

Versuche zur Totalsynthese von Cephalosporinderivaten, III<sup>1)</sup>

## Darstellung von Cephemverbindungen durch Ringschlußreaktionen an *cis*-3-Phenylacetamido-4-alkylthio-2-azetidinonen

Rudolf Lattrell<sup>\*)</sup> und Gerhard Lohaus<sup>\*\*)</sup>

Farbwerke Hoechst AG, D-623 Frankfurt (Main) 80

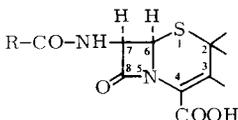
Eingegangen am 12. Juli 1973

*cis*-3-Phenylacetamido-4-alkylthio-2-azetidinone **1** mit Ketonfunktionen in den Seitenketten an Schwefel und Stickstoff können zu  $\Delta^3$ - und  $\Delta^2$ -Cephemverbindungen **2** bzw. **3** cyclisiert werden. Daneben werden die isomeren Verbindungen **4** erhalten. Die Umwandlung der  $\Delta^2$ -Cephemverbindungen **3** in die  $\Delta^3$ -Cephemverbindungen **4** wird beschrieben.

**Studies on the Total Synthesis of Cephalosporin Derivatives, III<sup>1)</sup>. — Synthesis of Cephem Derivatives by Ring Closure Reactions of *cis*-3-Phenylacetamido-4-alkylthio-2-azetidinones**

*cis*-3-Phenylacetamido-4-alkylthio-2-azetidinones **1** with ketone functions in the side chains attached to sulfur and nitrogen can be cyclized to yield  $\Delta^3$ - and  $\Delta^2$ -cephem derivatives **2** and **3**, respectively. The isomeric compounds **4** are also obtained. The transformation of the  $\Delta^2$ -cephem compounds **3** into the  $\Delta^3$ -cephem compounds **4** is described.

Cephalosporine enthalten das  $\beta$ -Lactam-Dihydrothiazin-Ringsystem. Allen bisher bekannten antibakteriellen Verbindungen dieser Klasse gemeinsam ist die Carbonylgruppe in Stellung 4, die Amidfunktion in Stellung 7 und die  $\Delta^3$ -Doppelbindung. Die Wasserstoffatome am  $\beta$ -Lactamring stehen außerdem in *cis*-Stellung zueinander.



Eine Totalsynthese des Cephemsystems sollte sich im Prinzip auf zwei Wegen verwirklichen lassen: entweder durch Anbau eines  $\beta$ -Lactamringes an ein vorgegebenes Dihydrothiazin oder durch Ankondensation des schwefelhaltigen Sechsrings an ein *cis*-konfiguriertes  $\beta$ -Lactam<sup>2)</sup>. Im letzten Falle bietet sich insbesondere die Möglichkeit an, durch Reaktionen an geeignet substituierten  $\beta$ -Lactamen einen Ringschluß unter Bildung der  $\Delta^3$ -Doppelbindung vorzunehmen. Diese Doppelbindung steht in Konjugation zur Carboxylgruppe, für den Ringschluß kommen deshalb aldolartige Kondensationen in Betracht.

<sup>\*)</sup> Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

<sup>\*\*)</sup> Herrn Prof. Dr. W. Schultheis zum 70. Geburtstag gewidmet.

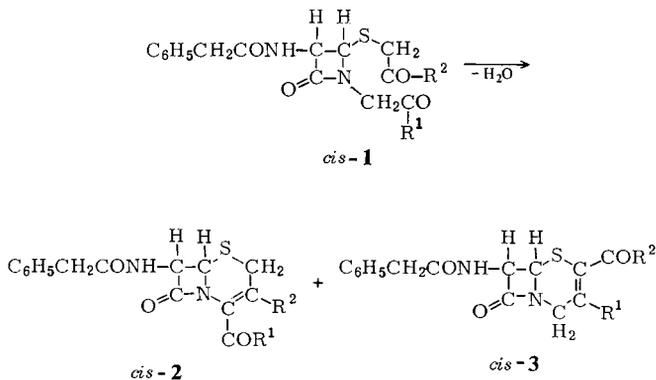
<sup>1)</sup> I. Mitteilung: R. Lattrell und G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. 1974, 870; II. Mitteilung: R. Lattrell und G. Lohaus, Liebigs Ann. Chem. 1974, 901, voranstehend.

<sup>2)</sup> Beide Wege wurden bisher beschritten, vgl. K. Heusler in Cephalosporins and Penicillins (H. Flynn), S. 255, Academic Press, New York 1972.

In den vorhergehenden Mitteilungen<sup>1)</sup> beschrieben wir die Synthese von in 1-Stellung substituierten *cis*-3-Acylamino-4-alkylthio-2-azetidinonen **1**. Die Einführung von funktionellen Gruppen, insbesondere von Keton- und Esterfunktionen in den Seitenketten am Schwefel und Ringstickstoff, schufen die Voraussetzung, eine Kondensation zwischen diesen Seitenketten unter Eliminierung von Wasser und Bildung von *cis*-Cephemverbindungen zu untersuchen.

#### Darstellung von Cephemverbindungen aus 2-Azetidinonen mit Ketonfunktionen in den Seitenketten

*cis*-3-Phenylacetamido-4-alkylthio-2-azetidinone **1** mit Ketonfunktionen in den Substituenten am Schwefel und Ringstickstoff lassen sich unter Bildung von Cephemverbindungen cyclisieren. Die Eliminierung von Wasser zwischen der einen Ketonfunktion und der durch die andere Ketonfunktion aktivierten  $\alpha$ -ständigen  $\text{CH}_2$ -Gruppe ist grundsätzlich in zwei Richtungen möglich. Es werden deshalb neben den gewünschten  $\Delta^3$ -Cephemverbindungen **2** auch  $\Delta^2$ -Cephemverbindungen **3** mit dem Carbonylsubstituenten in 2-Position erhalten. Das Mengenverhältnis der Isomeren hängt in erster Linie von der Konstitution der Ausgangsverbindungen **1**, in gewissem Grade aber auch vom Kondensations- und Lösungsmittel ab.



$\text{R}^1, \text{R}^2$ : siehe Tabelle 1

Optimale Ausbeuten werden mit Aluminium-tri(tert.-butylat) oder Titan-tetra(tert.-butylat) als Kondensationsmittel in siedenden tertiären Alkoholen oder in Toluol sowie Xylol bei Temperaturen zwischen 100 und 140°C erzielt.

Die Tabelle 1 zeigt Maximalausbeuten an Cephemverbindungen **2** und **3**, die nach zahlreichen Ringschlußversuchen mit den verschiedensten Kondensations- und Lösungsmitteln erhalten wurden.

Eine Trennung der Isomeren **2** und **3** wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel erreicht. Die  $\Delta^3$ -Cephemverbindungen **2** haben den höheren  $R_F$ -Wert und werden jeweils zuerst eluiert. Reine Verbindungen erhält man durch einmaliges Umkristallisieren aus Methanol. In den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren weisen die  $\beta$ -Lactamprotonen die für *cis*-Verbindungen charakteristische Kopplungskonstante von  $J = 4.5$  Hz auf.

Tabelle 1. Cephemverbindungen **2** und **3** aus 2-Acetidinenon **1**

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>2</b>		<b>3</b>		Reaktionsbedingungen a)
			% Ausb.	Schmp. [°C]	% Ausb.	Schmp. [°C]	
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	21	196	7	181	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>3</sub> Al, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH 90 min, 83°C
			17		33		[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>4</sub> Ti, Toluol, 60 min, 110°C
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<2	Harz <sup>b)</sup>	51	154	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>4</sub> Ti, Xylol, 60 min, 140°C
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	33	179	7	Harz <sup>b)</sup>	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>3</sub> Al, Xylol 30 min, 140°C
			15		<5		[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>4</sub> Ti, Xylol, 30 min, 140°C
<b>d<sup>d)</sup></b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub>	4.7	169	4.5 <sup>c)</sup>	200	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>4</sub> Ti, Xylol, 15 min, 140°C
<b>e<sup>d)</sup></b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	17	158	41	151	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>4</sub> Ti, Xylol, 20 min, 140°C
<b>f<sup>d)</sup></b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	17	198	28	169	[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>4</sub> Ti, Xylol, 15 min, 130°C

a) Es bedeuten der Reihenfolge nach: Kondensationsmittel, Lösungsmittel, Zeit, Reaktionstemperatur.

b) Nicht rein erhalten.

c) Daneben 4% Umlagerungsverbindung **4c**.

d) Darstellung der Ausgangsverbindungen **1d**, **e**, **f** aus den entsprechenden 4-Mercapto-2-acetidinenon<sup>3)</sup>.

Die Kondensationsprodukte **2** und **3** zeichnen sich durch eine sehr unterschiedliche Stabilität aus. Während die  $\Delta^3$ -Cephemverbindungen **2** unter allen untersuchten Bildungsbedingungen stabil sind und keine Folgereaktionen eingehen, lagern sich die  $\Delta^2$ -Cephemverbindungen **3** relativ leicht in die isomeren  $\Delta^3$ -Cephemverbindungen **4** um. Diese Umlagerung kann sich bereits während der Kondensationsreaktion vollziehen, so daß in Abhängigkeit von Kondensationsmittel, Lösungsmittel und Temperatur entweder bevorzugt die Primärkondensationsprodukte **2** und **3** oder aber Gemische der Verbindungen **2**, **3** und **4** erhalten werden.

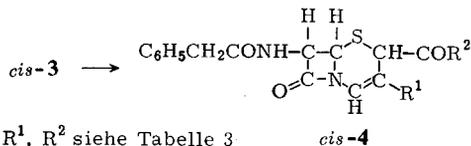


Tabelle 2 zeigt diese Zusammenhänge am Beispiel der Reaktion von **1a** unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Die primären Cyclisierungsprodukte **2a** und **3a** entstehen bevorzugt unter den Reaktionsbedingungen, die in Tabelle 1 aufgeführt sind. Aus der Verbindung **1d** wird dagegen auch unter optimalen Bedingungen neben **2d** und **3d** die umgelagerte  $\Delta^3$ -Cephemverbindung **4c** in nahezu gleicher Ausbeute gebildet (Tab. 1).

<sup>3)</sup> R. Lattrell, Liebigs Ann. Chem., Veröffentlichung in Vorbereitung.

Tabelle 2. Reaktion von **1a** zu **2a**, **3a** und **4a** unter verschiedenen Versuchsbedingungen

Kondensationsmittel (Äquivalente)	Lösungs- mittel	Reaktions- bedingungen	Produkte	% Ausb.
[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>3</sub> Al (3)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	90 min, 80°C	<b>2a</b> <b>3a</b>	21 7
[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>4</sub> Ti (3)	Toluol	60 min, 110°C	<b>2a</b> <b>3a</b>	17 33
[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>3</sub> Al (2)	Toluol	45 min, 110°C	<b>2a</b> + <b>4a</b> <sup>a)</sup> <b>3a</b>	20 2
[(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> CO] <sub>3</sub> Al (1.5)	— <sup>b)</sup>	10 min, 155°C	<b>2a</b> + <b>4a</b> <sup>a)</sup> <b>3a</b>	24 4
(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> SnN(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> (2)	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	40 min, 80°C	<b>2a</b> + <b>4a</b> <sup>a)</sup>	15
TiCl <sub>4</sub> /Pyridin <sup>4)</sup>	Tetrahydrofuran	24 h, 0°C	<b>2a</b> + <b>4a</b> <sup>a)</sup> <b>3a</b>	18 5

a) Die Verbindungen **2a** und **4a** besitzen den gleichen *R<sub>F</sub>*-Wert. Eine Trennung durch Chromatographie über Kieselgel ist nicht möglich. Das Produktverhältnis kann aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum bestimmt werden.

b) Schmelze.

Eine quantitative Isomerisierung von reinen Δ<sup>2</sup>-Cephemverbindungen **3** in Cephemisomere der Konstitution **4** wird in dipolaren aprotischen Lösungsmitteln unter der Einwirkung von Salzen schwacher Säuren wie Natriumazid oder Natriumacetat erreicht. Während in einer Lösung der Verbindung **3a** in Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriimid nach 24 Stunden nur Spuren des Isomeren **4a** nachzuweisen sind, bewirkt die Zugabe von Natriumazid eine vollständige Umlagerung innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur. Auch die übrigen Verbindungen **3** werden unter diesen Bedingungen leicht umgelagert, während die Δ<sup>3</sup>-Cephemverbindungen **2** auch nach längeren Reaktionszeiten unverändert bleiben. Die Tabelle 3 zeigt die durch Umlagerung erhaltenen Δ<sup>3</sup>-Cephemisomeren **4**.

Tabelle 3. Δ<sup>3</sup>-Cephemisomere **4** durch Umlagerung der Verbindungen **3**

<b>4</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% Ausb.	Schmp. [°C] (umkrist. aus)	Reaktions- zeit <sup>a)</sup>	Ausgangs- verbindung
<b>a</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	94	179 (CH <sub>3</sub> OH)	30 min	<b>3a</b>
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	90	222 (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	12 h	<b>3b</b>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub>	95	163 (CH <sub>3</sub> OH)	15 min	<b>3d</b>
<b>d</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	98	amorph	< 1 h	<b>3e</b>
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	95	157 (CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	2 h	<b>3f</b>

a) In Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur.

4) W. Lehnert, Tetrahedron Lett. 1970, 4723.

**Antibakterielle Aktivität:** Die dargestellten neuen Cephemderivate wurden *in vitro* gegen mehrere Stämme von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien getestet. Dabei zeigten beispielsweise die Verbindungen **4a**, **2d**, **3d** und **4c** gegen *Streptococcus pyogenes* und *Staphylococcus aureus* minimale Hemmkonzentrationen im Bereich von 50–200 µg/ml, wobei die Umlagerungsverbindungen **4** im Vergleich zu den Primärkondensationsprodukten **2** die größere Aktivität aufwiesen<sup>5)</sup>.

#### Kondensationsversuche an 2-Azetidinonen **5** mit Aldehyd- und Esterfunktionen in den Seitenketten

Für eine gute antibakterielle Wirkung von Cephalosporinderivaten ist das Vorliegen einer Carboxylfunktion in 4-Stellung notwendig. Wir versuchten deshalb die Synthese derartig substituierter Cephemverbindungen auf mehreren Wegen. Cyclisierungsversuche an 3-Phenylacetamido-4-alkylthio-2-azetidinonen mit Esterfunktionen in den Seitenketten am Schwefel und Ringstickstoff (**5a–d**)<sup>1)</sup> führten unter keiner der von uns angewendeten und in mannigfacher Weise variierten Versuchsbedingungen zu Reaktionsprodukten definierter Struktur. Auch bei dem Nitril **5e**, das ausgehend von **5b** über das Amid **5f** dargestellt wurde, ist überraschenderweise im Hinblick auf die Ergebnisse bei den Ketonen die CH<sub>2</sub>-Gruppe am Stickstoff nicht genügend aktiviert. Cyclisierungsprodukte wurden nicht erhalten, ebensowenig aus den Verbindungen **5g** mit Acetessigester-, **5h** mit Malonester-, **5i** und **5k** mit Brenztraubensäureseitenketten sowie dem Aldehyd **5m**<sup>1)</sup>.

$$\begin{array}{c}
 \text{cis-5} \\
 \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONH}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}=\text{C}}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{N}-\text{R}^1}{\text{C}}}-\text{SR}^2
 \end{array}$$

<b>5</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
<b>a</b>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub>
<b>b</b>	CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>c</b>	CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>d</b>	CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> OOCCH <sub>2</sub>
<b>e</b>	CNCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>f</b>	H <sub>2</sub> NCOCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>g</b>	CH <sub>3</sub> COCH   COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>h</b>	(CH <sub>3</sub> OOC) <sub>2</sub> CH	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>i</b>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCCOCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>j</b>	CH <sub>2</sub> =C-CH <sub>2</sub>   COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>
<b>k</b>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COCCOCH <sub>2</sub>
<b>l</b>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> =C-CH <sub>2</sub>   COOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
<b>m</b>	HCOCH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub>

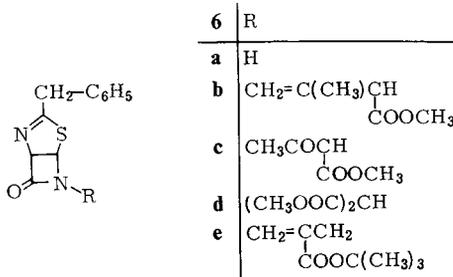
Untersucht wurde die Einwirkung von Katalysatoren, die bei den Knoevenagel-, Dieckmann- oder Aldolkondensationen verwendet werden, z. B. Piperidin, *N*-Methyl-

<sup>5)</sup> Verbindungen der Konstitution **2**, die durch Umwandlungen der C-4-Carboxylgruppe in Cephalosporinen gewonnen wurden, hatten eine vergleichbare biologische Aktivität: T. Jen, B. Dienel, J. Frazee und J. Weisbach, J. Med. Chem. **15**, 1172 (1972).

piperazin, Pyridin, Piperidinacetat, Natriumhydrid, Natriumamid, Alkalialkoholate, Kalium-tert.-butylat, Aluminium-tri(tert.-butylat), Titan-tetra(tert.-butylat), Bortri-fluorid-ätherat, Fluorwasserstoff, *p*-Toluolsulfonsäure, Aluminiumtrichlorid, Methylcalciumjodid, Dicyclohexylcarbodiimid, Titan-tetrachlorid/Pyridin<sup>4)</sup>, „Bariumper-nitrid“ (Ba<sub>3</sub>N<sub>4</sub>)<sup>6)</sup> oder Triäthylboran/Essigsäure<sup>7)</sup>.

Versuche, in den Verbindungen **2a** und **2c** die Acetyl- bzw. Benzoylgruppe unter den Bedingungen der Beckmann-Umlagerung in Säurefunktionen überzuführen, waren stets von einer Zerstörung des β-Lactamsystems begleitet.

Die Verbindung **5g** wurde aus **6b**<sup>8)</sup> dargestellt. Ozonoxidation führte zunächst zur Verbindung **6c**, deren Umsetzung mit Bromaceton<sup>9)</sup> **5g** lieferte. Die Verbindungen **5h** und **5j** wurden aus **6a** hergestellt. Alkylierung<sup>10)</sup> von **6a**<sup>8)</sup> mit Brommalonsäure-dimethylester bzw. 2-Brommethylacrylsäure-tert.-butylester ergibt die Verbindungen **6d** bzw. **6e** und deren Umsetzung mit Bromaceton<sup>9)</sup> **5h** bzw. **5j**. Die Einführung der Brenztraubensäureseitenkette (**5i** und **5k**) gelang durch Ozonoxidation der Verbindungen **5j** bzw. **5l**<sup>3)</sup>.



Wir danken den Herren Dr. E. Schrunner und Dr. D. Zaloudek für die Durchführung der biologischen Teste, den Herren Dr. F. Cavagna und Dr. H. Rehling für die Aufnahme und die Hilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren, sowie den Herren A. Ernst und H. Pawlowski für geschickte experimentelle Mitarbeit.

## Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf der Kofler-Heizbank bestimmt und sind korrigiert. — Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel (0.02–0.5 mm) der Fa. Woelm, das mit 10% Wasser desaktiviert wurde, verwendet. Die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde auf Fertigplatten, Kieselgel F<sub>254</sub> der Fa. Merck in den jeweils angegebenen Fließmitteln ausgeführt. Die Flecken wurden mit Jod sichtbar gemacht. — Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Gerät 157 aufgenommen, die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit dem Gerät Varian T 60 oder HA-100 gemessen (Tetramethylsilan als innerer Standard).

<sup>6)</sup> K.-H. Linke, H. Lingmann und R. Taubert, Z. Naturforsch. B **24**, 937 (1969).

<sup>7)</sup> W. Fenzl und R. Köster, Angew. Chem. **83**, 807 (1971).

<sup>8)</sup> R. D. G. Cooper und F. L. José, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 2575 (1970) und **94**, 1021 (1972). E. Lilly (Erf. R. D. G. Cooper), D. O. S. 2029099 (28. Jan. 1971) [C. A. **74**, P 87967 v, (1971)]. Glaxo Lab. (Erf. D. H. R. Barton, A. G. Long, E. M. Wilson, W. G. Underwood und B. E. Looker), D. O. S. 2138303 (10. Feb. 1972) [C. A. **76**, P 140 783 b, (1972)].

<sup>9)</sup> Glaxo Lab. (Erf. D. H. R. Barton, P. G. Sammes, G. N. Hewitt, E. B. Looker und G. W. Underwood), D. O. S. 2138320 (4. Mai 1972) [C. A. **77**, P 61 987 p (1972)].

<sup>10)</sup> Glaxo Lab. (Erf. D. H. R. Barton, G. W. Underwood, P. Stoke, E. B. Looker und G. Hewitt) D. O. S. 2138319 (4. Mai 1972) [C. A. **77**, P 48447 t (1972)].

### Darstellung von Cephemverbindungen aus 2-Azetidinonen mit Ketonfunktionen in den Seitenketten

*cis-4-Acetyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (2a)* und *cis-2-Acetyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^2$ -cephem (3a)*: 20.9 g (0.06 mol) *cis*-1-Acetylthio-3-phenylacetamido-2-azetidinon<sup>1)</sup> (**1a**) und 44.2 g (0.18 mol) Aluminium-tri(tert.-butylat) werden in 180 ml tert.-Butylalkohol 90 min unter Rückfluß erhitzt. Man neutralisiert mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, schüttelt mit Methylendichlorid aus, dampft die organische Phase i. Vak. ein und löst den Rückstand in 40 ml Methanol. Nach 3 d bei 0°C werden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 3.1 g **2a** vom Schmp. 196–197°C; DC:  $R_F = 0.41$  (**1a**:  $R_F = 0.09$ ), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). Der Mutterlaugenrückstand wird mit Äthylacetat/Cyclohexan = 2:1 (Säule, 3.5 × 130 cm) chromatographiert. Man eluiert nacheinander weitere 0.45 g **2a**, sodann 1.2 g **3a** vom Schmp. 181–182°C (aus Methanol), DC:  $R_F = 0.28$ , und zuletzt 3 g **1a**. Gesamtausb. (bezogen auf umgesetztes **1a**): 3.55 g (21%) **2a**, 1.2 g (7%) **3a**. — IR (KBr) von **2a**: 3250 (NH), 1760 (Lactam-CO), 1700 (CO), 1660 cm<sup>-1</sup> (Amid I). IR (KBr) von **3a**: 3250 (NH), 1770 (Lactam-CO), 1690 (CO), 1660 cm<sup>-1</sup> (Amid I). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von **2a**:  $\delta = 2.03$  (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s; 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.30 (ABc; 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.64 (s; 3H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.96 (d,  $J = 5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.80 (dd,  $J = 5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.41 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 7.32 ppm (s; 5 Aromaten-H). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) von **3a**:  $\delta = 1.88$  (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 2.28 (s; 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.45 und 4.15 (AB,  $J = 19$  Hz; 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.63 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.98 (d,  $J = 5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.63 (dd,  $J = 5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.50 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 7.30 ppm (s; 5 Aromaten-H).

C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (330.4) Ber. C 61.80 H 5.49 N 8.48 S 9.70

**2a**: Gef. C 62.1 H 5.5 N 8.8 S 9.7

**3a**: Gef. C 62.0 H 5.3 N 8.6 S 9.7

Nach Reaktion von 3.5 g **1a** mit 10 g Titan-tetra(tert.-butylat) in 40 ml siedendem Toluol während 1 h und Reinigung wie voranstehend werden 17% **2a** neben 33% **3a** erhalten.

*cis-2-Benzoyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^2$ -cephem (3b)*. — 821 mg (2 mmol) *cis*-1-Acetylthio-3-phenylacetamido-2-azetidinon<sup>1)</sup> (**1b**) und 3.06 g (9 mmol) Titan-tetra(tert.-butylat) werden in 8 ml Xylol 60 min bei 140°C magnetisch gerührt. Nach 25 min ist eine klare Lösung entstanden. Man arbeitet wie voranstehend auf, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und chromatographiert wie voranstehend den öligen Rückstand mit Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). Man erhält ein Harz, das in 4 ml Methanol gelöst wird. Nach Anreiben scheiden sich weiße Kristalle aus, die abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen werden. Ausb. 400 mg (51%); Schmp. 166–167°C. — DC:  $R_F = 0.20$  (**1b**:  $R_F = 0.15$ ), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). — IR (KBr): 3260 (NH), 1770 (Lactam-CO), 1670 cm<sup>-1</sup> (breit; CO und Amid I). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.66$  (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.53 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.45 und 4.23 (AB,  $J = 18$  Hz; 2H, CH<sub>2</sub>N), 5.05 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.60 (dd,  $J = 5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.54 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 7.15 (s, 5 Aromaten-H), 7.60 ppm (mc; 5 Aromaten-H).

C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (392.5) Ber. C 67.33 H 5.13 N 7.14 S 8.17

Gef. C 67.3 H 5.1 N 7.0 S 8.2

*cis-4-Benzoyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (2c)* und *cis-2-Acetyl-3-phenyl-7-phenylacetamido- $\Delta^2$ -cephem (3c)*: 8.2 g (20 mmol) *cis*-4-Acetylthio-1-phenacyl-3-phenylacetamido-2-azetidinon (**1c**) und 19.2 g (80 mmol) Aluminium-tri(tert.-butylat) in 120 ml Xylol werden 30 min bei 140°C gerührt. Man arbeitet wie für **2a** und **3a** auf und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der harzige Rückstand wird in 20 ml Methanol gelöst und 3 d bei –20°C belassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 1.6 g **2c** vom Schmp. 178–179°C; DC:  $R_F = 0.27$  (**1c**:  $R_F = 0.13$ ), Fließ-

mittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). Der Mutterlaugenrückstand wird mit Äthylacetat/Cyclohexan = 2:1 (Säule,  $3.5 \times 130$  cm) chromatographiert. Man eluiert zunächst weitere 1 g **2c** (Gesamtausb. 2.6 g = 33%), sodann 0.55 g (7%) harziges **3c**; DC:  $R_F = 0.20$ , Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1).

**2c**: IR (KBr): 3240 (NH), 1760 (Lactam-CO), 1660  $\text{cm}^{-1}$  (breit; CO und Amid I). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.66$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.90 und 3.36 (AB,  $J = 17$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.35 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.70 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.30 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.22 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 6.80 (s; 5 Aromaten-H), 7.10 ppm (mc; 5 Aromaten-H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (392.5) Ber. C 67.33 H 5.13 N 7.14 S 8.17

Gef. C 67.3 H 5.3 N 7.2 S 8.1

**3c**:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.64$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.45 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.50 und 4.25 (AB,  $J = 18$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4.80 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.40 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.20 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 6.85 ppm (mc; 10 Aromaten-H).

*cis*-3-Acetoxyethyl-4-acetyl-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (**2d**), *cis*-2-Acetoxyacetyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^2$ -cephem (**3d**) und *cis*-2-Acetoxyacetyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (**4c**): 2.3 g (5.6 mmol) *cis*-1-Acetyl-4-(3-acetoxy-2-oxopropylthio)-3-phenylacetamido-2-azetidinon<sup>3)</sup> (**1d**) und 5.1 g (15 mmol) Titan-tetra(tert.-butylat) in 20 ml Xylol werden 14 min bei  $140^\circ\text{C}$  gerührt. Man kühlt ab, versetzt mit 1 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  schüttelt mit Methylenchlorid aus, wäscht die organische Phase mit Wasser und dampft i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit Äthylacetat/Cyclohexan = 2:1 (Säule,  $3.5 \times 130$  cm) chromatographiert. Aus den Fraktionen 10–20 (je 35 ml) werden 250 mg eines Gemisches von **2d** [DC:  $R_F = 0.37$  (**1d**:  $R_F = 0.09$ ), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan = 2:1] und **4c** (DC:  $R_F = 0.42$ ); aus den Fraktionen 21–45 werden 210 mg eines Gemisches von **3d** (DC:  $R_F = 0.21$ ) und **4c** isoliert. Rohausb. 460 mg (21%). Man löst die erste Kristallfraktion von 250 mg in 2 ml Methanol und beläßt 3 h bei Raumtemp. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt und mit Methanol gewaschen. Ausb. 100 mg (4.7%) reines **2d** vom Schmp.  $169\text{--}170^\circ\text{C}$ . Die 2. Kristallfraktion (210 mg) wird ebenfalls in 2 ml Methanol gelöst und die ausgeschiedenen Kristalle nach 4 h abgesaugt. Ausb. 90 mg (4.5%) reines **3d** vom Schmp.  $200\text{--}201^\circ\text{C}$ . Zur Isolierung von **4c** werden die Rückstände der beiden vereinigten Mutterlaugen in 2 ml Methanol gelöst. Nach Anreiben scheiden sich Kristalle aus, die nach 24 h abgesaugt werden. Ausb. 85 mg (4%) **4c** vom Schmp.  $163^\circ\text{C}$ . — IR (KBr) von **2d**: 3240 (NH), 1785 (Lactam-CO), 1750, 1710 (CO), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). IR (KBr) von **3d**: 3240 (NH), 1780 (Lactam-CO), 1755, 1700 (CO), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). IR (KBr) von **4c**: 3240 (NH), 1775, Schulter bei 1755 und 1740 (CO), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). — 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **2d**:  $\delta = 2.06$  (s; 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2.40 (s; 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.30 und 3.53 (AB,  $J = 18$  Hz;  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.65 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.62 und 5.00 (AB,  $J = 14$  Hz;  $\text{CH}_2$ ), 4.98 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.86 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.30 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 7.30 ppm (mc; 5 Aromaten-H). 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **3d**:  $\delta = 1.90$  (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (s; 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 3.50 und 4.17 (AB,  $J = 19$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.62 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.80 (s; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.00 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.62 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.43 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 7.30 ppm (5 Aromaten-H). 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) von **4c**:  $\delta = 1.73$  (d,  $J = 1.5$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 (s; 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 3.62 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.00 (s; 1H, CH), 4.77 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 4.86 (s; 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.65 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.10 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 6.62 (breit; 1H, CH=), 7.30 ppm (mc; 5 Aromaten-H).

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$  (388.4) Ber. C 58.75 H 5.19 N 7.21 S 8.25

**2d**: Gef. C 58.7 H 5.2 N 7.1 S 8.3

**3d**: Gef. C 58.8 H 5.3 N 7.2 S 8.3

**4c**: Gef. C 58.7 H 5.2 N 7.3 S 8.2

*cis*-4-Acetyl-3-(2-äthylthioäthyl)-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (**2e**) und *cis*-2-(3-Äthylthio-1-oxopropyl)-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^2$ -cephem (**3e**): 1.05 g (2.5 mmol) *cis*-1-Acetyl-4-(4-äthylthio-2-oxobutylthio)-3-phenylacetamido-2-azetidinon<sup>3)</sup> (**1e**) und 2.58 g (7.6 mmol) Titan-tetra(tert.-butylat) werden in 15 ml Xylol 20 min bei 140°C gerührt. Man arbeitet wie vorstehend auf und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der harzige Rückstand wird mit Äthylacetat/Cyclohexan = 2:1 (Säule, 3 × 130 cm) chromatographiert. Man eluiert nacheinander 140 mg **2e** (17% bezogen auf umgesetztes **1e**) vom Schmp. 158°C (aus Methanol), [DC:  $R_F$  = 0.5 (**1e**:  $R_F$  = 0.13), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan = 2:1], sodann 350 mg (41%) **3e** vom Schmp. 151°C (aus Methanol), (DC:  $R_F$  = 0.32) und schließlich 150 mg Ausgangssubstanz **1e**. — IR (KBr) von **2e**: 3240 (NH), 1760 (Lactam-CO), 1670, Schulter bei 1680  $\text{cm}^{-1}$  (CO und Amid I). IR (KBr) von **3e**: 3240 (NH), 1790 (Lactam-CO), 1710 (CO), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). — 100-MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) von **2e**:  $\delta$  = 1.26 (t; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (s; 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.3–2.8 (m; 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  und  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.25 und 3.52 (AB,  $J$  = 18 Hz;  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.64 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.98 (d,  $J$  = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.82 (dd,  $J$  = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.14 (d,  $J$  = 8 Hz; NH), 7.3 ppm (mc; 5 Aromaten-H). 100-MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) von **3e**:  $\delta$  = 1.28 (t; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.88 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.56 (q; 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.82 (mc; 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.48 und 4.15 (AB,  $J$  = 19 Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.63 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.98 (d,  $J$  = 5 Hz; 1 Lactam-H), 5.62 (dd,  $J$  = 5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.30 (d,  $J$  = 8 Hz; NH), 7.30 ppm (mc; 5 Aromaten-H).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$  (404.6) Ber. C 59.38 H 5.98 N 6.92 S 15.85

**2e**: Gef. C 59.3 H 6.2 N 6.7 S 15.5

**3e**: Gef. C 59.5 H 6.1 N 6.8 S 15.5

*cis*-4-Acetyl-7-phenylacetamido-3-phenylmethyl- $\Delta^3$ -cephem (**2f**) und *cis*-3-Methyl-2-(1-oxo-2-phenyläthyl)-7-phenylacetamido- $\Delta^2$ -cephem (**3f**): 0.85 g (2 mmol) 1-Acetyl-4-(2-oxo-3-phenylpropylthio)-3-phenylacetamido-2-azetidinon<sup>3)</sup> (**1f**) und 2.38 g (7 mmol) Titan-tetra(tert.-butylat) in 18 ml Xylol werden bei 130°C 15 min gerührt. Man arbeitet auf, wie für **2d**, **3d** und **4c** beschrieben, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und chromatographiert den harzigen Rückstand mit Äthylacetat/Cyclohexan = 1:1 (Säule, 3 × 130 cm). Man eluiert zunächst 220 mg **2f**, nach Umkristallisieren aus Methanol 134 g (17%) vom Schmp. 198°C; DC:  $R_F$  = 0.46 (**1f**:  $R_F$  = 0.15), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). Danach eluiert man 350 mg **3f**, das aus Methanol umkristallisiert wird; Ausb. 223 mg (28%) vom Schmp. 169°C; DC:  $R_F$  = 0.31. — IR (KBr) von **2f**: 3240 (NH), 1780 (Lactam-CO), 1700 (CO), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). IR (KBr) von **3f**: 3240 (NH), 1785 (Lactam-CO), 1700 (CO), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). — 100-MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) von **2f**:  $\delta$  = 2.35 (s; 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.16 und 3.50 (AB,  $J$  = 18 Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.42 und 3.88 (AB;  $J$  = 15 Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.52 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.15 (d,  $J$  = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.73 (dd,  $J$  = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 7.26 (breites s; 10 Aromaten-H), 9.10 ppm (d,  $J$  = 8 Hz; NH). 100-MHz-<sup>1</sup>H-NMR ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ) von **3f**:  $\delta$  = 1.75 (s; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.56 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.56 und 4.18 (AB,  $J$  = 19 Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.98 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5.04 (d,  $J$  = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.45 (dd,  $J$  = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 7.25 (breites s; 10 Aromaten-H), 9.14 ppm (d,  $J$  = 8 Hz; NH).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (406.5) Ber. C 67.96 H 5.46 N 6.89 S 7.89

**2f**: Gef. C 68.0 H 5.5 N 7.0 S 7.8

**3f**: Gef. C 67.9 H 5.4 N 6.9 S 7.9

#### Umlagerung von $\Delta^4$ -Cephemverbindungen **3** in $\Delta^3$ -Cephemverbindungen **4**

Allgemeine Vorschrift: 1 mmol Verbindung **3a**, **b**, **d**, **e** oder **f** und 200 mg Natriumazid oder 200 mg Natriumacetat werden in 10 ml Dimethylsulfoxid bei Raumtemp. gerührt. Nach den in Tabelle 3 genannten Reaktionszeiten wird nach Zugabe von Wasser mit Äthylacetat aus-

geschüttelt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und die rohen Verbindungen aus den Lösungsmitteln, die in Tabelle 3 angegeben sind, umkristallisiert. Die amorphe Verbindung **4d** wird durch Säulenchromatographie mit Äthylacetat/Cyclohexan (1:1) gereinigt.

Folgende Verbindungen wurden erhalten [Ausbeuten und Schmelzpunkte sind in Tabelle 3 angegeben; alle  $R_F$ -Werte wurden mit dem Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1) ermittelt.]:

*cis*-2-Acetyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (**4a**). — DC:  $R_F = 0.41$ . — IR (KBr): 3250 (NH), 1760 (Lactam-CO), 1710 (CO), 1670  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.72$  (d,  $J = 1.5$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (s; 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.59 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.86 (s; 1H, CHS), 4.74 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.62 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.40 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 6.60 (breites s; 1H, CH=), 7.30 ppm (s; 5 Aromaten-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (330.4) Ber. C 61.80 H 5.49 N 8.48 S 9.70

Gef. C 61.9 H 5.5 N 8.3 S 9.4

*cis*-2-Benzoyl-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (**4b**). — DC:  $R_F = 0.43$ . — IR (KBr): 3240 (NH), 1785 (Lactam-CO), 1670, Schulter bei 1680  $\text{cm}^{-1}$  (CO und Amid I). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 1.70$  (d,  $J = 1.5$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.43 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4.66 (d,  $J = 5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.40–5.64 (dd; 1 Lactam-H, und s; 1H, CH bei 5.44 teilweise überlagert), 6.83 (breites s; 1H, CH=), 7.19 (s; 5 Aromaten-H), 7.80 (mc; 5 Aromaten-H), 9.00 ppm (d,  $J = 8$  Hz; NH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (392.5) Ber. C 67.33 H 5.13 N 7.14 S 8.17

Gef. C 67.3 H 5.2 N 7.1 S 8.2

Verbindung **4c**. — DC:  $R_F = 0.42$ , ist in allen Eigenschaften mit der oben bei der Darstellung von **2d** und **3d** erhaltenen Verbindung identisch.

*cis*-2-(3-Äthylthio-1-oxopropyl)-3-methyl-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (**4d**). — DC:  $R_F = 0.56$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.26$  (t; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.72 (d,  $J = 1$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.55 (q; 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}$ ), 2.9 (mc; 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.60 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.87 (s; 1H, CH), 4.74 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.62 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.28 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 6.60 (breites s; 1H, CH=), 7.30 ppm (mc; 5 Aromaten-H).

*cis*-3-Methyl-2-(1-oxo-2-phenyläthyl)-7-phenylacetamido- $\Delta^3$ -cephem (**4e**). — DC:  $R_F = 0.50$ . — IR (KBr): 3250 (NH), 1780 (Lactam-CO), 1710 (CO), 1675  $\text{cm}^{-1}$  (Amid I). — 100-MHz- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  (d,  $J = 1.5$  Hz; 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.60 (s; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.80 und 4.00 (AB,  $J = 15$  Hz; 2H,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 3.92 (1H, CH, vom AB-System verdeckt), 4.76 (d,  $J = 4.5$  Hz; 1 Lactam-H), 5.63 (dd,  $J = 4.5$  und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.33 (d,  $J = 8$  Hz; NH), 6.54 (breites s; 1H, CH=), 7.30 ppm (mc; 10 Aromaten-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (406.5) Ber. C 67.96 H 5.46 N 6.89 S 7.89

Gef. C 67.9 H 5.5 N 6.9 S 7.9

## Kondensationsversuche an 2-Azetidinonen **5** mit Aldehyd- und Esterfunktionen in den Seitenketten

### Darstellung von Ausgangsverbindungen

(4-Acetylthio-3-phenylacetamido-2-oxoazetidin-1-yl)acetamid (**5f**). — Man löst 7.28 g (20 mmol) **5a**<sup>1)</sup> in einem Gemisch von 60 ml Methanol und 60 ml konz. Ammoniak-Lösung von 10°C. Nach 30 min beginnt die Abscheidung eines kristallinen Niederschlags. Man rührt 4 h bei 10°C, kühlt 1 h auf –20°C, saugt ab und wäscht mit Methanol. Ausb. 5.5 g (79%); Schmp. 205°C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (349.4) Ber. C 55.00 H 5.48 N 12.03 S 9.18

Gef. C 54.7 H 5.5 N 12.2 S 9.0

**4-Acetylthio-1-cyanmethyl-3-phenylacetamido-2-azetidinon (5e).** — Zur Suspension von 14 g (40 mmol) **5f** in 150 ml Acetonitril und 35 ml (0.25 mol) Triäthylamin gibt man unter Rühren 25.5 g (0.18 mol) Phosphorpentoxid<sup>11)</sup> innerhalb von 5 min. Unter Braunfärbung und Temperaturerhöhung auf 50°C entsteht eine klare Lösung. Nach 10 min wird gekühlt, mit Wasser versetzt, mit Methyldichlorid ausgeschüttelt und die organische Phase mit Wasser sowie NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Man entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und kristallisiert den Rückstand aus Methanol um. Ausb. 9.1 g (69%); Schmp. 94–95°C. — IR (KBr): 3300 (NH), 2230 (schwach; CN), 1770 (Lactam-CO), 1690 (CO), 1660 cm<sup>-1</sup> (Amid I). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.15 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.34 (s; 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.60 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.23 (s; 2H, CH<sub>2</sub>CN), 4.95 (d, *J* = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.32 (dd, *J* = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 7.16 (d, *J* = 8 Hz; NH), 7.35 ppm (s; 5 Aromaten-H).

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (331.4) Ber. C 57.99 H 5.17 N 12.68 S 9.68 Gef. C 57.9 H 5.2 N 12.5 S 9.9

**cis-2-(4-Acetylthio-1-3-phenylacetamido-2-oxoazetidin-1-yl)acetessigsäure-methylester (5g).** — 49.5 g (0.15 mol) **6b** (dargestellt nach Lit.<sup>8)</sup>, Schmp. 98–99°C) in 450 ml Methyldichlorid und 50 ml Methanol werden bei –70°C mit einem Ozon/Sauerstoff-Strom (1 mmol O<sub>3</sub>/min) bis zur Blaufärbung behandelt. Man gibt 60 ml Dimethylsulfid hinzu, beläßt 4 h bei Raumtemp., wäscht mit Wasser und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der harzige Rückstand, der das 2-(3-Benzyl-6-oxo-2-thia-4,7-diaza-(1*R*,5*R*)-bicyclo[3.2.0]-hept-3-en-7-yl)acetessigsäure-methylester (**6c**) enthält, wurde in einem Gemisch aus 500 ml *N,N*-Dimethylformamid und 160 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 160 g Harnstoff und 70 ml Bromaceton 2.5 h bei 55–60°C gehalten. Man versetzt mit Wasser, schüttelt mit Äthylacetat aus, dampft die organische Phase i. Vak. ein und chromatographiert (Säule) den öligen Rückstand mit Äthylacetat/Cyclohexan (2:1), das 5% Methanol enthält. **5g** wird als Harz erhalten. Ausb. 22 g (36% bezogen auf **6b**). — DC: *R*<sub>F</sub> = 0.25, Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1) + 5% CH<sub>3</sub>OH). — IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1770 (Lactam-CO), 1670 cm<sup>-1</sup> (breit; CO und Amid I). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 2.13 (s; 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 3.13 (s; 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.63 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.80 (s; 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.02–5.38 (d, *J* = 4.5 Hz und 8 Hz; 2 Lactam-H, Signale teilweise überlagert), 6.84 (d, *J* = 8 Hz; NH), 7.33 (s; 5 Aromaten-H), 12.4 ppm (s; 1H, C=COH; **5g** liegt in der Enolform vor).

**cis-2-(4-Acetylthio-3-phenylacetamido-2-oxoazetidin-1-yl)malonsäure-dimethylester (5h).** — Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 10.9 g (50 mmol) **6a**<sup>8)</sup> in 150 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 60 ml einer Lösung von *N*-Benzyltrimethylammonium-hydroxid in Methanol (ca. 0.126 mol Base) und sodann 16 g (75 mmol) Brommalonsäure-dimethylester auf einmal gegeben. Man rührt 75 min bei 12°C, schüttelt nach Zugabe von Wasser mit Äthylacetat aus, wäscht die organische Phase mit Wasser sowie 1 *N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der ölige Rückstand enthält das 2-(3-Benzyl-6-oxo-2-thia-4,7-diaza-(1*R*,5*R*)-bicyclo[3.2.0]hept-3-en-7-yl)malonsäure-dimethylester (**6d**) [Schmp. der reinen Verbindung: 77–78°C]. Das rohe Öl wird in 180 ml *N,N*-Dimethylformamid und 60 ml Wasser gelöst, 60 g Harnstoff und 30 ml Bromaceton zugegeben und 2.5 h bei 55°C gehalten. Man arbeitet wie voranstehend auf und chromatographiert den Rückstand der organischen Phase an einer Säule mit Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). Ausb. 9.8 g (47% bezogen auf **6a**) kristallines **5h** vom Schmp. 125°C (aus Äthylacetat). — DC: *R*<sub>F</sub> = 0.14 (**6d**: *R*<sub>F</sub> = 0.29), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). — IR (KBr): 3280 (NH), 1785 (Lactam-CO), 1740, 1710 (CO), 1640 cm<sup>-1</sup> (Amid I). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.13 (s; 3H, CH<sub>3</sub>), 3.23 (s; 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.63 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.79 und 3.82 (je s; 2CH<sub>3</sub>O), 5.10 (s; 1H, CH), 5.25 (d, *J* = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.50 (dd, *J* = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.85 (d, *J* = 8 Hz; NH), 7.32 ppm (s; 5 Aromaten-H).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S (422.4) Ber. C 54.03 H 5.25 N 6.63 S 7.59 Gef. C 53.8 H 5.4 N 6.5 S 7.4

<sup>11)</sup> S. M. Mc Elvain und R. L. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 2657 (1947).

3-(3-Benzyl-6-oxo-2-thia-4,7-diaza-(1*R*,5*R*)-bicyclo-[3.2.0]-hept-3-en-7-yl)-2-methylenpropionsäure-tert.-butylester (**6e**). — Zur Lösung von 10.9 g (50 mmol) **6a** in 200 ml *N,N*-Dimethylformamid von 0°C werden 45 ml einer methanolischen *N*-Benzyltrimethylammoniumhydroxid-Lösung (95 mmol Base) und sodann 18 g (85 mmol) 2-Brommethylacrylsäure-tert.-butylester<sup>1)</sup> gegeben. Dabei steigt die Temp. auf 15°C. Man rührt noch 45 min bei 10°C, schüttelt nach der Zugabe von Wasser mit Benzol aus, wäscht die organische Phase mit Wasser sowie 1 *N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Der kristalline Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 13.7 g (76%); Schmp. 107°C. — IR (KBr): 1760, 1720 cm<sup>-1</sup> (CO). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.50 (s; 9H, 3CH<sub>3</sub>), 3.90 (breites s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.00 (ABc; 2H, CH<sub>2</sub>N), 5.50 (d, *J* = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.66 und 6.20 (breit, je ein Signal mit unaufgelösten Kopplungen; 2H, CH<sub>2</sub>=), 5.92 (d, *J* = 4.5 Hz; 1 Lactam H), 7.30 ppm (s; 5 Aromaten-H).

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (358.5) Ber. C 63.07 H 6.19 N 7.81 S 8.94

Gef. C 63.8 H 6.3 N 7.8 S 9.2

*cis*-3-(4-Acetylthio-3-phenylacetamido-2-oxoazetidin-1-yl)-2-methylenpropionsäure-tert.-butylester (**5j**). — Eine Mischung aus 12.9 g (36 mmol) **6e**, 30 g Harnstoff und 15 ml Bromaceton in 90 ml *N,N*-Dimethylformamid und 30 ml Wasser werden 2 h bei 45°C gehalten. Man arbeitet wie voranstehend auf und chromatographiert (Säule) mit Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). Ausb. 11.6 g (75%), Schmp. 77°C (aus Äthylacetat/Diisopropyläther). — DC: *R<sub>F</sub>* = 0.22 (**6e**: *R<sub>F</sub>* = 0.39), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). — IR (KBr): 3320 (NH), 1760 (Lactam-CO), 1680 (breit; CO), 1650 cm<sup>-1</sup> (Amid I). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.46 (s; 9H, 3 CH<sub>3</sub>), 2.17 (s; 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.20 (s; 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.64 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 3.80 und 4.22 (AB, *J* = 1.7 Hz; CH<sub>2</sub>N), 4.85 (d, *J* = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.37 (dd, *J* = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 5.73 und 6.28 (breit, je ein Signal mit unaufgelösten Kopplungen; 2H, CH<sub>2</sub>=), 6.54 (d, *J* = 8 Hz; NH), 7.30 ppm (s; 5 Aromaten-H).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S (432.5) Ber. C 61.09 H 6.53 N 6.48 S 7.41

Gef. C 61.1 H 6.6 N 6.4 S 7.5

*cis*-(4-Acetylthio-3-phenylacetamido-2-oxoazetidin-1-yl)brenztraubensäure-tert.-butylester (**5i**). — In eine Lösung von 1.1 g **5j** in 10 ml Methylendichlorid und 2 ml Methanol wird bei -70°C während 12 min ein Ozon/Sauerstoff-Strom (0.6 mmol O<sub>3</sub>/min) geleitet. Man wäscht die Lösung mit Wasser, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und chromatographiert (Säule) mit Äthylacetat/Cyclohexan (2:1), das 5% Methanol enthält. Ausb. 0.9 g (82%) Harz. — DC: *R<sub>F</sub>* = 0.15 (**5j**: *R<sub>F</sub>* = 0.22), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1) + 5% Methanol. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.53 (s; 9H, 3CH<sub>3</sub>), 2.12 (s; 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.20 (s; 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.63 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.55 (ABc; 2H, CH<sub>2</sub>N), 5.00 (d, *J* = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.24 (dd, *J* = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 7.13 (d, *J* = 8 Hz; NH), 7.30 ppm (s; 5 Aromaten-H).

*cis*-3-(1-Acetyl-3-phenylacetamido-2-oxoazetidin-4-ylthio)brenztraubensäure-tert.-butylester (**5k**). — Eine Lösung von 1 g **5j**<sup>1)</sup> in 8 ml Methylendichlorid und 2 ml Methanol wird während 15 min bei -60°C mit einem Ozon/Sauerstoff-Strom (0.3 mmol O<sub>3</sub>/min) behandelt. Man wäscht mit Wasser, entfernt das Lösungsmittel i. Vak. und erhält 1 g eines harzigen Rückstandes, der **5k** enthält. — DC: *R<sub>F</sub>* = 0.14 (**5i**: *R<sub>F</sub>* = 0.22), Fließmittel Äthylacetat/Cyclohexan (2:1). — Beim Versuch der Reinigung durch Chromatographie tritt Zersetzung ein. — Hauptsignale im <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.53 (s; 9H, 3CH<sub>3</sub>), 2.12 (s; 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.38 (s; 2H, CH<sub>2</sub>S), 3.60 (s; 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 4.00 (ABc; 2H, CH<sub>2</sub>N), 4.90 (d, *J* = 4.5 Hz; 1 Lactam-H), 5.33 (dd, *J* = 4.5 und 8 Hz; 1 Lactam-H), 6.90 (d, *J* = 8 Hz; NH), 7.20 ppm (s; 5 Aromaten-H).