

Darstellung von Amino-cepham-Analogen

Synthesis of Aminocepham Analogs

FRIEDRICH MOLL und PETER KASTENMEIER

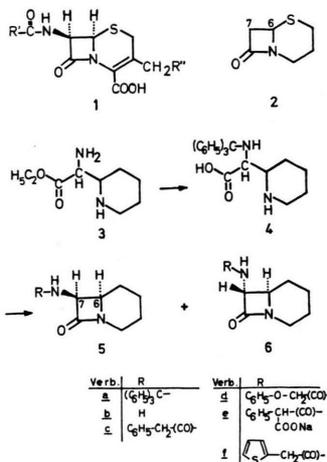
Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen

(Z. Naturforsch. 27 b, 727 [1972]; eingegangen am 30. März, revidiert am 18. April 1972)

Das Ringgerüst der aus Kulturen von *Cephalosporium acremonium* isolierten Cephalosporine (1) wird nach SHEEHAN¹ und MORIN² als Cephams (2) bezeichnet. Im Zuge unserer Arbeiten zur Synthese von Kern-Analogenen der β -Lactam-Antibiotika³ gelang uns die Darstellung von Amino- und Acylamino-cepham-Analogen, die in der Stereochemie des β -Lactamrings Cephalosporinen und Epicephalosporinen entsprechen. Die Synthese wurde in den folgenden Schritten durchgeführt: Durch katalytische Hydrierung von α -Amino- α -(pyridyl-2)-essigsäureäthylester erhielten wir ein Diastereomergemisch des α -Amino- α -(piperidyl-2)-essigsäureäthylesters (3). Nach Tritylierung der primären Aminogruppe wurde 3 alkalisch verseift zu einem Diastereomergemisch der α -Tritylamino- α -(piperidyl-2)-essigsäure (4). Durch Cyclisierung von 4 mit Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan erhielten wir als Epimerengemisch die Tritylamino-cepham-Analogen 5 a und 6 a; 4,16 g (0,01 Mol) Verbindung 4 ergaben eine Ausbeute von 2,4 g (63% d. Th.) des Epimerengemisches. Daraus wurden 5 a und 6 a durch säulenchromatographische Trennung (Kieselgel 0,2–0,5 mm, Fließmittel: Chloroform–Aceton–*n*-Hexan, 45+5+5, v/v) in reiner Form gewonnen. Die aus 700 mg Epimerengemisch neben unvollständig getrennten Fraktionen erhaltenen 120 mg 5 a und 390 mg 6 a wurden NMR-spektroskopisch (60 MHz, inn. Stand.: TMS, Lösungsmittel: CDCl₃) anhand der Kopplungskonstanten $J_{6,7}$ charakterisiert⁴. Das 6.7-*cis*-Isomer 5 a schmilzt bei 195° (H-7, τ = 5,70 ppm; $J_{6,7}$ = 4,5 Hz), das 6.7-*trans*-Isomer hat den Schmp. 209° (H-7, τ = 6,30 ppm; $J_{6,7}$ = 1,5 Hz).

Durch Hydrogenolyse (Pd-Mohr, 90-proz. Methanol) wurden aus 5 a und 6 a die Amino-cepham-Analogen

Sonderdruckanforderungen an Doz. Dr. F. MOLL, Pharmazeutisches Institut der Universität D-7400 Tübingen, Wilhelmstr. 27.



5 b und 6 b in ölicher Form [IR(CHCl₃): ν (C=O) 1758 cm⁻¹] gewonnen; damit war die Einführung der Aminogruppe in das bereits beschriebene unsubstituierte Ringgerüst³ gelungen.

Die Umsetzung von 5 b und 6 b mit Säurechloriden in Methylchlorid/Triäthylamin ergab Acylamino-Derivate, die in der Struktur der Seitenkette gebräuchlichen Penicillinen und Cephalosporinen entsprechen: Das in der Seitenkette dem Benzylpenicillin entsprechende Phenylacetylamino-Derivat wurde als 6.7-*cis*-Isomer 5 c (Schmp. 146°; H-7, τ = 4,87 ppm; $J_{6,7}$ = 4,5 Hz) und als 6.7-*trans*-Isomer 6 c (Schmp. 18°, H-7, τ = 5,40 ppm; $J_{6,7}$ = 1,5 Hz) gewonnen. Das in der Seitenkette mit Penicillin V übereinstimmende Phenoxyacetylamino-Derivat wurde in zur Charakterisierung ausreichender Menge nur als 6.7-*trans*-Isomer 6 d (Schmp. 104°, Zers.; H-7, τ = 5,40 ppm, $J_{6,7}$ = 1,5 Hz) isoliert. Als Derivat mit der Seitenkette des Carbenicillins wurde das Na-Salz der Carboxyphenylacetylamino-Verbindung dargestellt und ausschließlich in Form des 6.7-*trans*-Isomers 6 e (Schmp. 142°, Zers.; H-7, τ = 5,42 ppm; $J_{6,7}$ = 2,0 Hz) charakterisiert. Von dem Thienylacetylamino-Derivat, das die Seitenkette des Cephalothins besitzt, wurde das 6.7-*cis*-Isomer 5 f (Schmp. 139°) und das 6.7-*trans*-Isomer 6 f (Schmp. 14°; H-7, τ = 5,32 ppm, $J_{6,7}$ = 1,5 Hz) gewonnen.

¹ J. C. SHEEHAN u. P. A. CRUICKSHANK, J. Amer. chem. Soc. 78, 3680 [1956].

² R. B. MORIN, B. G. JACKSON, E. H. FLYNN u. R. W. ROESKE, J. Amer. chem. Soc. 84, 3400 [1962].

³ F. MOLL, Z. Naturforsch. 21 b, 297 [1966]; F. MOLL u. H. THOMA, Z. Naturforsch. 24 b, 942 [1969].

⁴ Kopplungskonstanten bei nichtkondensierten β -Lactamen: H. B. KAGAN, J. J. BASSELIER u. J. L. LUCHE, Tetrahedron Letters [London] 1964, 941; bei kondensierten β -Lactamen, Übersicht: F. MOLL, Arch. Pharmaz. 301, 250 [1968].