

Synthese von 3- α -Chlorvinylcephalosporinen

Wan-Joo Kim*, Myung Hee Jung, Jae-Du Ha und Kwang-Youn Ko

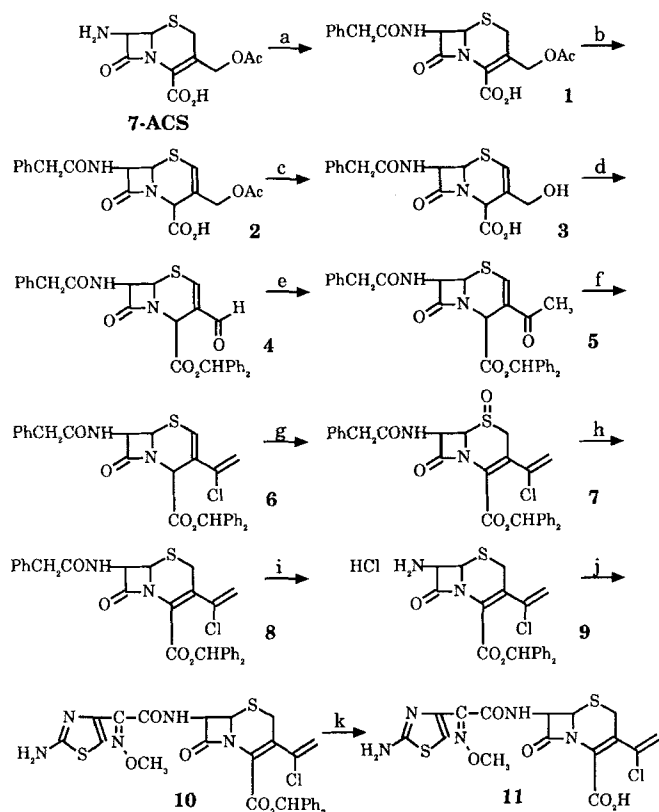
Korea Research Institute of Chemical Technology P.O. Box 9, Dae deog-Danji, Daejeon, Korea 305-606

Eingegangen am 5. Januar 1990

Von 7-Aminocephalosporansäure (7-ACS) ausgehend werden die 3- α -Chlorvinylcephalosporine **6**, **7**, **8**, **9**, **10** und **11** synthetisiert. **6**, **7**, **8**, **9** und **10** sind Zwischenstufen für die neue antibakterielle Verbindung **11**. Das Produkt **6** erhält man aus Acetylcephalosporin **5** und Triphenylphosphin in CCl_4 .

Synthesis of 3- α -Chlorvinylcephalosporines

Starting with 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) the 3- α -chlorvinylcephalosporines **6**, **7**, **8**, **9**, **10**, and **11** are prepared. **6**, **7**, **8**, **9**, and **10** are intermediates for the new antibacterial compound **11**. Product **6** is prepared from acetylcephalosporin **5** and triphenylphosphine in CCl_4 .



Schema : a) PhCH_2COCl b) $\text{Pyridin}/\text{Ac}_2\text{O}$ c) LiOH d) $\text{Jones Reagent}/\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}_2$ e) $\text{MeMgI}/\text{Jones Reagent}$ f) $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ g) *m*-Chloroperbenzoesäure h) PBr_3 i) $\text{PCl}_5/\text{Pyridin}$ j) ATA/FMS k) $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{Anisol}$

3-Substituierte Vinylcephalosporine wurden bereits synthetisiert^{1,2)}. Diese Substanzen zeigen eine sehr gute antibakterielle Aktivität gegen gram-negative Organismen³⁾. Wir versuchten die Chlorierung der α -Position der 3-Vinylgruppe. Verbindungen dieser Reihe sind bisher noch nicht bekannt. 3-Acetylcephalosporin **5** ist das Schlüsselprodukt zur Herstellung der 3- α -Chlorvinylcephalosporine. Wie das Schema zeigt, schützt man die 7-Position von 7-ACS mit Phenylacetylchlorid und erhält Verbindung **1**, daraus

entsteht durch basenkatalysierte Isomerisierung das Δ^2 -Cephalosporin **2**. Das 3-Hydroxymethyl-Derivat **3** bildet sich aus **2** durch Behandlung mit Lithiumhydroxid⁴⁾. Bei der Oxidation von **3** mit Chrom (VI)-oxid/ H_2SO_4 (*Jones-Reagens*) erhielten wir in sehr guten Ausbeuten das Formylderivat **4**. Die vom 3-Formylderivat abgeleiteten Benzhydrylester **4** ließen sich durch direkte Umsetzung mit Diphenyldiazomethan gewinnen⁵⁾. **5** entsteht aus **4** mit *Grignard* Reagenz (Methylmagnesiumiodid) und *Jones-Reagenz* (Chrom (VI)-oxid/ H_2SO_4)⁶⁾. Mit Triphenylphosphin in CCl_4 erhielten wir aus **5** das 3- α -Chlorvinyl-Derivat **6** in sehr geringer Ausbeute⁷⁻¹⁰⁾.

Die Kopplung der geminalen Vinylprotonen in **6** beträgt $J_{\text{vinyl H}} = 2.5 \text{ Hz}$.

Durch Behandlung von **6** mit *m*-Chlorperbenzoesäure gelangten wir zum Δ^3 -Cephem-1-oxid **7**. Die Reduktion von **7** mit PBr_3 liefert gute Ausbeuten an **8**. Aus **8** ließ sich durch Abspaltung der Phenylacetylseitenkette mit PCl_5 der Benzhydrylester **9** als Hydrochlorid erhalten. Das 7-Acyl-derivat **10** entsteht durch Kopplung von 7-Amino-3- α -chlorvinylcephalosporin **9** mit (2-Amino-4-thiazolyl)-(methoxyimino)-essigsäure¹¹⁾ und FMS (1-Methansulfoxy-6-trifluormethylbenzotriazol)¹²⁾ als Aktivierungsreagenz. Schließlich erhielten wir **11** durch Behandlung von **10** mit Trifluoressigsäure/Anisol.

Herrn Han-Kyung Kim unseres Institutes danken wir für die Durchführung von NMR-Messungen besonders herzlich.

Experimenteller Teil

Schmp.: Thomas-Hoover (unkorrigiert). - IR-Spektren: Shimadzu IR-435. - Massenspektren: JEOL JMS-DX 303 Mass Spectrometer JEOL JMA-DA 5000 Mass Data system. - NMR-Spektren: Bruker AM-300 NMR Spectrometer

7-Phenylacetamido-3-(1-chlorethenyl)-2-cephem-4-carbonsäurebenzhydrylester (**6**)

5.27 g (0.01 mol) **5** werden in 10 ml CCl_4 gelöst und mit 3.93 g (0.015 mol) Triphenylphosphin 24 h bei 78°C gerührt. Nach dem Einengen wird der Niederschlag in CH_2Cl_2 /Ethylacetat (2:1) gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird i.Vak. eingengt und durch Säulen-Chromatographie

(Toluol/Ethylacetat 6:1) getrennt. Ausb. 0.82 g (15%), Schmp. 118-120°. - IR (KBr): 3350-3200; 2900; 1770; 1730 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.40-7.20 (m, 15H, arom. H), 6.89 (s, 1H, 2-H), 6.86 (s, 1H, -CH(Ph)₂), 6.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H, -NH-), 5.59 (dd, J = 4.0, 8.5 Hz, 1H, 7-H), 5.37 (s, 1H, 4-H), 5.33, 5.28 (2xd, J = 2.5 Hz, 2H, =CH₂), 5.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H, 6-H), 3.65 (ABq, 2H, -CH₂-Ph). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.0, 165.5, 164.0 (C=O), 139-127 (arom. C), 124.5 (Cl-C=), 112.5 (=CH₂), 79.5 (-CH(Ph)₂), 60.0, 53.5 (C-6, C-7), 50.0 (C-4), 43.5 (CH₂-Ph). - C₃₀H₂₅ClN₂O₄S (545.06), MS: m/z = 545.

7-Phenylacetamido-3-(1-chlorethenyl)-3-cephem-4-carbonsäure-benzhydriylester-1-oxid (7)

0.37 g (0.68 mmol) **6** werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst, auf -5°C abgekühlt und mit 0.23 g (1.36 mmol) m-Chlorperbenzoesäure in 10 ml CH₂Cl₂ langsam tropfenweise versetzt. Nach 2 stdg. Rühren bei 20-25°C extrahiert man mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wäscht 2 mal mit je 50 ml gesättigter NaCl-Lösung. Der aus der org. Phase nach Trocknen und Eindampfen erhaltene Rückstand wird aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert. Ausb. 0.21 g (55%), Schmp. 217-220° (Zers.). - IR (KBr): 3300; 3000; 1780; 1720; 1650 cm⁻¹. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 8.60 (d, 1H, -NH-), 7.50-7.15 (m, 15H, arom. H), 7.00 (s, 1H, -CH-Ph₂), 5.95 (dd, 1H, J = 3.2; 8.0 Hz, 7-H), 5.30, 5.15 (2xbs, 2H, =CH₂); 4.90 (d, J = 3.2 Hz, 1H, 6-H), 3.85 (ABq, 2H, -CH₂-Ph), 3.60 (ABq, 2H, 2-H). - ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 171.1, 164.7, 160.1 (C=O), 139.5, 138.9, 135.8, 134.8, 129.1, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.4, 126.8, 126.6, 118.9 (arom. C und olef. C), 125.5 (Cl-C=), 118.4 (=CH₂), 78.8 (-CH(Ph)₂), 66.9, 58.7 (C-6, C-7), 45.4 (C-2), 41.5 (-CH₂-Ph). - C₃₀H₂₅ClN₂O₅S (561.1) Ber. C 64.1 H 4.46 N 5.0 Gef. C 64.1 H 4.53 N 5.0.

7-Phenylacetamido-3-(1-chlorethenyl)-3-cephem-4-carbonsäure-benzhydriylester (8)

0.20 g (0.36 mol) **7** werden in 10 ml DMF gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 0.07 ml PBr₃ versetzt. Nach 1 h Rühren gießt man in 10 ml Eiswasser, extrahiert mit Ethylacetat und wäscht mit gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die org. Phase mit MgSO₄, dampft i.Vak. ein und chromatographiert den erhaltenen Rückstand an Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan 1:2. Ausb. 0.12 g (61%), Schmp. 163-165°. - IR (KBr): 3250; 2900; 1770; 1720; 1650; 1220 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.40-7.20 (m, 15H, arom. H), 7.03 (s, 1H, -CH(Ph)₂), 6.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H, -NH-), 5.88 (dd, J = 4.9, 9.1 Hz, 1H, 7-H), 5.01 (d, J = 4.9 Hz, 1H, 6-H), 5.00, 4.90 (2xd, J = 1.8 Hz, 2H, =CH₂), 3.65 (ABq, J = 16.0 Hz, 2H, -CH₂-Ph), 3.50 (ABq, J = 18.0 Hz, 2H, 2-H). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 171.1, 164.6, 161.1 (C=O), 138.8, 138.0, 134.9, 133.4, 129.5, 129.3, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.1, 126.0 (arom. C und olef. C), 123.8 (Cl-C=), 118.3 (=CH₂), 79.3 (-CH(Ph)₂), 59.4 (C-7), 57.9 (C-6), 43.3 (-CH₂-Ph), 26.2 (C-2). - C₃₀H₂₅ClN₂O₄S (545.1), Ber. C 66.0 H 5.59 N 5.1 Gef. C 64.0 H 4.52 N 5.1.

7-Amino-3-(1-chlorethenyl)-3-cephem-4-carbonsäurebenzhydriylester-hydrochlorid (9)

Die auf -10°C gekühlte Lösung von 0.10 g (0.18 mmol) **8** in 15 ml CH₂Cl₂ wird mit 35.6 µl Pyridin und 9.2 mg PCl₅ in 15 ml CH₂Cl₂ versetzt und 1 h bei 10°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf -30°C gekühlt, mit 10 ml absol. Methanol versetzt und 2 h bei -10°C sowie 1 h bei RT gerührt. Nach dem Abdampfen kristallisiert man den Rückstand aus H₂O/Ethylether (1:10) um. Ausb. 0.06 g (72%), Schmp. 128-130°. - IR (KBr): 3380; 3010; 1770; 1720; 1220 cm⁻¹. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.45-7.20 (m, 10H, arom. H), 6.93 (s, 1H, -CH(Ph)₂), 5.20, 5.11 (2xd, J = 1.7 Hz, 2H, =CH₂), 5.10, 4.92 (d, J = 4.9 Hz, 2H, 6-H und 7-H), 3.65 (ABq, 2H, 2-H). - ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 161.1, 161.0 (C=O), 147.7, 139.5, 138.8, 135.0, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.9, 127.3,

126.8, 126.7, 126.2, 125.8 (arom. C und olef. C), 123.2 (Cl-C=), 118.3, (=CH₂), 78.6 (-CH(Ph)₂), 63.2, 59.0 (C-6 und C-7), 25.6 (C-2). - C₃₂H₂₀Cl₂N₂O₃S (463.4) Ber. C 61.8 H 4.45 N 6.5 Gef. C 57.5 H 4.45 N 6.2.

7-[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino-3-(1-chlorethenyl)-3-cephem-4-carbonsäure-benzhydriylester (10)

0.28 g (1.4 mmol) (2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)essigsäure werden in 5 ml DMF gelöst und mit 0.19 ml Triethylamin versetzt. Nach 10 min Rühren gibt man 0.46 g (1.64 mmol) 1-Methansulfoxy-6-trifluormethylbenzotriazol unter Eiskühlung zu, rührt 20 min weiter, versetzt mit 0.10 g (0.2 mmol) **9** und rührt nochmals 1 h bei RT. Dann gießt man 20 ml H₂O/Ethylacetat 1:1 in die Reaktionsmischung und hält auf pH 7.5 mit NaHCO₃. Die org. Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat 1:1 chromatographiert. Ausb. 0.11 g (90%), Schmp. 164-166°. - IR (KBr): 3300; 2900; 1770; 1600 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H, -NH-), 7.40-7.25 (m, 10H, arom. H), 7.05 (s, 1H, 5-Position Aminothiazol), 6.85 (s, 1H, -CH(Ph)₂), 6.08 (dd, J = 5.0, 9.0 Hz, 1H, 7-H), 5.25 (bs, 2H, -NH₂), 5.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H, 6-H), 5.05, 4.85 (2xd, J = 1.8 Hz, 2H, =CH₂), 4.08 (s, 3H, -OCH₃), 3.60 (ABq, 2H, 2-H). - C₃₈H₂₄ClN₅O₅S₂ (610.1), MS: m/z = 610

7-[(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino-3-(1-chlorethenyl)-3-cephem-4-carbonsäure (11)

0.11 g (0.18 mmol) **10** werden in 5 ml CH₂Cl₂ gelöst und unter Eiskühlung mit 1 ml Trifluoressigsäure und 0.5 ml Anisol versetzt. Nach 1 stdg. Rühren dampft man die Reaktionsmischung ein, suspendiert den Rückstand in 10 ml Diisopropylether, filtriert den Niederschlag ab und trocknet ihn. Quantitative Ausbeute, Schmp. 238-239° (Zers.). - IR (KBr): 3400-3200; 2900; 1780; 1650; 1170 cm⁻¹. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 9.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H, -NH-), 7.60 (sehr breit, 2H, -NH₂), 6.80 (s, 1H, 5-Position Aminothiazol), 5.85 (dd, J = 4.8, 8.0 Hz, 1H, 7-H), 5.52, 5.48 (2xd, J = 1.8 Hz, 2H, =CH₂), 5.25 (d, J = 4.8 Hz, 1H, 6-H), 4.90-4.30 (sehr breit, 1H, -COOH), 3.90 (s, 3H, -OCH₃), 3.70 (ABq, 2H, 2-H). - ¹³C-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) = 169.1 (-COOH), 163.6, 162.9, 162.2 (C=O, C=N), 158.1, 147.3 (C-2 und C-4 Aminothiazol), 135.8, 127.2, 121.43 (olef. C und C-5 Aminothiazol), 118.0 (Cl-C=), 109.5 (=CH₂), 62.3 (-OCH₃), 51.5, 50.9 (C-6 und C-7), 26.2 (C-2). - C₁₅H₁₄ClN₅O₅S₂ (443.9).

Literatur

- 1 K. Kawabata, H. Yamanaka, H. Takasugi und T. Takaya, J. Antibiotics 39, 404, 1986.
- 2 J.A. Webber, J.L. Ott und R.T. Vasileff, J. Med. Chem. 18, 986 (1975).
- 3 K. Kawabata, T. Masugi und T. Takaya, J. Antibiotics 39, 384, 1986.
- 4 Philip J. Beeby, U.S. Patent, 4,112,087 (1978); C.A. 90, 103991m (1979).
- 5 H. Peter und H. Bickel, Helv. Chim. Acta. 57, 2044 (1974).
- 6 D.O. Spry, U.S. Patent, 4,012,380 (1977); C.A. 86, 16686z (1977).
- 7 G.P. Posner, G.L. Loomis und H.S. Sawaya, Tetrahedron Lett. 16, 1373 (1975).
- 8 R.G. Weiss und E.I. Snyder, J. Org. Chem. 35, 1627 (1970).
- 9 J.D. Slagle, T.T.-S. Huang und B. Franzus, J. Org. Chem. 46, 3526 (1981).
- 10 N.S. Isaacs und D. Kirkpatrick, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 443.
- 11 K.D. Hardy, F.P. Harrington und A.V. Stachulski, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1984, 1227.
- 12 C.H. Lee, C.J. Moon, K.S. Kim, J.H. Kim und D.W. Kim, Bull. Korean Chem. Soc. 8, 336 (1987).

[Ph773]