

153. Neue β -Lactam-Antibiotika. Zur Funktionalisierung von 3-Hydroxy-3-cephem-4-carbonsäureestern durch die Wittig-Reaktion.

Modifikationen von Antibiotika, 16. Mitteilung [1]¹⁾

von Riccardo Scartazzini

Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel

(4.V.77)

New β -lactam antibiotics. Functionalisation of 3-hydroxy-3-cephem-4-carboxylic esters through the Wittig reaction

Summary

The 3-hydroxy-ceph-3-em-esters **1a**, **b** reacted smoothly with stabilized phosphor-ylids to give a series of derivatives which were converted into the microbiologically active acids **14a**, **c**, **15c** and **20** by known procedures. The synthesis of the amides **23**, **24**, **26** and of the ester **28** from the 3-carboxymethyl-derivative **19** is also reported.

7-Acylamino-3-hydroxy-ceph-3-em-4-carbonsäureester vom Typ **1**, welche aus Cephalosporinen [2] und neuerdings auch aus Penicillinen [3] gut zugänglich sind, erwiesen sich als geeignete Ausgangsmaterialien zur Herstellung neuer Cephalosporine, die am C(3) hetero substituiert sind. Über die Synthese von sauerstoff-[2a, b, c], halogen-[1, 2b, c], schwefel-[4] und stickstoff-[4] substituierten Verbindungen wurde bereits berichtet. Wir haben uns anschliessend der Frage zugewandt, ob ausgehend von 3-Hydroxy-cephemestern auch die Knüpfung von C,C-Bindungen möglich sei, im Bestreben neue Verbindungstypen herzustellen, welche aus Cephalosporin selbst nicht ohne weiteres zugänglich sind. Wie im folgenden berichtet wird, bot die Wittig-Reaktion mit stabilisierten Phosphoryliden einen Zugang zu solchen Verbindungen.

Die Behandlung von **1a** und **1b** mit Methyl-(triphenylphosphoranylidene)-acetat in Toluol während 16 Std. bei 50° bzw. 1 Std. bei 100° lieferte in ca. 75proz. Ausbeute ein Gemisch der isomeren Verbindungen **2a**, **3a** und **2b**, **3b** im Verhältnis von ca. 4:3²⁾. In analoger Weise liessen sich die Verbindungen **4b**, **5b**, **6b**, **7b** und

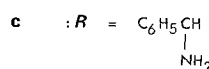
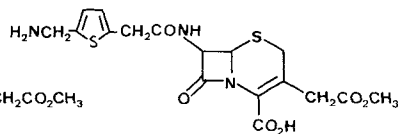
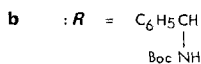
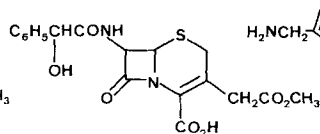
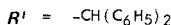
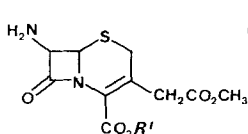
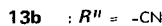
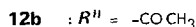
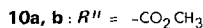
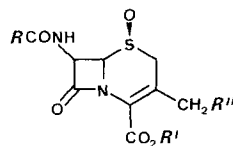
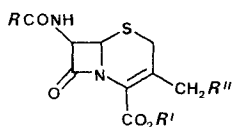
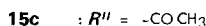
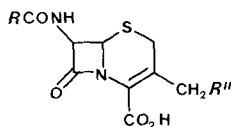
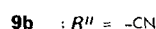
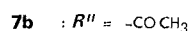
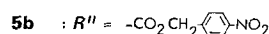
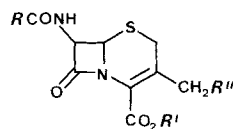
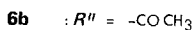
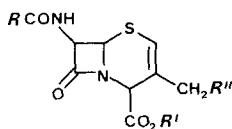
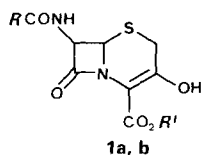
¹⁾ Die hier mitgeteilten Ergebnisse wurden an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Genf am 9.10.1976 vorgetragen.

²⁾ Die Strukturzuordnung bei den Δ^2 -Isomeren **2a** und **b** gelang mit Hilfe der ¹³C-NMR.-Spektroskopie. Die Isomeren mit exocyclischer Lage der Doppelbindung konnten nicht nachgewiesen werden. Herrn Dr. G. Rist danke ich für diese Untersuchungen.

8b, **9b** durch Umsetzung mit den entsprechenden Phosphoranen herstellen. Die erhaltenen Δ^2/Δ^3 -Gemische wurden, ohne Auftrennung in die einzelnen Komponenten, mit 3-Chlor-perbenzoesäure zu den einheitlichen Sulfoxiden **10a,b**, **11b**, **12b** und **13b** oxydiert und durch Reduktion der Sulfoxidfunktion mit Phosphortrichlorid [5] in die Derivate **3a**, **3b**, **5b**, **7b** und **9b** übergeführt.

Die Abspaltung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure/Anisol verlief problemlos bei **3a,b** und **7b** und lieferte die für die biologische Prüfung benötigten Verbindungen **14a,c** und **15c**. Hingegen gelang dies nicht beim Cyanmethylderivat **9b**, welches unter den Reaktionsbedingungen weitgehend zersetzt wurde³⁾. Zur Variation des *N*-Acylrestes in der Carbomethoxymethylreihe wurde, ausgehend von **3a**, unter Anwendung des PCl_5 -Verfahrens [7] der 7-Amino-3-carbomethoxymethyl-ceph-3-em-4-carbonsäurebenzhydrylester (**16**) hergestellt und durch Acylierung des Amins und Hydrolyse der Schutzgruppen in die Derivate **17** und **18** umgewandelt (Schema 1).

Schema 1

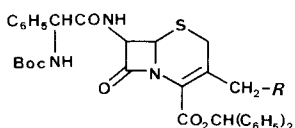


³⁾ Für eine alternative Synthese von 3-Cyanmethylcephalosporinen siehe [6].

Weitere Möglichkeiten zur funktionellen Modifikation der Substituenten am C(3) bot der Diester **5b**, dessen *p*-Nitrobenzylestergruppe mit Wasserstoff und Pd/C selektiv abhydriert wurde. **19** wurde einerseits durch Behandlung mit Trifluoressigsäure/Anisol in **20** übergeführt und andererseits zur Herstellung einiger Amide herangezogen. So ergab beispielsweise der Umsatz mit Ammoniak, bzw. Anilin in Gegenwart von DCC direkt die Amide **21** und **22**, aus welchen die zwitterionischen Derivate **23** und **24** hergestellt wurden. Das Diäthylamidderivat **26** erhielt man aus **19** über das mit Oxalylchlorid hergestellte Säurechlorid durch Behandlung mit Diäthylamin und nachfolgende Verseifung der Schutzgruppen mit Trifluoressigsäure/Anisol.

Versuche, zu den gewünschten Amidinen über das mit Chlorameisensäureisobutylester/Pyridin erhältliche gemischte Anhydrid zu gelangen, ergaben bei der

Schema 2



5b R = $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$

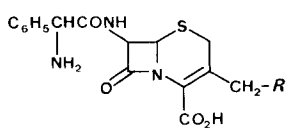
19 R = $-\text{CO}_2\text{H}$

21 R = $-\text{CONH}_2$

22 R = $-\text{CONHC}_6\text{H}_5$

25 R = $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

27 R = $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$



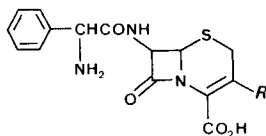
20 R = $-\text{CO}_2\text{H}$

23 R = $-\text{CONH}_2$

24 R = $-\text{CONHC}_6\text{H}_5$

26 R = $-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$

28 R = $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

Tabelle 1. Mikrobiologische Aktivitäten in vitro (Minimale Hemmkonzentration in $\mu\text{g/ml}$)⁴⁾

R	SA ^{u)}	SA ^{v)}	EC ^{w)}	PM ^{x)}	KP ^{y)}	ST ^{z)}
14c $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$	2	20	10	55	5	4
28 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0,8	25	> 100	> 100	> 100	100
20 $-\text{CH}_2\text{COOH}$	50	> 100	40	> 100	30	30
15c $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$	0,8	7	20	30	6	4
23 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$	0,8	3,1	50	> 100	50	50
26 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1,6	6,2	> 100	> 100	> 100	> 100
24 $-\text{CH}_2\text{CONHC}_6\text{H}_5$	1,6	6,2	> 100	> 100	100	> 100
Cephaloglycin $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$	3,1	12,5	6,2	50	6,2	6,2

^{u)} *Staphylococcus aureus* SMITH; ^{v)} *Staphylococcus aureus* 2999 i⁺ p⁺, penicillin resistent; ^{w)} *Escherichia coli* 205; ^{x)} *Proteus mirabilis* K 564; ^{y)} *Klebsiella pneumoniae* 327; ^{z)} *Salmonella typhimurium* 277.

⁴⁾ Zur Methodik und Charakterisierung der verwendeten Stämme siehe [8]. Für die Testresultate danke ich den Herren Dres. F. Kradolfer, W. Tosch und O. Zak aus unseren biologischen Laboratorien.

Behandlung mit Diäthylamin nebst der Diäthylamidverbindung **25** ca. 30% des Isobutylesterderivates **27**. Verzichtete man auf die Zugabe des Diäthylamins, so erhielt man **27** in 71proz. Ausbeute und daraus mit Trifluoressigsäure/Anisol **28** (Schema 2).

Die mikrobiologischen Aktivitäten einiger der neuen Cephalosporinderivate sind in Tabelle 1 aufgeführt. Wie ersichtlich zeigen einige dieser Verbindungen *in vitro* im Vergleich zu Cephaloglycin z.T. ähnliche antibakterielle Eigenschaften. Erwähnenswert erscheint ausserdem der Befund, dass die zu Cephaloglycin isomere Verbindung **14c** in Phosphatpuffer bei pH 7,4 und 20° eine Halbwertszeit von ca. 18 Std. aufweist und somit etwa doppelt so stabil wie Cephaloglycin ist.

Herrn Dr. H. Bickel bin ich für sein grosses, dieser Arbeit entgegengebrachtes Interesse und für anregende Diskussionen zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil⁵⁾

Allgemeines. Siehe [4].

3-Carbomethoxymethyl-7 β -phenoxyacetamido-cephem-4-carbonsäure-benzhydrylester (**2a** und **3a**). 1,55 g (3,00 mmol) **1a** in 30 ml Toluol wurden mit 1,20 g (3,59 mmol) Methyl-(triphenylphosphoranylidene)-acetat 16 Std. bei 50° gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels ergab die präp. DC. des Rückstandes (Toluol/Essigester 3:1) 1,35 g (78%) eines Gemisches der Verbindungen **3a** und **2a** im Verhältnis von ca. 4:3. - NMR. (CDCl₃): 3,20–3,70 (*m*/H–C(2), CH₂CO₂); 3,60 und 3,62 (2*s*/CO₂CH₃); 4,57 (*s*/OCH₂CO); 5,04 (*d*, *J* = 5/H–C(6) von **3a**); 5,26 (*d*, *J* = 4,5/H–C(6) von **2a**); 5,32 (*br.s*/H–C(4)); 5,71 (*d* × *d*, *J* = 9 und 4,5/H–C(7) von **2a**); 5,92 (*d* × *d*, *J* = 9 und 5/H–C(7) von **3a**); 6,17 (*br.s*/H–C(2) von **2a**); 6,85–7,50 (*m*/CO₂CH; CONH und 15 arom. H).

Wurden 0,516 g (1,00 mmol) **1a** in 10 ml Toluol mit 0,401 g (1,20 mmol) Methyl-(triphenylphosphoranylidene)-acetat 2 Std. bei RT. umgesetzt, so lieferte die präp. DC. des Eindampfrückstandes 0,20 g (35%) der Δ^3 -Verbindung **3a**. - NMR. (CDCl₃): 3,32 und 3,56 (*AB*, *J* = 19/2H–C(2)); 3,49 (*s*/CH₂CO₂); 3,58 (*s*/CO₂CH₃); 4,53 (*s*/OCH₂CO); 5,01 (*d*, *J* = 5/H–C(6)); 5,89 (*d* × *d*, *J* = 9 und 5/H–C(7)); 6,80–7,50 (*m*/CO₂CH; CONH und 15 arom. H).

3-Carbomethoxymethyl-7 β -phenoxyacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (**10a**). 1,25 g (2,18 mmol) vom Δ^2/Δ^3 -Gemisch **2a/3a** in 25 ml Methylchlorid wurden mit 0,49 g (2,41 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure 1 Std. im Eisbad stengelassen. Die normale Aufarbeitung und Kristallisation des Rohproduktes (1,30 g) aus Methylchlorid/Essigester/Hexan lieferte 1,14 g (88%) Sulfoxid **10a**, welches zur Analyse aus Methylchlorid/Essigester umkristallisiert wurde. Smp. 195–197° (Zers.). [α]_D²⁰ = 21° ± 1° (*c* = 0,696). - UV. (C₂H₅OH): 268 (9400); 273 sh (8400). - IR. (CH₂Cl₂): 2,96 (NH); 5,54 (Lactam); 5,75 (Ester); 5,88 (Amid I); 6,10; 6,24; 6,58 (Amid II); 6,69. - NMR. (CDCl₃): 3,18 und 4,02 (*AB*, *J* = 17); 3,33 und 3,63 (*AB*, *J* = 18) [2H–C(2) und CH₂CO₂CH₃]; 3,56 (*s*/CO₂CH₃); 4,49 (*d*, *J* = 5/H–C(6)); 4,52 (*s*/OCH₂CO); 6,09 (*d* × *d*, *J* = 10 und 5/H–C(7)); 6,80–7,55 (*m*/CO₂CH und 15 arom. H); 7,89 (*d*, *J* = 10/CONH).

C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₈ S	Ber.	C 63,25	H 4,79	N 4,76	S 5,45%
(588,62)	Gef.	„ 63,33	„ 4,82	„ 4,75	„ 5,37%

3-Carbomethoxymethyl-7 β -phenoxyacetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**3a**). 0,700 g (1,19 mmol) **10a** in 4,8 ml Dimethylformamid wurden mit 0,21 ml (2,40 mmol) Phosphortrichlorid 15 Min. bei ca. –12° stengelassen. Das Gemisch wurde anschliessend auf Eis gegossen, mit Essigester wie üblich aufgearbeitet und das Rohprodukt (0,75 g) an 22 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol enthaltend 10–15% Essigester wurden 0,594 g (87%) der DC.-einheitlichen, amorphen Titelverbindung **3a** eluiert. [α]_D²⁰ = +12° ± 1° (*c* = 0,638). - UV. (C₂H₅OH): 263 (7400); 269 (7400); 275 (6450). - IR. (CH₂Cl₂): 2,91 (NH); 5,56 (Lactam); 5,73 (Ester); 5,86 (Amid I); 6,10; 6,23; 6,57 (Amid II); 6,66. - NMR. (CDCl₃): 2,31 (*s*/C₆H₅–CH₃); 3,30 und 3,55 (*AB*, *J* = 18/2H–C(2)); 3,46 (*br.s*/CH₂CO₂); 3,56

⁵⁾ Herrn W. Beck danke ich für sorgfältige technische Mitarbeit.

(*s*/CO₂CH₃); 4,51 (*s*/OCH₂CO); 4,98 (*d*, *J* = 5/H-C(6)); 5,88 (*d* × *d*, *J* = 9 und 5/H-C(7)); 6,90 (*s*/CO₂CH); 6,80-7,50 (*m*/15 arom. H und CONH).

C ₃₁ H ₂₈ N ₂ O ₇ S	Ber.	C 65,02	H 4,93	N 4,89	S 5,60%
(572,62)	Gef.	„ 66,29	„ 5,08	„ 4,66	„ 5,37%

3-Carbomethoxymethyl-7β-phenoxycetamido-ceph-3-em-4-carbonsäure (**14a**). 1,72 g (3,00 mmol) **3a** in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 1,60 ml (15,0 mmol) Anisol und 9,3 ml (121 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und das Gemisch i.V. eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 10 g Kieselgel, das durch Zugabe von 5% Wasser desaktiviert worden war und Eluierung mit Methylenchlorid/Essigester 4:1 lieferte 0,60 g (49%) der DC-einheitlichen Titelverbindung **14a** als gelblichen Schaum. $[\alpha]_D^{20} = +45^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 0,723). - UV. (C₂H₅OH): 262 (7600); 267 (7800); 274 (7050). - IR. (CH₂Cl₂): 2,94; 3,38 br.; 5,58 (Lactam); 5,74; 5,88 (Ester, Säure, Amid I); 6,11; 6,24; 6,59 (Amid II); 6,69. - NMR. (CDCl₃): 3,20-3,80 (*m*/2H-C(2) und CH₂CO₂); 3,66 (*s*/CO₂CH₃); 4,55 (*s*/OCH₂CO); 5,04 (*d*, *J* = 4,5/H-C(6)); 5,87 (*d* × *d*, *J* = 9 und 4,5/H-C(7)); 6,80-7,70 (*m*/CONH, COOH und 5 arom. H).

C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₇ S	Ber.	C 53,19	H 4,46	N 6,89	S 7,89%
(406,41)	Gef.	„ 52,78	„ 4,57	„ 6,79	„ 7,77%

3-Carbomethoxymethyl-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-cephem-4-carbonsäure-benzhydrylester (**2b** und **3b**). 6,15 g (10,0 mmol) **1b** in 100 ml Toluol wurden mit 4,00 g (12,0 mmol) Methyl-(triphenylphosphoranylidene)-acetat 1 Std. bei 100° gerührt und das Gemisch anschließend eingedampft. Chromatographie des Rohproduktes an 250 g Kieselgel und Eluierung mit Toluol enthaltend 10-20% Essigester lieferte 5,06 g (75%) eines Gemisches von **2b** und **3b**. Rf: 0,50 (Toluol-Essigester 1:1). - IR. (CH₂Cl₂): 2,96; 5,61 (Lactam); 5,76; 5,82 sh; 5,91; 6,70.

3-Carbomethoxymethyl-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (**10b**). 5,06 g (7,53 mmol) eines Gemisches von **2b** und **3b** wurde in 50 ml Methylenchlorid mit 1,68 g (8,27 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure 2,5 Std. im Eisbad gerührt, eingeeengt und mit Essigester normal aufgearbeitet. Das Rohprodukt (5,2 g) kristallisierte aus Methylenchlorid/Äther und wurde zur Analyse einmal umkristallisiert und i.HV. getrocknet; 3,24 g (61%) **10b**. Smp. 220°. $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 0,971; DMSO). - UV. (C₂H₅OH): 268 (8200). - IR. (Nujol): 2,94; 3,00; 5,58 (Lactam); 5,78; 5,84 (Ester); 5,96; 6,02 (Urethan; Amid I); 6,14; 6,52 (Amid II). - NMR. (CDCl₃ + DMSO-*d*₆): 1,41 (*s*/C(CH₃)₃); 3,30 und 3,79 (*AB*, *J* = 17/2H-C(2)); 3,51 (*s*/CO₂CH₃); 3,63 (*br. s*/CH₂CO₂); 4,81 (*d*, *J* = 4,5/H-C(6)); 5,38 (*d*, *J* = 7/C₆H₅CH); 5,91 (*d* × *d*, *J* = 9 und 4,5/H-C(7)); 6,86 (*s*/CO₂CH); 7,20-7,50 (*m*/15 arom. H und NHBoc); 8,26 (*d*, *J* = 9/CONH).

C ₃₆ H ₃₇ N ₃ O ₉ S, 1H ₂ O	Ber.	C 61,26	H 5,57	N 5,95	S 4,54%
(705,78)	Gef.	„ 61,80	„ 5,47	„ 5,90	„ 4,63%

3-Carbomethoxymethyl-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**3b**). 2,0 g (2,83 mmol) **10b** in 20 ml Dimethylformamid wurden mit 0,51 ml (5,83 mmol) Phosphortrichlorid während 15 Min. bei -10° stengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das Rohprodukt an 60 g Kieselgel chromatographiert. Die Titelverbindung **3b** wurde mit Toluol/Essigester 4:1 eluiert (1,63 g; 85%) und aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert. Smp. 170-172°. $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$ (*c* = 1,46). - UV. (C₂H₅OH): 262 (7200). - IR. (CH₂Cl₂): 2,93; 3,37; 5,58 (Lactam); 5,74 sh; 5,79; 5,87 (Ester, Urethan, Amid I); 6,12; 6,62 sh; 6,68. - NMR. (CDCl₃): 1,42 (*s*/C(CH₃)₃); 3,19 und 3,43 (*AB*, *J* = 19/2H-C(2)); 3,44 (*br. s*/CH₂CO₂); 3,56 (*s*/CO₂CH₃); 4,88 (*d*, *J* = 4,5/H-C(6)); 5,20 (*d*, *J* = 7/C₆H₅CH); 5,66 (*d*, *J* = 7/NHBoc); 5,77 (*d* × *d*, *J* = 9 und 4,5/H-C(7)); 6,73 (*d*, *J* = 9/CONH); 6,88 (*s*/CO₂CH); 7,30 (*m*/15 arom. H). - MS.: 671 (*M*⁺).

C ₃₆ H ₃₇ N ₃ O ₈ S	Ber.	C 64,37	H 5,55	N 6,26	S 4,77%
(671,77)	Gef.	„ 64,49	„ 5,58	„ 6,00	„ 4,96%

3-Carbomethoxymethyl-7β-[(D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (**14c**). 1,34 g (2,00 mmol) **3b** in 6,5 ml Methylenchlorid wurden mit 1,09 ml (10 mmol) Anisol und 6,12 ml (80 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und das Gemisch i.V. eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 0,945 g pulverförmiges **14c**-Trifluoracetat. Dieses wurde in 8 ml Wasser/Methanol 5:3 gelöst, und das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,7 eingestellt. Dabei bildete sich eine gallertige Masse, welche durch Verrühren

mit Aceton und Äther in ein gut filtrierbares, farbloses Produkt übergeführt wurde. Filtration, Nachwaschen mit kaltem Wasser, Aceton, Äther und Trocknen i.HV. ergab 0,554 g (64%) der zwitterionischen Verbindung **14c**. Smp. 140–143° (Zers.). – UV. (0,1 N HCl): 257 (6400). – IR. (Nujol): 2,94; 3,14; 5,64 (Lactam); 5,74; 5,87; 6,17; 6,37; 6,58. – NMR. (CD₃OD + DCl): 3,10–3,60 (*m*/2H–C(2)); CH₂CO₂ sowie CD₂HOD); 3,63 (*s*/CO₂CH₃); 4,90 (HDO); 5,00–5,15 (*m*/H–C(6) und C₆H₅CH); 5,89 (*d*, *J* = 4,5/H–C(7)); 7,29 (br. *s*/5 arom. H).

C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₆ S · 1,5H ₂ O	Ber.	C 49,99	H 5,13	N 9,72	S 7,41%
(432,45)	Gef.	„ 50,61	„ 5,16	„ 9,64	„ 7,09%

3-[4-Nitrobenzyloxycarbonylmethyl]-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-2 bzw. 3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**4b** bzw. **5b**). 12,30 g (20,0 mmol) **1b** in 200 ml Toluol wurden mit 10,90 g (23,9 mmol) *p*-Nitrobenzyl-(triphenylphosphoranyliden)-acetat 1 Std. auf 100° erhitzt und das Gemisch anschliessend i.V. eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an 700 g Kieselgel und Eluieren mit Toluol/Essigester 4:1 ergab 11,65 g (73%) eines Gemisches von **4b** und **5b**. Rf = 0,53 (Toluol/Essigester 1:1). – IR. (CH₂Cl₂): 2,94; 5,60 (Lactam); 5,75 sh; 5,81; 6,22; 6,56; 6,69. – NMR. (CDCl₃): Gemisch. Das Isomerengemisch wurde ohne zusätzliche Reinigung weiterverarbeitet.

3-[4-Nitrobenzyloxycarbonylmethyl]-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (**11b**). 11,60 g (14,63 mmol) vom Isomerengemisch **4b/5b** in 230 ml Methylenchlorid wurden mit 3,27 g (16,10 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure 1 Std. im Eisbad gerührt. Das Lösungsmittel wurde i.V. entfernt, der Rückstand mit Essigester normal aufgearbeitet und die Titelverbindung **11b** aus Essigester mit Hexan als gelbliches Pulver gefällt (8,80 g; 74%). Zur Analyse wurde eine Probe von 0,50 g durch präp. DC. (Toluol/Essigester 1:1) gereinigt, aus Aceton/Essigester/Hexan umgefällt und i. HV. getrocknet. Smp.: ab 170° (Zers.). [*α*]_D²⁰ = –20° ± 1° (*c* = 0,552). – UV. (C₂H₅OH): 269 (17800). – IR. (Nujol): 3,02; 5,59 (Lactam); 5,76; 5,82 sh (Ester); 5,92; 6,02 (Urethan, Amid I); 6,22; 6,58 (Amid II). – NMR. (DMSO-d₆): 1,39 (*s*/C(CH₃)₃); 3,40–4,10 (4H, *m*/2H–C(2) und CH₂CO₂); 4,97 (*d*, *J* = 4,5/H–C(6)); 5,16 (*s*/OCH₂C₆H₄NO₂); 5,40 (*d*, *J* = 8/C₆H₅CH); 6,01 (*d* × *d*, *J* = 9 und 4,5/H–C(7)); 6,88 (*s*/CO₂CH); 7,15–7,70 (17 arom. H und NHBoc); 8,16 (*B*₂ von *A*₂*B*₂, *J* = 8,5/H–C(3) und H–C(5) des 4-Nitrophenylrestes); 8,31 (*d*, *J* = 9/CONH).

C ₄₂ H ₄₀ N ₄ O ₁₁ S	Ber.	C 62,37	H 4,98	N 6,93	S 3,96%
(808,84)	Gef.	„ 62,14	„ 5,21	„ 6,70	„ 3,95%

3-[4-Nitrobenzyloxycarbonylmethyl]-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**5b**). 1,62 g (2,00 mmol) **11b** in 8 ml Dimethylformamid wurden 15 Min. bei –12° mit 0,35 ml (4,00 mmol) Phosphortrichlorid stengelassen und anschliessend mit Essigester normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rückstandes (1,69 g) an 50 g Kieselgel und Eluieren mit Toluol/Essigester 4:1 lieferte 1,23 g (77%) **5b**, das zur Analyse 2mal aus Aceton/Äther/Petroläther umgefällt wurde. [*α*]_D²⁰ = –21° ± 1° (*c* = 0,805). – UV. (C₂H₅OH): 264 (16200). – IR. (CH₂Cl₂): 2,92; 5,58 (Lactam); 5,73 sh; 5,79; 5,88 (Ester, Urethan, Amid I); 6,21; 6,55; 6,68. – NMR. (CDCl₃): 1,40 (*s*/C(CH₃)₃); 3,27 und 3,48 (*AB*, *J* = 18/2H–C(2)); 3,55 (br. *s*/CH₂CO₂); 4,94 (*d*, *J* = 4,5/H–C(6)); 5,11 (*s*/CO₂CH₂C₆H₄NO₂); 5,24 (*d*, *J* = 6/C₆H₅CH); 5,68 (*d*, *J* = 6/NHBoc); 5,84 (*d* × *d*, *J* = 9 und 4,5/H–C(7)); 6,78 (br. *d*, *J* = 9/CONH); 6,87 (*s*/CO₂CH); 7,20–7,50 (*m*/17 arom. H); 8,12 (*B*₂ von *A*₂*B*₂, *J* = 8,5/H–C(3) und H–C(5) des 4-Nitrophenylrestes).

C ₄₂ H ₄₀ N ₄ O ₁₀ S	Ber.	C 63,62	H 5,08	N 7,07	S 4,04%
(792,84)	Gef.	„ 63,33	„ 5,23	„ 6,88	„ 4,13%

3-Acetonyl-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-2 bzw. 3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**6b** bzw. **7b**). 6,15 g (10,0 mmol) **1b** in 100 ml Toluol wurden 23 Std. bei 100° mit 3,82 g (12,0 mmol) 1-Triphenylphosphoranyliden-2-propanon stehen gelassen und das Gemisch anschliessend eingedampft. Chromatographie des Rückstandes (10,3 g) an 300 g Kieselgel und Eluieren mit Toluol/Essigester 2:1 ergab 2,40 g (36%) eines Gemisches der Verbindungen **6b** und **7b**. Rf = 0,5 (Toluol/Essigester 1:1). – IR. (CH₂Cl₂): 2,95; 5,60 (Lactam); 5,81; 5,88 sh; 6,63. – NMR. (CDCl₃): Gemisch.

3-Acetonyl-7β-[(N-Boc-D-α-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (**12b**). 2,40 g (3,66 mmol) des Isomerengemisches **6b**, **7b** wurden in 45 ml Methylenchlorid mit 0,805 g (3,96 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure 2 Std. im Eisbad stengelassen und anschliessend normal aufgearbeitet. Die Kristallisation des Rohproduktes (2,33 g) aus Essigester/Hexan ergab 1,65 g (67%) einheitliches Sulfoxid **12b**. Smp. 206°. [*α*]_D²⁰ = –21° ± 1° (*c* = 0,595). – UV. (C₂H₅OH): 268 (7400). –

IR. (Nujol): 2,94, 5,58 (Lactam); 5,81 sh; 5,84 (Keton, Ester); 5,95; 6,01 (Urethan, Amid I); 6,15; 6,51 (Amid II). – NMR. (DMSO- d_6): 1,40 ($s/C(CH_3)_3$); 1,94 ($s/COCH_3$); 3,30–3,95 ($m/2H-C(2)$; CH_2CO); 4,95 (d , $J=4,5/H-C(6)$); 5,39 (d , $J=8/C_6H_5CH$); 5,98 ($d \times d$, $J=9$ und $4,5/H-C(7)$); 6,88 (s/CO_2CH); 7,10–7,70 ($m/15$ arom. H und $NHBoc$); 8,28 (d , $J=9/CONH$).

$C_{36}H_{37}N_3O_8S$	Ber. C 64,36	H 5,55	N 6,26	S 4,77%
(671,80)	Gef. „ 63,76	„ 5,82	„ 6,32	„ 4,78%

3-Acetonyl-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**7b**). 1,60 g (2,38 mmol) **12b** in 9,5 ml Dimethylformamid wurden 15 Min. bei -10° mit 0,42 ml (4,80 mmol) Phosphortrichlorid stehengelassen und anschliessend mit Essigester normal aufgearbeitet. Die Rohprodukte (1,80 g) aus diesem sowie einem analogen Ansatz aus 1,34 g **12b** (1,75 g) wurden zusammen genommen und an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol enthaltend 10–25% Essigester wurden 2,38 g (83%) DC.-einheitliches **7b** eluiert, welches aus Aceton/Essigester/Hexan kristallisierte; 1,56 g (54%). Smp. $173-175^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,724$). – UV. (C_2H_5OH): 258 (7000). – IR. (CH_2Cl_2): 2,92; 5,57 (Lactam); 5,78; 5,87 sh (Keton, Ester; Urethan, Amid I); 6,12; 6,60 sh; 6,67. – NMR. ($CDCl_3$): 1,39 ($s/C(CH_3)_3$); 2,00 ($s/COCH_3$); 3,11 und 3,40 (AB , $J=18/2H-C(2)$); 3,52 (s/CH_2CO); 4,89 (d , $J=4,5/H-C(6)$); 5,17 (d , $J=6/C_6H_5CH$); 5,60 (d , $J=6/NHBoc$); 5,78 ($d \times d$, $J=9$ und $4,5/H-C(7)$); 6,59 (d , $J=9/CONH$); 6,82 ($s/CHCO_2$); 7,20–7,45 ($m/15$ arom. H).

$C_{36}H_{37}N_3O_7S$	Ber. C 65,94	H 5,69	N 6,41	S 4,89%
(655,80)	Gef. „ 65,89	„ 5,84	„ 6,33	„ 4,89%

3-Acetonyl-7 β -[(D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (**15c**). 1,21 g (1,84 mmol) **7b** in 12 ml Methylenchlorid wurden mit 1,01 ml (9,25 mmol) Anisol und 5,70 ml (74 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit kaltem Toluol versetzt und das Gemisch i.V. eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther lieferte 0,985 g **7b**-Trifluoracetat. Dieses wurde in 12 ml Wasser/Methanol 1:1 gelöst, und das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,5 eingestellt. Dabei fiel ein gallertartiger Niederschlag aus, welcher abfiltriert, mit Aceton und Äther nachgewaschen und i. HV. getrocknet wurde: 0,557 g (71%) **15c** in Form eines gelblichen Pulvers. Smp. 195° (Zers.). – UV. (0,1 N HCl): 260 (6100). – IR. (Nujol): 3,00 br.; 3,12; 5,61 (Lactam); 5,85 sh; 5,92; 6,20 sh; 6,36. – NMR. (DMSO- d_6): 2,16 ($s/COCH_3$); 2,85–3,80 (4H, $m/2H-C(2)$ und CH_2CO); 5,00–5,80 (3H, $m/H-C(6)$, $H-C(7)$ und $CHCO$); 7,40 (br. $s/5$ arom. H); 9,23 (d , $J=8/CONH$).

$C_{18}H_{19}N_3O_5S \cdot 2H_2O$	Ber. C 50,82	H 5,45	N 9,88	S 7,54%
(425,45)	Gef. „ 51,03	„ 5,08	„ 9,98	„ 7,37%

3-Cyanmethyl-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-2- bzw. 3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**8b** bzw. **9b**). 4,77 g (7,75 mmol) **1b** in 75 ml Toluol wurden mit 2,80 g (9,29 mmol) Triphenylphosphoranyliden-acetonitril 8 Std. auf 60° erwärmt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels i.V. wurde der ölige Rückstand an 240 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 4:1 wurden 2,92 g (58%) eines Gemisches der isomeren Verbindungen **8b** und **9b** im Verhältnis ca. 3:1 eluiert. Rf.=0,55 (Toluol/Essigester 1:1). **9b**. – NMR. ($CDCl_3$): 1,38 ($s/C(CH_3)_3$); 3,20 und 3,51 (AB , $J=18/2H-C(2)$); 3,48 und 3,67 (AB , $J=19/CH_2CN$); 4,88 (d , $J=4,5/H-C(6)$); 5,24 (m/C_6H_5CH); 5,73 ($m/NHBoc$); 5,84 ($d \times d$, $J=9$ und $4,5/H-C(7)$); 6,89 (s/CO_2CH); 7,00–7,60 ($m/15$ arom. H und $CONH$).

Signale, welche dem Nebenprodukt **8b** zuzuordnen sind, erscheinen bei: 3,18 m ; 5,20; 5,57 ($d \times d$, $J=9$ und $4,5/H-C(7)$); 5,65; 6,82 (s/CO_2CH).

3-Cyanmethyl-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester-1-oxid (**13b**). 2,90 g (4,54 mmol) vom Gemisch **8b/9b** in 45 ml Methylenchlorid wurden mit 1,04 g (5,12 mmol) 85proz. 3-Chlorperbenzoesäure 1 Std. im Eisbad gerührt und anschliessend wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 2,70 g Rohprodukt, wovon zur Analyse eine Probe von 300 mg 2mal aus Methylenchlorid/Äther umgefällt wurde. Smp. 198° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,562$). – UV. (CH_2Cl_2): 268 (7350). – IR. (Nujol): 3,00; 5,57 (Lactam); 5,79 (Ester); 5,90; 6,01 (Urethan, Amid I); 6,54 (Amid II). – NMR. (DMSO- d_6): 1,39 ($s/C(CH_3)_3$); 3,34 und 3,78 (4H, $m/2H-C(2)$ und CH_2CN); 4,97 (d , $J=4,5/H-C(6)$); 5,38 (d , $J=8/C_6H_5CH$); 6,00 ($d \times d$, $J=9$ und $4,5/H-C(7)$); 6,91 (s/CO_2CH); 7,20–7,60 ($m/15$ arom. H und $NHBoc$); 8,34 (d , $J=9/CONH$).

$C_{35}H_{34}N_4O_7S \cdot H_2O$	Ber. C 62,49	H 5,39	N 8,33	S 4,77%
(672,71)	Gef. „ 62,31	„ 5,52	„ 8,22	„ 5,18%

3-Cyanmethyl-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**9b**). 2,0 g (ca. 3,00 mmol) rohes **13b** in 13 ml Dimethylformamid wurden 15 Min. bei -10° mit 0,52 ml (6,00 mmol) Phosphortrichlorid umgesetzt. Übliche Aufarbeitung des Gemisches mit Essigester lieferte 2,2 g Rohprodukt, welches an 85 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Toluol enthaltend 10–20% Essigester wurde 1,73 g (91%) DC.-einheitliches, amorphes **9b** eluiert. Rf. = 0,53 (Toluol/Essigester 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,692$). – UV. (C_2H_5OH): 257 (5800). – IR. (CH_2Cl_2): 2,91; 5,57 (Lactam); 5,78; 5,86 (Ester, Urethan; Amid I); 6,67 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 1,39 ($s/C(CH_3)_3$); 3,21 und 3,51 (AB , $J = 18/2H-C(2)$); 3,53 und 3,64 (AB , $J = 19/CH_2CN$); 4,88 (d , $J = 4,5/H-C(6)$); 5,24 (br. m/C_6H_5CH); 5,68 (br. d , $J = 7/NHBoc$); 5,84 ($d \times d$, $J = 9$ und $4,5/H-C(7)$); 6,89 (s/CO_2CH); 7,00–7,50 ($m/15$ arom. H und CONH).

$C_{35}H_{34}N_4O_6S$	Ber. C 65,81	H 5,36	N 8,77	S 5,02%
(638,72)	Gef. „ 66,13	„ 5,77	„ 7,94	„ 5,16%

3-Carbomethoxymethyl-7 β -amino-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**16**). Eine auf -17° gekühlte Lösung von 3,10 g (5,41 mmol) **3a** in 110 ml Methylenchlorid wurde nacheinander mit 4,4 ml Pyridin, 44 ml einer 8proz. Suspension von Phosphorpentachlorid in Methylenchlorid versetzt und 3 Std. im Eisbad stengelassen. Das Gemisch wurde anschliessend auf -30° gekühlt, mit 27 ml abs. Methanol versetzt, 1 Std. bei -10° , 1 Std. bei 0° und 1 Std. bei RT. gerührt. Durch Zugabe einer 0,5 M-Lösung von Kaliumdihydrogenphosphat wurde das pH auf 2,5 eingestellt und das Gemisch 30 Min. nachgerührt. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase 2mal mit 50 ml Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit einer ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rohproduktes (ca. 3,5 g) an 100 g Kieselgel und Eluieren mit Toluol enthaltend 20–30% Essigester lieferte 1,50 g (63%) DC.-einheitliches, amorphes **16**, welches in Form des kristallinen *p*-Toluolsulfonsäuresalzes charakterisiert wurde.

p-Toluolsulfonsäuresalz. Eine eisgekühlte Lösung von 200 mg (0,46 ml) amorphes **16** in 2 ml Essigester wurde mit einer Lösung von 152 mg (0,80 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat versetzt und 30 Min. gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig Essigester gewaschen und aus Methylenchlorid/Essigester/Äther umkristallisiert. Man erhielt 235 mg (84%) *p*-Toluolsulfonsäuresalz. Smp. $157\text{--}158^\circ$ (Zers.). – UV. (C_2H_5OH): 257 (6600), Schulter bei 262, 267, 280. – IR. (Nujol): 2,87 br.; 5,57 (Lactam); 5,72 (Ester); 5,59 (unges. Ester); 6,12. – NMR. ($CDCl_3$): 2,21 (s/CH_3 des Toluolrestes); 2,70–3,90 ($m/2H-C(2)$ und CH_2CO_2); 3,50 (s/CO_2CH_3); 4,85 und 4,94 ($2d$, $J = 4,5/H-C(6)$ und $H-C(7)$); 6,83 (s/CO_2CH); 6,99 und 7,76 (A_2B_2 , $J = 8/4$ arom. H); 7,10–7,45 ($m/10$ arom. H).

$C_{30}H_{30}N_2O_8S_2$	Ber. C 59,00	H 4,95	N 4,59	S 10,50%
(610,69)	Gef. „ 59,29	„ 5,16	„ 4,54	„ 10,86%

3-Carbomethoxymethyl-7 β -(D-2-hydroxy-phenylacetamido)-ceph-3-em-4-carbonsäure (**17**). 0,438 g (1,00 mmol) **16** in 10 ml Methylenchlorid wurden mit 0,356 g (2,00 mmol) D-Mandelsäure-O-carboxyanhydrid 1 Std. bei RT. stengelassen und das Lösungsmittel i.V. abgedampft. Präp. DC. des Rückstandes (Kieselgel; Toluol/Essigester 1:1) lieferte 0,34 g (59%) DC.-einheitlichen, amorphen Diester, Rf = 0,38 (Toluol/Essigester 1:1). – IR. (CH_2Cl_2): 2,82 (OH); 2,97 (NH); 5,60 (Lactam); 5,78 (Ester); 5,92 (Amid I); 6,14; 6,62 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 3,10–3,80 ($m/2H-C(2)$, CH_2CO_2 und OH); 3,54 (s/CO_2CH_3); 4,92 (d , $J = 5/H-C(6)$); 5,08 (s/C_6H_5CH); 5,70 ($d \times d$, $J = 9$ und $5/H-C(7)$); 6,89 (s/CO_2CH); 7,10–7,55 ($m/15$ arom. H und CONH). 1,65 g (2,99 mmol) dieses Diesters gelöst in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 0,77 ml Anisol (7,04 mmol) und 4,4 ml (57,5 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit kaltem Toluol versetzt und i.V. eingedampft. Der Rückstand wurde mit Äther digeriert, abfiltriert, getrocknet und aus Aceton/Äther/Hexan umgefällt. Man erhielt 0,85 g (71%) **17** als hellbeiges Pulver. $[\alpha]_D^{20} = +17^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,737$, Aceton). – UV. (C_2H_5OH): 257 (6100). – IR. (Nujol): 2,90; 3,00 (OH); 5,62 (Lactam); 5,77 (Ester); 5,92 und 5,95 sh (COOH; Amid I); 6,08; 6,57 (Amid II). – NMR. (CD_3OD): 3,30–3,60 ($m/2H-C(2)$ und CH_2CO_2); 3,63 (s/CO_2CH_3); 4,76 (HDO); 5,02 (d , $J = 4,5/H-C(6)$); 5,09 (s/C_6H_5CH); 5,67 (d , $J = 4,5/H-C(7)$); 7,15–7,55 ($m/5$ arom. H).

$C_{18}H_{18}N_2O_7S \cdot \frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 52,05	H 4,60	N 6,75	S 7,70%
(415,72)	Gef. „ 51,98	„ 4,95	„ 6,32	„ 7,59%

3-Carbomethoxymethyl-7 β -[2-(5-aminomethyl-2-thienyl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure (18). 0,438 g (1,00 mmol) **16** und 0,271 g (1,00 mmol) 5-Boc-aminomethyl-thienyl-2-essigsäure in 10 ml Methylenchlorid wurden mit 0,206 g (1,00 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid 5,5 Std. bei RT. gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand durch präp. DC. (Toluol/Essigester 1:1) gereinigt. Man erhielt 0,50 g (72%) 3-Carbomethoxymethyl-7 β -[2-(5-N-Boc-aminomethyl-2-thienyl)-acetamido]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester, welcher zur Analyse aus Essigester/Äther/Hexan unkristallisiert wurde. Smp. 128–130° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,488$). – UV. (C_2H_5OH): 242 (14800); 277 sh. – IR. (CH_2Cl_2): 2,92 (NH); 5,58 (Lactam); 5,75 sh; 5,83; 5,90 sh (Ester, Urethan, Amid I); 6,65 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 1,43 ($s/C(CH_3)_3$); 3,15–3,85 ($m/2H-C(2)$ und CH_2CO_2); 3,56 (s/CO_2CH_3); 3,72 (s/CH_2CON); 4,37 ($d, J = 6/NCH_2$); 4,94 (2H, $d, J = 4,5$ und br. $m/H-C(6)$ und BocNH); 5,78 ($d \times d, J = 9$ und 4,5/H-C(7)); 6,66 ($d, J = 9/CONH$); 6,75 ($s/H-C(3)$ und H-C(4) des Thiophenringes); 6,87 (s/CO_2CH); 7,28 ($m/10$ arom. H).

$C_{35}H_{37}N_3O_8S_2$ (691,80)	Ber. C 60,76 Gef. „ 60,88	H 5,39 „ 5,42	N 6,07 „ 6,11	S 9,27% „ 8,98%
-------------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	--------------------

2,70 g (3,90 mmol) des obigen Diesters in 27 ml Methylenchlorid wurden mit 2,11 ml (19,31 mmol) Anisol und 12,1 ml (0,16 mol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit kaltem Toluol versetzt und das Gemisch i.V. eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 2,3 g bräunliches, pulverförmiges Trifluoracetat der Titelverbindung. Dieses wurde in 12 ml Wasser aufgenommen, vom Unlöslichen abfiltriert und das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,6 gestellt. Das Gemisch wurde noch 1 Std. im Eisbad gerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und nacheinander mit kaltem Wasser, Aceton und Äther gewaschen und i. HV. getrocknet. Man erhielt 0,96 g (57%) der zwitterionischen Verbindung **18** als leicht bräunliches Pulver. Smp. 190° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +130^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,518$; 0,1 N HCl). – UV. (0,1 N HCl): 243 (14600); 270 sh (5700). – IR. (Nujol): 2,85 br.; 3,05; 5,68 (Lactam); 5,76 sh; 6,00; 6,15; 6,50. – NMR. (DCOOD): 3,40–3,90 (7H; $m/2H-C(2)$; $CH_2CO_2CH_3$); 4,04 (s/CH_2CON); 4,61 (br. s/NCH_2); 5,24 ($d, J = 4,5/H-C(6)$); 5,88 ($d, J = 4,5/H-C(7)$); 7,03 und 7,21 (AB, $J = 3/2H$ des Thiophenringes).

$C_{17}H_{19}N_3O_6S_2$ (425,47)	Ber. C 47,99 Gef. „ 46,88	H 4,50 „ 4,39	N 9,88 „ 9,41	S 15,07% „ 14,87%
-------------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	----------------------

3-Carboxymethyl-7 β -[(N-Boc-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (19). 0,793 g (1,0 mmol) **5b** in 30 ml Methanol wurden in Gegenwart von 0,790 g 5proz. Pd/C 8 Std. bei 22° und Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. eingengt und der Rückstand (0,66 g) an 20 g Kieselgel, welches durch Zugabe von 5% Wasser desaktiviert worden war, chromatographiert. Mit Methylenchlorid enthaltend 20–50% Essigester, wurden 0,355 g (53%) der DC.-einheitlichen Titelverbindung **19** eluiert. Rf. = 0,57 (1-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 40:24:6:30). $[\alpha]_D^{20} = -22^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,767$). – UV. (C_2H_5OH): 257 (6800). – IR. (CH_2Cl_2): 2,92; 5,57 (Lactam); 5,79; 5,88 sh (Ester, Säure, Urethan, Amid I); 6,67 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 1,38 ($s/C(CH_3)_3$); 3,31 und 3,35 (AB, $J = 18/2H-C(2)$); 3,42 (br. s/CH_2CO_2H); 4,85 ($d, J = 4,5/H-C(6)$); 5,35 (br./ C_6H_5CH); 5,78 ($d \times d, J = 9$ und 4,5/H-C(7)); 5,90 (br./NHBoc); 6,89 (s/CO_2CH); 7,10–7,60 ($m/15$ arom. H und CONH).

$C_{35}H_{35}N_3O_8S$ (657,72)	Ber. C 63,91 Gef. „ 62,81	H 5,36 „ 5,56	N 6,39 „ 6,25	S 4,87% „ 4,76%
-----------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	--------------------

3-Carboxymethyl-7 β -[(N-D- α -phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (20). 1,32 g (2,00 mmol) **19** in 14 ml Methylenchlorid wurden mit 1,10 ml (10,0 mmol) Anisol und 6,2 ml (81,0 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und die Mischung i.V. eingengt. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 0,80 g des Trifluoracetates der Titelverbindung. Dieses wurde in 8 ml Wasser/Methanol 4:1 aufgenommen, vom Unlöslichen filtriert und das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,6 eingestellt. Die Lösung wurde anschliessend i.V. eingengt, die wässrige Phase lyophilisiert, das Lyophilisat in wenig Methanol gelöst und das Produkt mit Äther ausgefällt. Man erhielt 0,46 g (55%) **20** als farbloses, amorphes Pulver. Rf. = 0,29 (1-Butanol/Pyridin/Eisessig/Wasser 40:24:6:30). $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,497$; H_2O). – UV. (C_2H_5OH): 268 (6500). – IR. (Nujol): 2,85 sh; 3,15; 5,64 (Lactam); 5,90; 6,20 sh; 6,38. – NMR. (DCO_2D):

2,90–3,70 ($m/2H-C(2)$ und CH_2CO_2); 4,68 ($d, J=4,5/H-C(6)$); 5,04 (s/C_6H_5CH); 5,38 ($d, J=4,5/H-C(7)$); 7,04 ($s/5$ arom. H).

$C_{17}H_{17}N_3O_6S \cdot 1H_2O$ (409,41)	Ber. C 49,87 Gef. „ 50,2	H 4,68 „ 4,7	N 10,26 „ 10,1	S 7,81% „ 7,2%
---	-----------------------------	-----------------	-------------------	-------------------

3-Carbamoylmethyl-7 β -[(N-Boc-D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**21**). Eine Lösung von 0,33 g (0,50 mmol) **19** und 0,103 g (0,50 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid in 1 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2,5 ml einer frisch zubereiteten *ca.* 0,2 N Lösung von Ammoniak in Benzol versetzt und 1,5 Std. im Eisbad sowie 1,5 Std. bei RT. gerührt. Vom ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat in Essigester aufgenommen und normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an 10 g Kieselgel und Eluieren mit Toluol/Essigester 2:1 lieferte 0,225 g (68%) **21**, welches zur Analyse 2mal aus Methylenchlorid/Äther umgefällt wurde. Smp. 128° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,674$). – UV. (C_2H_5OH): 264 (7200). – IR. (CH_2Cl_2): 2,91; 5,60 (Lactam); 5,82 (Ester); 5,90 sh; 5,94 (Urethan, Amid I); 6,27; 6,68. – NMR. ($CDCl_3$): 1,40 ($s/C(CH_3)_3$); 2,56 und 3,55 ($AB, J=12/CH_2CO$); 3,20 und 3,40 ($AB, J=18/2H-C(2)$); 4,86 ($d, J=4,5/H-C(6)$); 5,39 (br. $d, J=7/C_6H_5CH$); 5,88 und 6,74 (br./CONH₂); 5,90 ($m/H-C(7)$ und NHBoc); 6,90 (s/CO_2CH); 7,20–7,55 ($m/15$ arom. H); 8,75 ($d, J=9/CONH$).

$C_{35}H_{36}N_4O_7S \cdot H_2O$ (674,78)	Ber. C 62,30 Gef. „ 62,60	H 5,68 „ 5,51	N 8,30 „ 8,27	S 4,75% „ 4,84%
--	------------------------------	------------------	------------------	--------------------

3-Carbamoylmethyl-7 β -[(D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (**23**). 1,80 g (2,66 mmol) **21** in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 1,48 ml (13,5 mmol) Anisol und 8,5 ml (0,11 mol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit kaltem Toluol eingedampft und i.V. getrocknet. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 1,3 g **23**-Trifluoracetat. Dieses wurde in 10 ml Wasser suspendiert und das pH durch Zugabe einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,6 eingestellt. Nach 3stdg. Rühren bei Eiskühlung wurde der Niederschlag abfiltriert, sorgfältig mit kaltem Wasser, Aceton, Essigester und Äther gewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,65 g (62%) **23** als bräunliches Pulver. Rf. = 0,15 (1-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23). – Smp. *ca.* 190° (Zers.). – UV. (0,1 N HCl): 255 (6600). – IR. (Nujol): 2,93; 3,12; 5,62 (Lactam); 5,90 sh; 5,98; 6,17 sh; 6,34. – NMR. (DCOOD): 1,20–1,60 (m /Verunreinigung); 3,20–4,00 (4H, $m/2H-C(2)$ und CH_2CO); 5,23 ($d, J=4,5/H-C(6)$); 5,60 (s/C_6H_5CH); 5,94 ($d, J=4,5/H-C(7)$); 7,60 ($s/5$ arom. H).

$C_{17}H_{18}N_4O_5S \cdot H_2O$ (408,40)	Ber. C 49,99 Gef. C 50,31	H 4,94 H 5,15	N 13,72% N 12,76%
---	------------------------------	------------------	----------------------

3-[N-Phenylcarbamoylmethyl]-7 β -[(N-Boc-D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**22**). Eine auf -3° gekühlte Lösung vom 3,29 g (5,00 mmol) **19** in 25 ml Tetrahydrofuran wurde 30 Min. mit 1,04 g (5,00 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid stengelassen, anschliessend mit einer Lösung von 0,46 ml (5,00 mmol) Anilin in 5 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 1,5 Std. bei *ca.* 0° und 1 Std. bei RT. weitergerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat i.V. eingengt und der Rückstand mit Essigester wie üblich aufgearbeitet. Zweimalige Kristallisation aus Methylenchlorid/Äther ergab 3,00 g (81%) **22**. Smp. 160–165°. $[\alpha]_D^{20} = -205^\circ \pm 1^\circ$ ($c=0,727$). – UV. (C_2H_5OH): 242 (18000). – IR. (CH_2Cl_2): 2,93; 2,98 sh; 5,58 (Lactam); 5,80 sh; 5,85; 5,90 (Ester, Urethan, Amid I); 6,24; 6,68 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 1,30 ($s/C(CH_3)_3$); 2,78 und 3,70 ($AB, J=12,5/CH_2CON$); 3,38 und 3,60 ($AB, J=19/2H-C(2)$); 4,85 ($d, J=4,5/H-C(6)$); 5,20 ($d, J=7/C_6H_5CH$); 5,60 ($d, J=7/NHBoc$); 5,81 ($d \times d, J=9$ und $4,5/H-C(7)$); 6,94 (s/CO_2CH); 6,80–7,50 ($m/20$ arom. H und CONH); 8,95 (br. $s/CONH-C_6H_5$).

$C_{41}H_{40}N_4O_7S$ (732,83)	Ber. C 67,19 Gef. „ 66,69	H 5,50 „ 5,53	N 7,65 „ 7,81	S 4,37% „ 4,88%
-----------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	--------------------

3-[N-Phenylcarbamoylmethyl]-7 β -[(D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (**24**). 2,50 g (3,42 mmol) **22** in 25 ml Methylenchlorid wurden mit 1,84 ml Anisol (16,8 mmol) und 10,5 ml (0,14 mol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit kaltem Toluol versetzt und das Gemisch i.V. eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther ergab 1,50 g **24**-Trifluoracetat. Dieses wurde in 10 ml Wasser suspendiert und das pH mit einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,7 eingestellt. Nach 3stdg. Rühren bei Eiskühlung wurde der Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Wasser,

Aceton und Äther nachgewaschen und i.V. getrocknet. Man erhielt 0,64 g (37%) der zwitterionischen Verbindung **24** als farbloses Pulver. $R_f = 0,33$ (1-Butanol/Eisessig/Wasser 67:10:23). Smp. 179–181° (Zers.). – UV. (0,1N HCl): 245 (13300). – IR. (Nujol): 2,88; 3,06; 5,66 (Lactam); 5,93 (Amid I); 5,98 sh; 6,25; 6,45. – NMR. ($CD_3OD + DCl$): 3,30–3,80 (4H, $m/2H-C(2)$ und CH_2CO); 5,00 ($d, J = 5/H-C(6)$); 5,09 (br. s/C_6H_5CH); 5,76 ($d, J = 5/H-C(7)$); 7,00–7,60 ($m/10$ arom. H).

$C_{23}H_{22}N_4O_5S \cdot 2H_2O$ (502,53)	Ber. C 54,97 Gef. „ 55,7	H 5,21 „ 4,8	N 11,15 „ 11,0	S 6,38% „ 6,3 %
---	-----------------------------	-----------------	-------------------	--------------------

3-[N,N-Diäthylcarbamoylmethyl]-7 β -[(N-Boc-D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**25**). 0,987 g (1,50 mmol) **19** in 60 ml abs. Benzol wurden 45 Min. mit 0,26 ml (3,07 mmol) Oxalylchlorid bei $ca. 6^\circ$ stehengelassen, das Gemisch i.V. eingedampft und getrocknet. Der Rückstand wurde anschliessend in 60 ml Benzol aufgenommen, nacheinander mit 0,13 ml (1,61 mmol) Pyridin und 0,16 ml (150 mmol) Diäthylamin versetzt, 3 Std. bei RT. gerührt und normal aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an 30 g Kieselgel und Eluieren mit Toluol/Essigester 1:1 lieferte 0,55 g (51%) DC.-einheitliches **25**, welches zur Analyse aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan kristallisiert wurde. Smp. 204–205°. $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,623$). – UV. (C_2H_5OH): 258 (7500). – IR. (CH_2Cl_2): 2,91; 5,58 (Lactam); 5,79; 5,88; 6,08 (Ester, Urethan, Amid I); 6,70 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 1,02 (6H, $m/N(CH_2CH_3)_2$); 1,40 ($s/C(CH_3)_3$); 3,00–3,85 (8H, $m/2H-C(2)$ und $CH_2CON(CH_2CH_3)_2$); 4,95 ($d, J = 4,5/H-C(6)$); 5,28 ($d, J = 6,5/C_6H_5CH$); 5,78 (2H, $m/H-C(7)$ und $NHBoc$); 6,91 (s/CO_2CH); 7,20–7,55 ($m/15$ arom. H und $CONH$).

$C_{39}H_{44}N_4O_7S$ (712,87)	Ber. C 65,71 Gef. „ 65,22	H 6,22 „ 6,28	N 7,86 „ 7,67	S 4,50% „ 4,49%
-----------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	--------------------

3-[N,N-Diäthylcarbamoylmethyl]-7 β -[(D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (**26**). 1,13 g (1,59 mmol) **25** in 10 ml Methylenchlorid wurden mit 0,86 ml (7,87 mmol) Anisol und 4,95 ml (64,7 mmol) Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad gerührt, mit kaltem Toluol versetzt und das Gemisch i.V. eingedampft und getrocknet. Digerieren des Rückstandes mit Äther lieferte 0,77 g **25**-Trifluoracetat. Dieses wurde in 7 ml Wasser suspendiert und das pH durch Zugabe einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,6 gestellt. Das Gemisch wurde 3 Std. bei 0° gerührt, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert, mit Aceton/Äther 1:1, Methylenchlorid und Äther nachgewaschen und getrocknet. Man erhielt 0,330 g (41%) der zwitterionischen Verbindung **26** als hellbeiges Pulver. $R_f = 0,25$ (1-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23). – Smp. 164° (Zers.). – UV. (0,1N HCl): 256 (6500). – IR. (Nujol): 2,87; 3,10; 5,59 (Lactam); 5,87; 5,92; 6,18; 6,35. – NMR. ($DCOOD$): 0,70–1,30 (6H, $m/N(CH_2CH_3)_2$); 3,00–3,80 (8H, $m/2H-C(2)$, CH_2CO , $N(CH_2CH_3)_2$); 4,96 ($d, J = 4,5/H-C(6)$); 5,31 (s/C_6H_5CH); 5,62 ($d, J = 4,5/H-C(7)$); 7,31 ($s/5$ arom. H).

$C_{21}H_{26}N_4O_5S \cdot 3H_2O$ (500,37)	Ber. C 50,39 Gef. C 50,90	H 6,44 H 6,22	N 11,19% N 11,08%
--	------------------------------	------------------	----------------------

3-Isobutyloxy-carbonylmethyl-7 β -[(N-Boc-D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**27**) und 3-[N,N-Diäthylcarbamoylmethyl]-7 β -[(N-Boc-D-*a*-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure-benzhydrylester (**25**). Eine auf -10° gekühlte Lösung von 0,987 g (1,50 mmol) **19** und 0,17 ml (2,10 mmol) Pyridin in 15 ml Tetrahydrofuran wurde mit 0,25 ml (1,92 mmol) Chlorameisensäureisobutylester 30 Min. bei $ca. -10^\circ$ stehengelassen, anschliessend mit 0,15 ml (1,50 mmol) Diäthylamin versetzt und 1,5 Std. bei RT. weitergerührt. Nach üblicher Aufarbeitung mit Essigester wurde das Rohprodukt an 30 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol/Essigester 9:1 wurden 0,317 g (29%) **27** eluiert, welches aus Essigester/Hexan kristallisierte. Smp. 147–149°. $[\alpha]_D^{20} = 16^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,689$). – UV. (C_2H_5OH): 257 (6950). – IR. (CH_2Cl_2): 2,95; 5,60 (Lactam); 5,80; 5,90 sh (Ester, Urethan, Amid I); 6,14; 6,70 (Amid II). – NMR. ($CDCl_3$): 0,84 ($d, J = 6,5/C(CH_3)_2$); 1,40 ($s/C(CH_3)_3$); 1,81 ($m/CH(CH_3)_2$); 3,20 und 3,50 ($d, J = 18/2H-C(2)$); 3,39 und 3,56 ($AB, J = 15/CH_2CO_2$); 3,76 ($d, J = 6,5/CO_2CH_2$); 4,90 ($d, J = 4,5/H-C(6)$); 5,16 ($d, J = 6,5/C_6H_5CH$); 5,59 ($d, J = 6,5/NHBoc$); 5,78 ($d \times d, J = 9$ und $4,5/H-C(7)$); 6,55 ($d, J = 9/CONH$); 6,88 (s/CO_2CH); 7,20–7,40 ($m/15$ arom. H).

$C_{39}H_{43}N_3O_8S$ (713,85)	Ber. C 65,62 Gef. „ 65,56	H 6,07 „ 6,15	N 5,89 „ 5,89	S 4,49% „ 4,55%
-----------------------------------	------------------------------	------------------	------------------	--------------------

Weiteres Eluieren der Säule mit Toluol/Essigester 4:1 lieferte 0,450 g (42%) **25**, Smp. 200–202° nach Kristallisation aus Methylenchlorid/Essigester/Hexan.

Wurde in einem analogen Ansatz **19** mit Chlorameisensäureisobutylester/Pyridin 30 Min. bei -10° , und 2 Std. bei RT. stehengelassen, so erhielt man **27** in 71proz. Ausbeute.

3-Isobutyloxy-carbonylmethyl-7 β -[(D-a-phenylglycyl)-amino]-ceph-3-em-4-carbonsäure (**28**). 2,00 g (2,80 mmol) **27** in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 1,51 ml (13,82 mmol) Anisol und 8,7 ml (0,11 mol) Trifluoressigsäure 30 Min. bei 0° stehengelassen. Das Gemisch wurde anschliessend mit kaltem Toluol versetzt, i.V. eingedampft und der Rückstand mit Äther digeriert. Man erhielt 0,58 g **28**-Trifluoracetat. Dieses wurde in 5 ml Wasser suspendiert und das pH durch Zugabe einer 10proz. methanolischen Lösung von Triäthylamin auf 4,6 gestellt. Das Gemisch wurde nach 1 Std. im Eisbad weitergerührt, der ausgefallene Niederschlag nach Zentrifugieren und zweimaligem Waschen mit Äther isoliert und getrocknet: (0,375 g; 28%) **28**. Rf=0,40 (1-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23). Smp. 140–142° (Zers.). – UV. (0,1N HCl): 257 (6500). – IR. (Nujol): 2,87; 3,13; 5,62 (Lactam); 5,77 (Ester); 5,89; 6,21; 6,38. – NMR. (DCOOD): 0,89 (*d*, *J*=6,5/CH(CH₃)₂); 1,91 (*m*/CH(CH₃)₂); 3,30–3,85 (*m*/2H–C(2) und CH₂CO₂); 3,94 (*d*, *J*=6,5/OCH₂CH); 5,20 (br. *d*, *J*=4/H–C(6)); 5,57 (br. *s*/C₆H₅CH); 5,90 (*d*, *J*=4/H–C(7)); 7,58 (*s/s* arom. H).

C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₆ S · H ₂ O	Ber. C 54,18	H 5,85	N 9,03	S 6,89%
(465,52)	Gef. „ 53,63	„ 5,81	„ 8,89	„ 6,95%

Für die Ausführung der Mikroanalysen danke ich Herrn Dr. W. Padowetz, für die Aufnahme und Diskussion der Spektren den Herren Dres. J. Bersier, H. Fuhrer, H. Hürzeler und G. Rist.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 15. Mitt.: B. Müller, H. Peter, P. Schneider & H. Bickel, *Helv.* 58, 2469 (1975).
- [2] a) R. Scartazzini & H. Bickel, *Helv.* 57, 1919 (1974); b) R. R. Chauvette & P. A. Pennington, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 4986 (1974); c) R. R. Chauvette & P. A. Pennington, *J. med. Chemistry* 18, 403 (1975).
- [3] a) Publ. DT OLS 2606196 (Ciba-Geigy AG); b) S. Kukolja, M. R. Gleissner, A. J. Ellis, D. E. Dorman & J. W. Paschal, *J. org. Chemistry* 41, 2276 (1976); c) S. Kukolja, S. R. Lammert, M. R. B. Gleissner, A. J. Ellis, *J. Amer. chem. Soc.* 98, 5040 (1976); d) T. Tsuji *et al.* 'New conversion of Penicillins into 3-Hydroxycephems'. (Lecture presented at the Symposium on Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics, June 1976, Cambridge); e) H. R. Pfaendler, P. A. Rossy, J. Gosteli & R. B. Woodward, *Heterocycles* 5, 293 (1976).
- [4] R. Scartazzini, P. Schneider & H. Bickel, *Helv.* 58, 2437 (1975).
- [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] J. A. Webber & R. T. Vasileff, *J. med. Chemistry* 14, 1136 (1971).
- [7] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel & E. Vischer, *Helv.* 51, 1108 (1968).
- [8] H. M. Ericsson, J. C. Sherris, *Acta path. microb. Scand.*, Section B, Suppl. No. 217, 76B, 1–90 (1971).