methoxyamin-hydrochlorid und 0,35 ml (0,43 mmol) Pyridin in 200 ml Äthanol wurde 1 Std. bei 60° gerührt und anschliessend auf RT. abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Essigester/Äthanol umkristallisiert. Man erhielt **34a** als feine Nadeln (1,27 g; 80%), Smp. 186–189°. Rf: 0,55 (Toluol/Essigester 5:1). $[\alpha]_D = -196^\circ$ (CHCl₃). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 306 (17800), Min. bei 249 (4000). – IR. (CH₂Cl₂): 2,93 (NH), 5,60 (Lactam), 5,80 (Ester), 5,93 (Amid I), 6,25 (C=C), 6,68 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 3,40 und 3,97 (A/B/J = 18/CH₂S); 3,57 (s/CH₂CO); 3,86 (s/OCH₃); 4,94 (d/J = 4,5/H–C(6)); 5,85 (d × d/J = 4,5 und 9/H–C(7)); 6,44 (d/J = 9/NHCO); 6,91 (s/CH (C₆H₅)₂); ca. 7,1–7,4 (m/arom. H); 8,29 (s/CH=N).

C₃₀H₂₇N₃O₅S Ber. C 66,53 H 5,02 N 7,76 S 5,92%
(541,62) Gef. „ 66,34 „ 5,08 „ 7,70 „ 6,17%

3-Methoxyiminomethyl-7β-phenylacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (36a). Eine Lösung von 1,00 g (1,84 mmol) **34a** in 3,0 ml Anisol und 12,0 ml Trifluoressigsäure wurde 10 Min. in einem Eisbad gerührt und anschliessend unter Zusatz von Toluol i. V. eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert (0,56 g, 77%), Smp. 174–177°. Rf: 0,46 (n-Butanol/Eisessig/Wasser 75:7,5:21). $[\alpha]_D = -100^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 304 (18000), Min. bei 246 (3400). – IR. (Nujol): 3,07 (NH), 5,63 (Lactam), 5,82 (COOH), 6,05 (Amid I), 6,26 (C=C), 6,53 (Amid II). – NMR. (DMSO-d₆): 1,06 (t/J = 7/CH₃CH₂OH); 3,46 (q/J = 7/CH₃CH₂OH); 3,54 (s/CH₂CO); 3,63 und 3,94 (A/B/J = 18/CH₂S); 3,84 (s/OCH₃); 5,17 (d/J = 5/H–C(6)); 5,75 (d × d/J = 5 und 8/H–C(7)); 6,26 (s/arom. H); 8,21 (s/CH=N); 9,11 (d/J = 8/NHCO). – pK_{MCS}^{*}: 4,35 (Äqu.-Gew. 406).

C₁₇H₁₇N₃O₅S, 1/2 C₂H₅OH Ber. C 54,26 H 5,05 N 10,45 S 8,05%
(398,43) Gef. „ 53,93 „ 4,93 „ 10,48 „ 8,24%

p-Toluolsulfonat von 3-Methoxyiminomethyl-7β-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (35). Eine Lösung von 8,0 g (14,7 mmol) **34a** in 175 ml Methylenchlorid wurde bei –10° mit 14,8 ml (183 mmol) Pyridin und 113 ml (43,2 mmol) einer 8proz. Lösung von Phosphorpentachlorid in Methylenchlorid umgesetzt. Nach 60 Min. wurden bei –10 bis –15° 145 ml Methanol zugegeben, worauf das Kühlab entfernt und das Gemisch während 2 1/2 Std. weiter gerührt wurde. Man gab nun 300 ml 0,5 M K₂HPO₄-Lösung zu, stellte mit einigen Tropfen 20proz. Phosphorsäure auf pH 2 und rührte 30 Min. bei 20–25°. Die abgetrennte wässrige Schicht wurde 2mal mit Methylenchlorid extrahiert. Der dabei erhaltene Extrakt wurde mit Petroläther trituriert, nach dem Dekantieren der überstehenden Lösung in 150 ml Essigester gelöst und mit 2,8 g (14,7 mmol) p-Toluolsulfonsäure-monohydrat umgesetzt. Nach 16 Std. bei ca. 4° wurde das kristalline Salz

abfiltriert und mit Essigester gewaschen (6,3 g; 71%), Smp. 165–168° (Zers.). Rf: 0,67 (Chloroform/Methanol 1:1). $[\alpha]_D = -149^\circ$ (CH₃OH). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 307 (17100), Min. bei 247 (4000). – IR. (Nujol): 5,62 (Lactam), 5,79 (Ester), 6,25 (C=C). – NMR. (DMSO-d₆): 1,26 (s/CH₃C₆H₄); 3,84 (s/OCH₃); 3,76 und 4,02 (AB/J = 18/CH₂S); 5,34 (s/H–C(6) und H–C(7)); 6,95 [s/CH (C₆H₅)₂]; 7,10 und 7,50 (AB/J = 8/C₆H₄); ca. 7,2–7,6 (m/arom. H); 8,16 (s/CH=N).

C₂₉H₂₉N₃O₇S₂ Ber. C 58,47 H 4,91 N 7,05 S 10,76%
(595,69) Gef. „ 58,23 „ 5,07 „ 7,19 „ 10,75%

3-Methoxyiminomethyl-7β-(N-Boc-D-α-phenylglycinamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydryl-ester (34b). 2,0 g (3,18 mmol) **31b** wurden mit 0,40 g (4,80 mmol) Methoxyamin-hydrochlorid und 0,39 ml (4,80 mmol) Pyridin in gleicher Weise wie bei der Darstellung von **34a** umgesetzt, wobei man 1,76 g (84%) **34b** erhielt. Smp. 206–211°. Rf: 0,55 (Toluol/Aceton 2:1). $[\alpha]_D = -173^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 306 (17600), Min. bei 254 (4200). – IR. (Nujol): 3,02 (NH), 5,60 (Lactam), 5,81 (Ester), 5,92 (Carbamat), 5,98 (Amid I), 6,25 (C=C), 6,55 (Amid II). – NMR. (CDCl₃): 1,39 (s/C(CH₃)₃); 3,40 und 3,89 (AB/J = 18/CH₂S); 3,86 (s/OCH₃); 4,96 (d/J = 4,5/H–C(6)); 5,23 und 5,64 (AB/J = 6/CH(NH)); 5,86 (d × d/J = 4,5 und 9/H–C(7)); 6,72 (d/J = 9/NHCO); 6,93 [s/CH (C₆H₅)₂]; ca. 7,2–7,5 (m/arom. H); 8,27 (s/CH=N).

C₃₅H₃₆N₄O₇S Ber. C 64,01 H 5,53 N 8,53 S 4,88%
(656,76) Gef. „ 64,30 „ 5,65 „ 8,59 „ 4,92%

3-Methoxyiminomethyl-7β-(D-α-phenylglycinamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (36c). 1,25 g (1,90 mmol) **34b** wurden in 5,0 ml Anisol und 15,0 ml Trifluoressigsäure gelöst. Nach 15 Min. wurde die Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Petroläther verrieben, abfiltriert und i. HV. getrocknet. Das in 25 ml Wasser und 5 ml Methanol aufgenommene Material wurde tropfenweise bis zum Erreichen von pH 4,5 mit Triäthylamin versetzt. Abfiltrieren, waschen mit Äther und trocknen i. HV. ergab **36c**, Smp. 218–225° (Zers.). Rf: 0,46 (n-Butanol/Essigsäure/Wasser 45:45:10). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 304 (14300), Min. bei 254 (4300). – IR. (Nujol): 3,14 (NH), 5,58 (Lactam), 5,94 (Amid I), 6,24 (C=C und COO⁻), 6,49 (Amid II). – NMR. (DMSO-d₆): 3,51 und 3,90 (AB/J = 18/CH₂S); 3,76 (s/CH₃ON=); 4,46 und 4,67 (AB/J = 4,5/H–C(6) und H–C(7)); 5,06 [s/CH(NH)]; 7,32 (s/C₆H₅); 8,64 (s/CH=N).

C₁₇H₁₈N₄O₅S₂·2H₂O (426,45) Ber. C 47,88 H 5,20 N 13,14% Gef. C 47,70 H 4,82 N 13,14%

3-Methoxyiminomethyl-7β-(D-α-hydroxy-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (36d). Eine Lösung von 2,70 g (4,53 mmol) **35** in 32 ml Trifluoressigsäure und 8 ml Anisol wurde 15 Min. unter Feuchtigkeitsschluss bei 20° belassen und anschließend i. V. eingengt. Der Rückstand wurde mit 30 ml Petroläther verrieben, abfiltriert und i. HV. getrocknet. Das in 70 ml Aceton und 30 ml Wasser aufgenommene Material wurde durch Zugabe von 1N wässrigem Natriumhydrogencarbonat bis zum Erreichen von pH 8,5 in Lösung gebracht, worauf die auf 0° gekühlte Lösung der **3-Methoxyiminomethyl-7β-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure** mit 1,73 g (9,72 mmol) O-Carboxy-D-mandelsäureanhydrid versetzt wurde. Das Kühlmittel wurde entfernt, und nach 2 Std. wurde in üblicher Weise auf Säure aufgearbeitet. Chromatographie an 100 g Kieselgel mit Methylchlorid/Methylacetat 4:1 und Kristallisation aus Äther lieferte **36d** (0,755 g; 42%), Smp. 165–168°. Rf: 0,45 Essigester/Essigsäure (9:1). $[\alpha]_D = -172^\circ$ (Dioxan). – UV. (C₂H₅OH): Max. bei 301 (18700), Min. bei 247 (4300). – IR. (Nujol): 3,02 (NH), 5,58 (Lactam), 5,87 (COOH), 6,02 (Amid I), 6,26 (C=C), 6,52 (Amid II). – NMR. (DMSO-d₆): 3,56 und 3,90 (AB/J = 17/CH₂S); 3,0–6,8 (br./COOH und HDO); 3,83 (s/CH₃ON=); 5,09 (s/–CH(OH)); 5,16 (d/J = 4/H–C(6)); 5,75 (d × d/J = 4 und 9/H–C(7)); 5,2–5,6 (m/C₆H₅); 8,21 (s/CH=N); 8,75 (d/J = 9/NHCO).

C₁₇H₁₇N₃O₆S₁½2H₂O (400,40) Ber. C 50,99 H 4,53 S 8,01% Gef. C 51,03 H 4,62 S 7,85%

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. Fuhrev, H. Hürzeler und G. Rist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 13. Mitt.: R. Scartazzini, P. Schneider & H. Bichel, *Helv.* 58, 2437 (1975).
[2] Patentreiter betr. Oximderivate siehe: a) DT OLS 2262500 (*Eli Lilly*, 23. 12. 1971); b) DT OLS 2333263 (*Ciba-Geigy*, 7. 7. 1972); c) DT OLS 2409647 (*Shionogi*, 28. 2. 1973); d) Jap. Pat.-Anmeldung 9124-091 (*Takeda*, 30. 3. 1973). Patentanmeldung betr. 3-Cyano-Verbindung siehe b).

- [3] D. O. Spry, J. C. S. Chem. Commun. 1974, 1012; *idem*, 170th ACS. Nat. Meet., Chicago Ill., Aug. 25–28, 1975, Abstr. Pap. Medicinal Chemistry.
- [4] Patentanmeldung betr. 3-Carboxyverbindungen und Derivate: DT OLS 2439064 (*Ciba-Geigy*, 28. 3. 1973).
- [5] H. Peter & H. Bichel, *Helv.* 57, 2044 (1974).
- [6] E. J. Corey, N. W. Gilman & B. E. Ganem, J. Amer. chem. Soc. 90, 5616 (1968).
- [7] G. V. Kaiser, R. D. G. Cooper, R. E. Koehler, C. F. Murphy, J. A. Webber, I. G. Wright & E. M. Van Heyningen, J. org. Chemistry 35, 2430 (1970).
- [8] B. Fechtig, H. Peter, H. Bichel & E. Vischer, *Helv.* 51, 1108 (1968).
- [9] J. R. E. Hoover & R. J. Stedman in 'Medicinal Chemistry', A. Burger, Ed., Wiley Interscience, New York 1970, p. 399.
- [10] J. M. Indelicato, T. T. Norvilas, R. R. Pfeiffer, W. J. Wheeler & W. L. Wilham, J. medicin. Chemistry 17, 523 (1974).
- [11] A. I. Cohen, P. T. Funke & M. S. Puar, J. pharmaceut. Sci. 62, 1559 (1973).
- [12] *Ciba AG*, DT OLS 2033787 (16. 7. 1969); DT OLS 2126277 (5. 6. 1970).
- [13] K. Heusler in 'Cephalosporins and Penicillins', E. H. Flynn, Ed., Academic Press, New York and London 1972, 256.
- [14] H. Peter, H. Rodriguez, B. Müller, W. Sibral & H. Bichel, *Helv.* 57, 2024 (1974).
- [15] R. D. G. Cooper, P. V. Demarco, C. F. Murphy & L. A. Spangle, J. chem. Soc. (C) 1970, 340.
- [16] K. D. Kopple & M. Ohnishi, J. Amer. chem. Soc. 91, 962 (1969).

265. New β -Lactam-Antibiotics. Fluorinated Cephalosporins

Preliminary Communication

Modifikationen von Antibiotika. 15. Mitteilung [1]

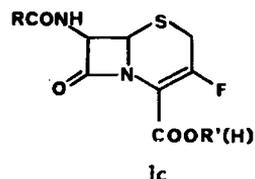
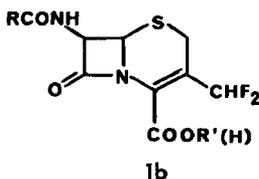
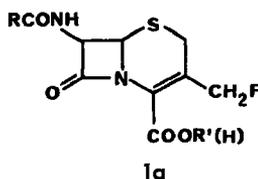
by Beat Müller, Heinrich Peter, Peter Schneider and Hans Bichel

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

(9. IX. 75)

Zusammenfassung. Neue Cephalosporine, die in 3-Stellung eine Fluormethylgruppe aufweisen (9, 17/*Schema 1*), wurden ausgehend von **2b** unter Verwendung von 2-Chlor-1,1,2-trifluor-triäthylamin als Fluorierungsmittel hergestellt. Mit Piperidin-schwefeltrifluorid erhielt man ferner aus **18** die 3-Difluormethyl-cephemverbindung **19** (*Schema 2*), die nach bekannten Methoden in antibakteriell wirksame Cephalosporine (**20a, b**) übergeführt wurde. 3-Fluor-cephemderivate, z.B. **23b**, liessen sich ausgehend von entsprechenden 3-Hydroxy-cephemverbindungen, mit diesem Reagens jedoch nur in sehr geringer Ausbeute herstellen.

To our knowledge, 3-fluoromethyl-3-cephems (**1a**) and 3-difluoromethyl-3-cephem derivatives **1b** have not yet been described. 3-Fluoro-3-cephem derivatives of type **1c** have recently been disclosed in the patent literature [2].



We now report the preparation of such fluorides utilizing either 2-chloro-1,1,2-trifluoro-triethylamine (CTT) [3] [4] or piperidino sulfur trifluoride (PST) [5] [6] as fluorinating agents.