

## Eine einfache Synthese von Cephamderivaten

Horst W. Schnabel, Dieter Grimm und Harald Jensen \*) \*\*)

Farbwerke Hoechst AG, D-6230 Frankfurt (Main) 80

Eingegangen am 12. Juli 1973

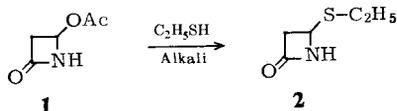
$\beta$ -Mercaptocarbonylverbindungen wurden mit 4-Acetoxy-2-azetidinon zu 4-Hydroxycephamderivaten kondensiert und aus diesen nach verschiedenen Methoden  $\Delta^3$ -Cephemderivate und das  $\Delta^3$ -Cephem selbst hergestellt.

### A Simple Synthesis of Cepham Derivatives

$\beta$ -Mercapto carbonyl compounds are condensed with 4-acetoxy-2-azetidinone to form 4-hydroxycepham derivatives. These substances yield, by different methods, unsubstituted  $\Delta^3$ -cephem and its derivatives.

### Einleitung

Seit der Entdeckung von Cephalosporin C<sup>1)</sup> und dessen erster Totalsynthese durch Woodward<sup>2)</sup> bemühen sich viele Chemiker um die Entwicklung neuer Antibiotika durch Abwandlung des den Cephalosporinen gemeinsamen Grundgerüsts. Vor einigen Jahren wurde in unserem Laboratorium eine einfache Synthese für  $\beta$ -Thio- $\beta$ -lactame gefunden, die von dem aus Vinylacetat und Chlorsulfonylisocyanat erhältlichen 4-Acetoxy-2-azetidinon<sup>3)</sup> (**1**) ausgeht und durch nucleophilen Austausch mit Mercaptanen die Thioderivate **2** liefert<sup>4,5)</sup>.

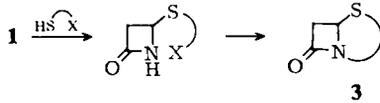


Es schien uns prüfenswert, ob diese Reaktion zur Synthese bicyclischer Systeme vom Typ **3** auszubauen ist, wenn man das  $\beta$ -Lactam mit einem Mercaptan substituiert, das eine weitere, zum Angriff auf den Lactamstickstoff geeignete Funktion X enthält.

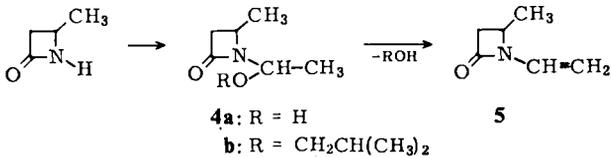
\*) Korrespondenz bitte an diesen Autor richten.

\*\*) Herrn Professor Werner Schultheis zum 70. Geburtstag gewidmet.

- 1) G. G. F. Newton und E. P. Abraham, Nature (London) **175**, 548 (1955); Biochem. J. **62**, 651 (1956).
- 2) R. B. Woodward, Science **153**, 487 (1966); R. B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan und H. Vorbrüggen, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 852 (1966).
- 3) Farbwerke Hoechst AG (Erf. D. Grimm und H. Bestian), D. O. S. 1906401 (8. Febr. 1969) [C. A. **73**, 98777 p (1970)].
- 4) Farbwerke Hoechst AG (Erf. K. Clauß und D. Grimm), D. O. S. 1945542 (9. Sept. 1969) [C. A. **74**, 141500 c (1971)].
- 5) K. Clauß, D. Grimm und G. Prossel, Liebigs Ann. Chem., im Druck.



Die Alkylierung des  $\beta$ -Lactamstickstoffs gelingt mit den üblichen Alkylierungsmitteln nur über das Lactamat-Anion unter ziemlich drastischen Bedingungen. Sehr viel schonender verläuft jedoch die Addition von Carbonylverbindungen an die empfindlichen  $\beta$ -Lactame. So lagert sich Acetaldehyd an 4-Methyl-2-azetidinon unter Bildung des N,O-Halbacetals **4a** schon bei Raumtemperatur an. Die Reaktion wird durch Säuren oder Basen katalysiert<sup>6)</sup>. Auch Acetaldehyd-diisobutylacetal reagiert mit dem gleichen  $\beta$ -Lactam unter saurer Katalyse zu **4b**<sup>7)</sup>. Wir haben aus den Verbindungen **4** durch Abspaltung von Wasser<sup>6)</sup> oder Isobutanol<sup>8)</sup> das N-Vinyl-2-azetidinon (**5**) darstellen können. Die N,O-Acetale **4a** und **b** sind also stabile Alkylierungsprodukte des  $\beta$ -Lactams. Auch Ketone und Ketalen setzen sich — allerdings langsamer — mit den  $\beta$ -Lactamen um<sup>9)</sup>.



Auf Grund dieser Erfahrungen schien es uns angebracht, den Ringschluß zu Bicyclen vom Typ **3** mit solchen Mercaptanen durchzuführen, die als Funktion X eine Carbonylgruppe enthalten.

### Zweistufige Synthese von Cephamen

Bei der Auswahl der Mercaptocarbonylverbindungen für eine derartige Synthese zogen wir zunächst die  $\beta$ -Mercaptoaldehyde heran. Sie werden als Additionsprodukte von Schwefelwasserstoff an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde erhalten<sup>10)</sup>, sind jedoch ölige bis viskose Substanzen, die sich nur unter Zersetzung destillieren lassen. Sie zeigen im IR-Spektrum eine nur sehr schwache Carbonylbande bei 1720 cm<sup>-1</sup>, aber eine starke Hydroxybande bei 3300 cm<sup>-1</sup> und keine SH-Bande. Das deutet darauf hin, daß in diesen Addukten neben geringen Mengen der monomeren  $\beta$ -Mercaptoaldehyde überwiegend Dimere oder Oligomere vom Typ der O,S-Acetale vorliegen. Sie werden durch Erhitzen unter beträchtlichen Verlusten in die destillierbaren Monomeren gespalten, doch schon im Kühler beginnt eine rasche Rückbildung der Oligomeren. Nur wenn man die Dämpfe auf -70°C abschreckt, erhält man die monomeren  $\beta$ -Mercaptoaldehyde als beim Erwärmen zunächst leichtbewegliche Flüssigkeiten, die dann unter Wärmeentwicklung rasch wieder viskos werden.

<sup>6)</sup> *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. H. Bestian und H. W. Schnabel), D. O. S. 1 670 741 (26. Aug. 1966).

<sup>7)</sup> *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. H. Bestian, H. W. Schnabel und H. Jensen), Belg. Pat. 688 240 (14. Okt. 1965).

<sup>8)</sup> *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. H. Bestian, H. Jensen und H. W. Schnabel), Belg. Pat. 688 243 (14. Okt. 1965).

<sup>9)</sup> H. W. Schnabel, Vortrag auf der Hauptversammlung der G. d. Ch. am 18. Sept. 1969 in Hamburg.

<sup>10)</sup> F. Asinger und M. Fischer, J. Prakt. Chem. **35**, 81 (1967).

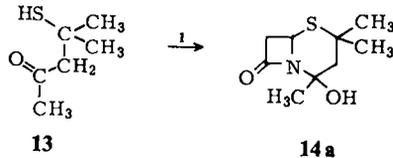


die Signale von zwei Protonen dadurch aus, daß sie im Bereich von  $\delta = 4.70$  bis  $5.00$  ppm erscheinen und damit bei deutlich niedrigerem Feld liegen, als die der übrigen Protonen. Diese Signale stammen von den beiden acetalischen Protonen 4-H und 6-H, die für **12a–c** charakteristisch sind. Heterogebundener Wasserstoff zeigt sich weder in den IR- noch in den NMR-Spektren.

Eine analoge Übertragung der Reaktionsfolge **7**  $\rightarrow$  **12** auf Ketone scheiterte daran, daß das 4-Acetylthio-4-methyl-2-pentanon nicht in das Ketal übergeführt werden konnte. Doch zeigte sich, daß die Ketalisierung gar nicht erforderlich ist (s. folgenden Absatz).

### Einstufige Synthese von Cephamen

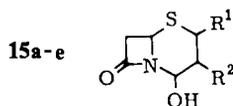
Das aus Mesityloxid und Schwefelwasserstoff leicht erhältliche 4-Mercapto-4-methyl-2-pentanon<sup>15)</sup> (**13**) liegt monomer vor und schließt beim Zusammenbringen mit 4-Acetoxy-2-azetidinon (**1**) in alkalisch-methanolischer Lösung sofort den Ring zu **14a**. Auch hier ergibt sich die Struktur aus den IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sowie aus der Elementaranalyse.



Diese überraschend leicht erfolgende Cyclisierung zu einem System, dessen Synthese bisher erheblichen präparativen Aufwand erforderte, veranlaßte uns, die Reaktion näher zu untersuchen. Im Hinblick auf die Struktur der Cephalosporine standen dabei zwei Fragen im Vordergrund: 1) Kann in 4-Stellung eine Carboxylgruppe eingeführt werden? 2) Kann in den hydrierten Thiazinring eine Doppelbindung eingeführt werden?

### 4-Hydroxycephame

Wir haben zunächst noch einmal auf die  $\beta$ -Mercaptoaldehyde zurückgegriffen. Sie lassen sich nicht so einfach mit **1** umsetzen wie **13**, weil sie schon mit Alkali allein teilweise reagieren. Ihre Umsetzung zu den 4-Hydroxycephamen gelingt aber ebenfalls mit guten Ausbeuten, wenn man **1** zusammen mit dem Mercaptoaldehyd oder dessen Oligomeren in verdünntem Methanol vorlegt und die nötige Menge Alkali-Lösung langsam zugibt. Hierbei liefern die oligomeren und die monomeren Mercaptoaldehyde vergleichbare Ergebnisse. Am besten werden diese als ungereinigte Rohprodukte eingesetzt. Das gilt auch für die beiden Modifikationen **6a** und **b** des  $\beta$ -Mercaptoacetaldehyds. Es entstehen die in Tabelle 1 zusammengestellten 4-Hydroxycephame **15**.



<sup>15)</sup> A. Asinger, M. Thiel und W. Höringklee, Liebigs Ann. Chem. **610**, 1 (1957).

Tabelle 1. 4-Hydroxycephame (15)

15	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	% Ausb.	Schmp. [°C]
a	H	H	71 <sup>a)</sup> oder 98 <sup>b)</sup>	177–178 <sup>d)</sup>
b	CH <sub>3</sub>	H	99 <sup>c)</sup>	161 <sup>e)</sup>
c	H	CH <sub>3</sub>	88 <sup>c)</sup>	127–128 <sup>f)</sup>
d	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	95 <sup>c)</sup>	Sdp. 140–150°C/0.01 Torr
e	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	76 <sup>c)</sup>	117–137 <sup>g)</sup>

a) Aus **6a**.

b) Aus **6b**.

c) Als Diastereomerengemisch.

d) I. Vak. sublimiert.

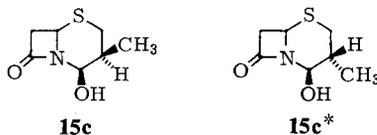
e) Aus Methanol/Wasser.

f) Aus Methanol.

g) Aus Benzol.

Verbindung **15a** hat zwei, Verbindungen **15b**–**e** haben drei Chiralitätszentren; sie fallen demgemäß als Diastereomerengemische an. Die in Tabelle 1 angegebenen Eigenschaften von **15b** und **c** beziehen sich auf einheitliche Verbindungen, die aus den Mischungen isoliert wurden. Durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ließ sich darüber hinaus feststellen, daß neben **15c** nur ein weiteres Isomeres **15c\*** entstanden war, das jedoch nicht abgetrennt werden konnte.

In einer gesonderten Untersuchung an **15c** und seiner 1:1-Mischung mit **15c\*** konnte auch Einblick in die Stereochemie an C-3 und C-4 gewonnen werden<sup>16)</sup>.

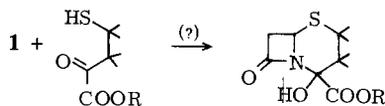


Die Konfiguration zwischen CH<sub>3</sub>- und OH-Gruppe ist danach in **15c** *cis* und in **15c\*** *trans*. Die Konformation ergab sich in **15c** als äquatorial für die CH<sub>3</sub>-, als axial für die OH-Gruppe. In **15c\*** stehen beide Gruppen axial.

Die Herstellung der 4-Hydroxycephame gelingt auch, wenn man  $\beta$ -Mercaptoaldehyde statt mit dem 4-Acetoxy-2-azetidinon (**1**) mit anderen 4-heterosubstituierten  $\beta$ -Lactamen umsetzt. Daß das z. B. für 4-Phenoxy-, 4-Phenylsulfonyl- und 4-Azido-2-azetidinon<sup>4)</sup> gilt, wird im experimentellen Teil an der Herstellung von **14a** demonstriert.

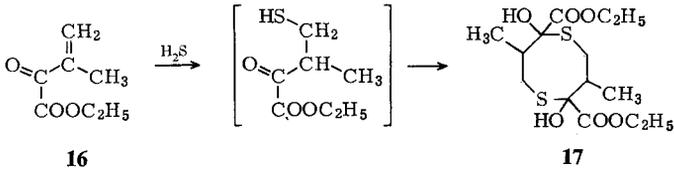
#### 4-Hydroxycepham-4-carbonsäuren

Wenn die Cyclisierung auch mit 4-Mercapto- $\alpha$ -ketocarbonsäureestern zu erreichen wäre, so würden Cepham entstehen, die zusätzlich ein charakteristisches Strukturelement der Cephalosporine enthalten.



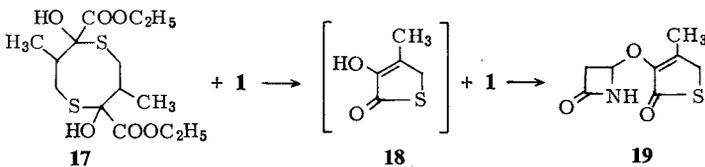
<sup>16)</sup> F. Cavagna und H. W. Schnabel, Org. Magn. Resonance, im Druck.

Daher erschienen uns die bisher nicht beschriebenen 4-Mercapto-2-oxocarbonsäureester besonders interessant. Zu ihrer Herstellung lagert man an 3,4-ungesättigte  $\alpha$ -Ketocarbonsäureester wie z. B. **16**<sup>17)</sup> in Gegenwart von Triäthylamin Schwefelwasserstoff an.



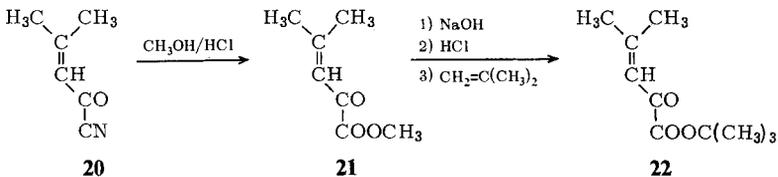
Die entstehenden Produkte destillieren im Vakuum unverändert, zeigen aber im IR-Spektrum nur eine Carbonylbande und eine starke Hydroxybande. Vermutlich dimerisieren die Primäraddukte zu Dithiacyclooctanen der Struktur **17**.

Bei der Umsetzung des dimeren 2-Hydroxy-4-mercaptobuttersäure-äthylesters **17** mit dem 4-Acetyloxylactam **1** entsteht nicht das erwartete Cephamderivat, sondern eine andere nicht sehr stabile Verbindung, die nach den Befunden des IR- und des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums wahrscheinlich die Struktur **19** hat. Darauf deutet insbesondere das Doppeldoublett des 4-H bei  $\delta = 5.65$  ppm hin. Das ist der Bereich, in dem die entsprechenden Protonensignale von 3-Oxy-2-azetidinonen liegen<sup>5)</sup>, während die 6-H-Signale der Cephame bei  $\delta = 4.8-5.1$  ppm erscheinen.



Die Entstehung von **19** erklären wir uns durch intermediäre Bildung des Thiolactons **18**, das als Tetronsäurederivat mit dem Acetyloxylactam **1** reagiert.

Da die Thiolactonbildung von allen primären Alkylestern der 4-Mercapto-2-oxocarbonsäuren zu erwarten war und auch bei Verwendung von 2-Oxo-5-methylhexansäure-isopropylester<sup>18)</sup> erfolgte, haben wir die entsprechenden tert.-Butylester hergestellt. Hierzu mußten zuvor die noch nicht beschriebenen 3,4-ungesättigten 2-Ketocarbonsäure-tert.-butylester synthetisiert werden, was auf zwei Wegen gelang. Das 3,3-Dimethylacryloylcyamid<sup>19)</sup> (**20**) wird in den Methylester **21** übergeführt. Dieser läßt sich mit kalter Natronlauge sehr rasch verseifen. Nach Ansäuern extrahiert man die freie Ketsäure und setzt sie mit Isobuten zu **22** um.

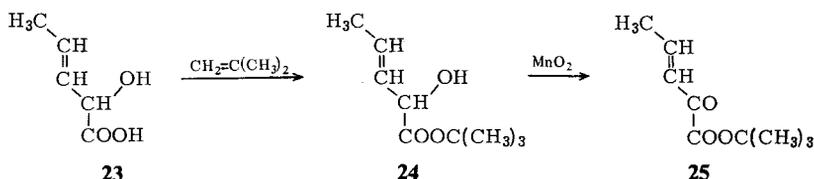


<sup>17)</sup> D. M. Green, A. G. Long, P. J. May und A. F. Tunner, J. Chem. Soc. C **1964**, 766.

<sup>18)</sup> D. Reuschling, unveröffentlicht.

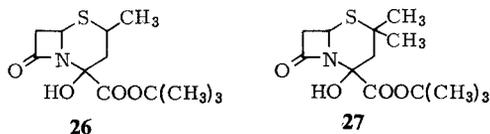
<sup>19)</sup> Schering AG (Erf. H. Schotte und H. Schreiber), D. B. P. 835 141 (27. März 1952) [C. A. **52**, 10 160 c (1958)].

Die gleiche Reaktionsfolge läßt sich zur Herstellung des homologen Esters **25** nicht verwenden, weil die Verseifung des entsprechenden Methylesters zur freien Säure nicht gelingt. Deshalb gingen wir hier von der Hydroxysäure **23**<sup>20)</sup> aus und führten diese in den tert.-Butylester über. Dabei wurde in erheblichem Umfang die Hydroxygruppe veräthert. Durch Oxidation von **24** mit Braunstein gelangt man zu dem Ketoester **25**.



Die Anlagerung von Schwefelwasserstoff führt zu den entsprechenden Analogon von **17**, die als Rohprodukt weiter eingesetzt und nicht näher charakterisiert wurden.

Sie bilden bei der Umsetzung mit dem 4-Acetoxy-2-azetidinon (**1**) die beiden Cepham-4-carbonsäure-tert.-butylester **26** und **27** in etwa 80proz. Ausbeute.



Damit war zunächst das Ziel erreicht, ein Cepham zu synthetisieren, das eine Carbonsäurefunktion in 4-Stellung enthält und gleichzeitig die Möglichkeit zur Einführung einer  $\Delta^3$ -Doppelbindung bietet. Während **26** wegen seiner drei Chiralitätszentren schlecht kristallisiert (Schmelzbereich 80–117°C) und nur verlustreich zu reinigen ist, zeichnet sich **27** durch gute Kristallisierbarkeit und einen scharfen Schmelzpunkt aus.

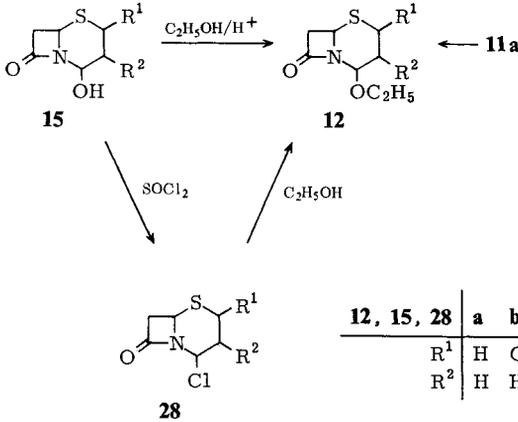
### Substitution der Hydroxycephame in 4-Stellung

Die 4-Hydroxycephame **15** lassen sich in die Trimethylsilylderivate überführen und mit Chlorameisensäureester in Kohlensäureester umwandeln.

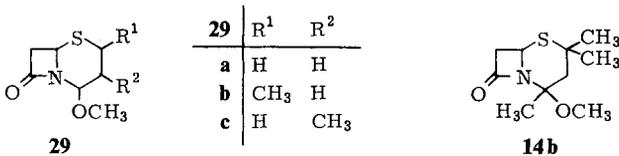
Das C-4 in **15** hat die Oxidationszahl eines Acetals. Als Halbacetale enthalten die 4-Hydroxycephame **15** eine reaktionsfähige Hydroxylgruppe, die sich durch eine 4-Alkyloxygruppe ersetzen läßt. So wird **15a** mit Äthanol in Gegenwart verschiedener Acetalisierungskatalysatoren in **12a** umgewandelt, das auch aus **11a** zugänglich ist. Die Reaktion verläuft glatter, wenn man Acetalisierungsmittel wie Orthoameisensäureester oder Aceton-dialkylketale zusetzt. Analog entstehen aus **15b** und **c** die Acetale **12b** bzw. **c**.

Die 4-Hydroxyverbindungen **15** lassen sich mit Thionylchlorid in die zersetzlichen 4-Chlorverbindungen **28a–c** umwandeln, wenn das frei werdende HCl durch Triäthylamin abgefangen wird. Durch Wasser werden sie zu **15** hydrolysiert. Mit Äthanol liefern sie die 4-Äthoxycephame **12a–c**. Mit Methanol entstehen aus den entsprechen-

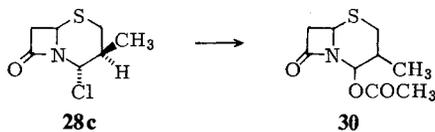
<sup>20)</sup> M. F. Schaak, Liebigs Ann. Chem. **299**, 34 (1898).



den Chlorderivaten die 4-Methoxycephame **29a–c**, die auch aus **15a–c** durch Umsetzung mit Methanol gewonnen werden können. Analog setzt sich **14a** mit Methanol und Aceton-dimethylketal zum Methoxyderivat **14b** um. — Die 4-Chlorcephame **28a** und **b** wurden nicht charakterisiert, sondern als Rohprodukte sofort weiter umgesetzt.

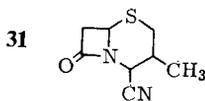


Aus **15c** entsteht mit Thionylchlorid und Triäthylamin ein kristallines 4-Chlor-3-methylcepham vom Schmp. 56–58°C, das sterisch einheitlich und beständig ist. Daraus folgern wir, daß in dieser Verbindung das Chlor und das 3-H nicht in *trans*-, sondern in *cis*-Anordnung zueinander stehen, der Eintritt des Chlors also unter Inversion erfolgt.



Mit Natriumacetat reagiert **28c** in Eisessig zu 4-Acetoxy-3-methylcepham (**30**).

Wir hatten gehofft, daß durch Austausch der OH-Gruppe gegen die C≡N-Gruppe 4-Cyancepham entstehen würde, wodurch eine Carbonsäurefunktion in die 4-Stellung eingeführt worden wäre. Die Cyanverbindung **31** ließ sich aber nur aus **28c** durch Umsetzung mit Diäthylaluminiumcyanid<sup>21)</sup> mit 70proz. Ausbeute herstellen.

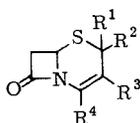


<sup>21)</sup> W. Nagata und M. Yoshioka, Tetrahedron Lett. 1966, 1913.

### $\Delta^3$ -Cepheme

Die 4-Hydroxycephame **15** lassen sich mit den üblichen Methoden dehydratisieren, z. B. thermisch ohne Katalysatoren (A), durch Erhitzen in Gegenwart von sauren Katalysatoren (B) oder Jod (C) oder durch Umsetzung mit Tosylchloriden in Gegenwart von Pyridin (D).

4-Hydroxycepham (**15a**) selbst wurde durch Umsetzung mit Tosylchlorid in Pyridin dehydratisiert. Damit wurde der Grundkörper  $\Delta^3$ -Cephem (**32a**) erstmals dargestellt.



**32**

<b>32</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	% Ausb.	Methode <sup>a)</sup>
<b>a</b>	H	H	H	H	36	D, F
<b>b</b>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	76	C, B
<b>c</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	79	C, B, E, F
<b>d</b>	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	54	A, B
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	98	B, D, E

a) Die durch kursive Buchstaben gekennzeichneten Methoden ergaben jeweils die besten Ausbeuten.

Die Cepheme **32** entstehen auch aus 4-Methoxy- und 4-Äthoxycephamen durch Abspaltung von Alkohol in Gegenwart saurer Katalysatoren, am besten mit saurem Aluminiumoxid (E). So entstehen **32c** aus **12c** und **32e** aus **14b**.

Die Kohlensäureester der 4-Hydroxycephame spalten sich thermisch zu Alkohol, CO<sub>2</sub> und  $\Delta^3$ -Cephem (F). Auf diese Weise konnten **32a** und **c** dargestellt werden. Aus dem 4-Chlorcepham **28c** erhält man ebenfalls das Cephem **32c** durch Abspaltung von Chlorwasserstoff. Diese erfolgt u. a. mit Trimethylsilylcyanid<sup>22)</sup> oder mit Bis(trimethylsilyl)quecksilber<sup>23)</sup>.

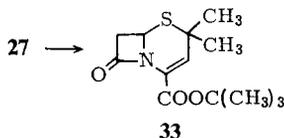
Die 3-Stellung der Doppelbindung in den Cephemen **32a–d** wird durch die verschiedenen Bildungsweisen, die z. T. auch unter milden Reaktionsbedingungen verlaufen, nahegelegt. Im 2-Methylcephem **32b** läßt sich mit Hilfe des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums die Lage der Doppelbindung einwandfrei bestimmen. Verbindung **32b** liegt als Diastereomerenmischung vor. Ihr Spektrum zeigt zwei olefinische Protonen [ $\delta$  = 6.63 und 6.66 (2 d; 4-H) sowie 5.40 und 5.08 ppm (2 dd; 3-H)] und die 2-CH<sub>3</sub>-Gruppe [ $\delta$  = 1.40 und 1.46 ppm (2 d, *J* = 7.5 Hz)] an. — Das 2-Methyl- $\Delta^2$ -cephem dürfte nur ein olefinisches Proton bei  $\delta$  = 5 ppm signalisieren; das Signal der 2-CH<sub>3</sub>-Gruppe müßte, allenfalls durch eine allylische Kopplung aufgespalten, bei  $\delta$  = 1.8–2 ppm erscheinen.

<sup>22)</sup> J. J. McBride und H. C. Beachall, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5247 (1952).

<sup>23)</sup> E. Wiberg, O. Stecher, H. J. Andrascheck, L. Kreuzbichler und E. Staude, Angew. Chem. **75**, 516 (1963).

In den Spektren der Cepheme **32a**, **c** und **b** liegen die Signale des olefinischen 4-H zwischen  $\delta = 6.50$  (**32c**) und 6.75 ppm (**32a**). Dagegen erscheint das Signal des 2-H von 4-Methoxy- $\Delta^2$ -cephem<sup>24)</sup> bei  $\delta = 6.07$  ppm und das von 3-Methyl- $\Delta^2$ -cephem-4-carbonsäure-methylester bei  $\delta = 6.03$  ppm<sup>25)</sup>. Alle Beobachtungen zusammen deuten darauf hin, daß die hier beschriebenen Cepheme  $\Delta^3$ -Cepheme sind.

Schließlich gelang es auch, den 4-Hydroxy-2,2-dimethylcepham-4-carbonsäure-tert.-butylester (**27**) durch Erhitzen mit katalytischen Mengen Jod in Xylol zum 2,2-Dimethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure-tert.-butylester (**33**) zu dehydratisieren. Dieser Verbindung fehlt zu einem Cephalosporinanalogen nur noch die 7-Acylaminogruppe.



Verbindung **33** diente zusammen mit den anderen hier beschriebenen Cephem- und Cephemderivaten als Modellsubstanz für Untersuchungen, die zur Einführung von Substituenten in die 7-Stellung unternommen wurden<sup>26)</sup>.

Wir danken den Herren Dr. *Rehling* und Dr. *Cavagna* für zahlreiche Diskussionen von NMR-Spektren.

## Experimenteller Teil

Die Massenspektren wurden mit einem AEI-Gerät Modell MS 9 gemessen. Die IR-Spektren wurden mit den Geräten Infracord 137 oder 157 der Fa. Perkin-Elmer registriert. Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (TMS als inneren Standard) wurden mit den Varian-Geräten T 60 oder A 60 aufgenommen.

*Dimerer und oligomerer β-Mercaptopropionaldehyd 6a bzw. 6b.* — 68 g (2 mol) Schwefelwasserstoff werden bei  $-65^\circ\text{C}$  bis  $-70^\circ\text{C}$  unter Stickstoff in einem Rührkolben mit  $\text{CO}_2$ -Kühler kondensiert. Dazu tropft man unter weiterer Kühlung 800 ml Chloroform und 14 ml Triäthylamin derart zu, daß die Temperatur am Ende zwischen  $-30^\circ\text{C}$  und  $-25^\circ\text{C}$  liegt. Bei dieser Temperatur werden in etwa 1 h 112 g (2 mol) frisch destilliertes Acrolein unter Rühren zugetropft. Die Mischung wird über Nacht bei  $-25^\circ\text{C}$  aufbewahrt und dann auf Raumtemperatur gebracht. Das in Chloroform wenig lösliche **6a** wird abfiltriert, zweimal mit 100 ml Chloroform gewaschen, in 300 ml Wasser suspendiert und mit verd. Salzsäure neutralisiert. Das Produkt wird wieder abgesaugt, 2 mal mit 300 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 75 g **6a**; Schmp.  $90-92^\circ\text{C}$ .

**6a** (Rohprodukt):  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}_2$  (180.2) Ber. C 40.0 H 6.7 S 35.6

Gef. C 41.0 H 6.9 S 33.3

Mol.-Masse 180 (massenspektrometr.)

Die vereinigten Chloroformfiltrate werden 2 mal mit 300 ml verd. Salzsäure und 2 mal mit 200 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird vollständig abdestilliert, zunächst bei Normaldruck, zuletzt bei  $40^\circ\text{C}/0.5-1$  Torr. Es bleiben 94 g flüssiges Oligomerenmischung **6b** zurück. Ausbeute der Produkte **6a** und **b** zusammen von 94%.

<sup>24)</sup> H. W. Schnabel, unveröffentlicht.

<sup>25)</sup> D. Bormann, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

<sup>26)</sup> K. Kühlein und H. Jensen, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 369.

Umsetzung von Crotonaldehyd oder Methacrolein mit  $H_2S$  und  $N(C_2H_5)_3$ . — Setzt man diese Aldehyde wie für **6a**, **b** beschrieben um, entstehen nur flüssige Produkte.

$\beta$ -Acetylthiopropionaldehyd-diäthylacetale **9a–d**. — *Allgemeine Vorschrift*: Man mischt 1 mol Thioessigsäure mit 1 mol  $\alpha,\beta$ -ungesättigtem Aldehyd und hält dabei die Temperatur durch Kühlung zwischen 20 und 25°C. Nach Stehenlassen über Nacht wird der rohe  $\beta$ -Acetylthioaldehyd langsam mit einem Gemisch von 2 mol Orthoameisensäure-triäthylester, 1 mol Äthanol und 0.6 ml konz. HCl versetzt, wobei die Temperatur durch Kühlung unter 30°C gehalten wird. Nach Stehenlassen über Nacht ändert sich der Brechungsindex der Mischung nicht mehr. Man neutralisiert dann mit Natriumäthylat-Lösung, destilliert im Rotationsverdampfer die leichtsiedenden Substanzen ab und fraktioniert bei 0.001–3 Torr. Ausbeuten 58–77%. — Nach dieser Methode lassen sich die folgenden Verbindungen herstellen:

<b>9</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sdp. [°C/Torr]	$n_D^{20}$	Ausbeute
<b>a</b>	H	H	85/1.5	1.4574	61 %
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	H	135/2.8	1.4568	61 %
<b>c</b>	H	CH <sub>3</sub>	62/0.15	1.4586	77 %
<b>d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	146–148/0.001	1.5284	58 %

**9b**: C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>S (220.3) Ber. C 54.9 H 9.1 Gef. C 54.7 H 9.1

4-[3,3-(Diäthoxy)propylthio]-2-azetidinone (**11a–d**). — *Allgemeine Vorschrift*: Zu einer Lösung von 20 g (0.5 mol) NaOH in 125 ml Methanol von etwa 30°C werden 0.25 mol Thioessigsäure-S-(3-diäthoxypropyl)ester **9a–d** gegeben. Die Temperatur steigt in kurzer Zeit auf 55–60°C und sinkt dann in 30 min auf 30–35°C. Die Mischung wird mit 125 ml Wasser versetzt und in 45–60 min bei 0–5°C unter Rühren zu einer Lösung von 32.3 g (0.25 mol) 4-Acetoxy-2-azetidinon (**1**) in 50 ml Wasser getropft. Dabei steigt der pH-Wert auf 9. Durch Zugabe von wenig verd. Salzsäure wird pH 7–8 eingestellt; dann extrahiert man dreimal mit je 150 ml Methylendichlorid. Die vereinigten Extrakte werden nach Trocknung mit Natriumsulfat eingedampft und bei 0.001–1 Torr fraktionierend destilliert. Für die Cyclisierung zu den 4-Äthoxycephamen **12** lassen sich die undestillierten Rohprodukte verwenden. Folgende Verbindungen **11** wurden nach dieser Methode hergestellt:

<b>11</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sdp. [°C/Torr]	$n_D^{20}$	Ausbeute
<b>a</b>	H	H	145/0.001	1.4923	75 %
<b>b</b>	CH <sub>3</sub>	H	141–144/0.001	1.4993	70 %
<b>c</b>	H	CH <sub>3</sub>	168/1	1.4940	90 %
<b>d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	179–184/0.03	1.5410	90 %

**11b**: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S (247.4) Ber. C 53.4 H 8.5 N 5.7 Gef. C 53.4 H 8.4 N 6.0

**11c**: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S (247.4) Ber. C 53.4 H 8.5 N 5.7 Gef. C 53.5 H 8.6 N 5.7

3,3-(Diäthoxy)propylthioäthylen. — Bei der Herstellung von **11a** entstehen durch dessen Spaltung als Nebenprodukte 3,3-(Diäthoxy)propylthioäthylen (Sdp. 62°C/0.7 Torr,  $n_D^{20} = 1.4655$ ) und Cyansäure. Die Struktur des Vinylthioäthers wird durch das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (unverdünnt) bestätigt:  $\delta = 1.03$  (t; 2CH<sub>3</sub>), 1.8 (m; CH<sub>2</sub>), 2.6 (m; CH<sub>2</sub>), 3.4 (m; 2CH<sub>2</sub>), 4.45 (t; CH), 6.24, 4.97 und 5.04 ppm (ABX; CH<sub>2</sub>=CH).

4-Äthoxycephame **12a–c** nach dem zweistufigen Verfahren durch Cyclisierung von **11a–c**: Äquimolekulare Mengen (je ca. 5 mol) **11** und Wasser, das (bezogen auf **11**) 0.2% FeCl<sub>3</sub> oder

0.1 proz. *p*-Toluolsulfonsäure, 80proz. Phosphorsäure oder konz. Schwefelsäure gelöst enthält, werden gemischt und 6–8 h auf 65–70°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird neutralisiert und bei 0.001–0.5 Torr fraktionierend destilliert. Ausbeuten 55–65%. — Auf diese Weise wurden folgende Produkte hergestellt:

12	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sdp. [°C/Torr]	<i>n</i> <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Ausbeute
a	H	H	94/0.001	1.5210	57%
b	CH <sub>3</sub>	H	100/0.5	1.5115	60%
c	H	CH <sub>3</sub>	104/0.5	1.5140	65%

**12a:** C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (187.3) Ber. C 51.3 H 7.0 N 7.5 Gef. C 51.3 H 6.9 N 7.7

**12b:** C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (201.3) Ber. C 53.7 H 7.5 N 7.0 Gef. C 53.6 H 7.5 N 7.1

**12c:** C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (201.3) Ber. C 53.7 H 7.5 N 7.0 Gef. C 53.3 H 7.4 N 6.9

**4-Hydroxy-2,2,4-trimethylcepham (14a)** aus **4-Acetoxy-2-azetidinon (1)**: 463 g (3.5 mol) 4-Mercapto-4-methyl-2-pentanon<sup>15)</sup> werden bei –3°C mit 1750 ml 2 N Natronlauge versetzt. Diese Lösung wird unter Rühren in 1–1.5 h bei 0–5°C zu 451.5 g (3.5 mol) **1**, gelöst in 875 ml Wasser, getropft. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 645 g (94%) **14a**; Schmp. 116°C (aus Wasser/Methanol = 7:2). — Setzt man statt **1** die entsprechende Menge 4-Pivaloyloxy- oder 4-Formyloxy-2-azetidinon<sup>4)</sup> ein, so entsteht dasselbe Produkt. — IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3540 (OH), 1770 cm<sup>-1</sup> (C=O). — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.82 (6-H, X von ABX; *J*<sub>cis</sub> = 4.5 Hz, *J*<sub>trans</sub> = 2 Hz), 3.28 und 2.78 (zwei 7-H, AB von ABX; *J* = 15 Hz), 1.29, 1.60, 1.77 (s; 3 CH<sub>3</sub>), 1.20 und 1.54 (zwei 3-H, AB-Quartett, *J* = 14 Hz; das Signal des Protons im hohen Feld koppelt mit <sup>4</sup>*J* = 2.5 Hz mit dem des Hydroxyprotons), 3.8 ppm (breit, OH).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (201.3) Ber. C 53.6 H 7.5 N 7.0 S 15.9  
Gef. C 53.4 H 7.6 N 7.0 S 15.8

**14a** aus **4-Azido-2-azetidinon**<sup>4)</sup>: 5.9 g (50 mmol) 4-Mercapto-4-methyl-2-pentanon<sup>15)</sup> werden bei –3°C in 50 ml 1 N NaOH gelöst und kalt zu einer Lösung von 5.6 g (0.05 mol) 4-Azido-2-azetidinon<sup>4)</sup> in 10 ml Wasser in 45–60 min bei 0–5°C getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit verd. Salzsäure von pH 10 auf pH 8 gebracht. Das kristalline **14a** wird abgesaugt. Ausbeute 6.1 g (60%).

**14a** aus **4-Phenylsulfonyl-2-azetidinon**<sup>4)</sup>: 10.5 g (50 mmol) 4-Phenylsulfonyl-2-azetidinon werden bei 40–45°C in 100 ml Methanol gelöst. Man versetzt mit 50 ml Wasser und tropft bei 30°C in 0.5 h eine –3°C kalte Lösung von 5.9 g (0.05 mol) 4-Mercapto-4-methyl-2-pentanon<sup>15)</sup> in 50 ml 1 N NaOH zu. Der pH-Wert der Reaktionsmischung steigt dabei von 5 auf 9. Das Methanol wird abgedampft, **14a** abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 4 g (40%).

**14a** aus **4-Phenoxy-2-azetidinon**<sup>4)</sup>: 8.2 g (50 mmol) 4-Phenoxy-2-azetidinon werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 50 ml Wasser versetzt. Zu dieser Mischung wird bei 30°C in 0.5 h eine –3°C kalte Lösung von 5.9 g (0.05 mol) 4-Mercapto-4-methyl-2-pentanon<sup>15)</sup> in 50 ml 1 N NaOH getropft. Anschließend wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer, zum größten Teil abgedampft und der Rückstand mit Methylendichlorid extrahiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleiben 4 g (40%) **14a**.

**β-Mercaptoaldehyde.** — *Allgemeine Vorschrift:* 400 ml Chloroform werden in einem 1-Liter-Kolben mit Rührer, Trockeneiskühler und Thermometer auf –60°C bis –64°C gekühlt. Unter Luftausschluß und Rühren werden 1–1.05 mol flüssiger Schwefelwasserstoff langsam zugefügt. Man tropft 6–7 ml Triäthylamin zu und läßt die Temperatur auf –30°C bis –25°C ansteigen. Dann wird bei dieser Temperatur in etwa 1 h 1 mol frisch destillierter

$\alpha,\beta$ -ungesättigter Aldehyd unter Rühren zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei  $-25^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt und bei Raumtemperatur 2 mal mit je 150 ml 2 N Salzsäure und 3 mal mit je 150 ml Wasser gewaschen. (Man kann auch mit 2 N Salzsäure auf pH 7 einstellen und anschließend mit Wasser waschen.) Die Chloroformlösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und vollständig eingedampft, zuletzt bei etwa  $40^{\circ}\text{C}/0.5-1$  Torr (Ausbeute 85–95%). Das so gewonnene Rohprodukt läßt sich ohne weitere Reinigung wie monomeres  $\beta$ -Mercaptoaldehyd zur Umsetzung mit Acetoxazetidinon verwenden. Versuche zur Reinigung durch Destillation führten regelmäßig zu teilweise beträchtlichen Verlusten. Die destillativ gereinigten Produkte ergaben die gleichen Ausbeuten wie die Rohprodukte.

*4-Hydroxy-3-methylcepham (15c) als Beispiel für die analoge Synthese der 4-Hydroxycephame 15a, b, d und e:* 91 g Rohprodukt aus der Umsetzung von 70 g (1 mol) Methacrolein und 34 g (1 mol) Schwefelwasserstoff, (0,87 mol 3-Mercaptoisobutyraldehyd entsprechend), werden in 70 ml Methanol gelöst und zu einer Lösung von 112 g (0,87 mol) **1** in 175 ml Wasser gegeben. Dann werden in 1 h bei  $0-5^{\circ}\text{C}$  34,8 g (0,87 mol) NaOH in 90 ml Wasser zugetropft, wobei der pH-Wert von 3 auf 9 ansteigt. Man stellt mit verd. Salzsäure auf pH 7 ein und rührt ca. 20 min bei  $0-5^{\circ}\text{C}$ . Dabei kristallisiert **15c** aus. Es wird abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 63 g (0,36 mol); Schmp.  $127-128^{\circ}\text{C}$  (aus Methanol). — Aus dem Filtrat wird das Methanol weitgehend abgedampft und der Rückstand 3 mal mit je 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es bleiben 89 g (0,52 mol) gelbes Öl zurück, das bald kristallisiert und ein Isomerenmisch aus **15c** und **c\*** darstellt; Schmelzbereich  $90-100^{\circ}\text{C}$  (aus Benzol); Gesamtausbeute 88%.

Analog wurden die Verbindungen **15a, b, d und e** rein dargestellt.

**15a:**  $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2\text{S}$  (159.2) Ber. C 45.3 H 5.7 N 8.8 S 20.2 Gef. C 45.4 H 5.6 N 8.7 S 20.0

**15b:**  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$  (173.2) Ber. C 48.5 H 6.4 N 8.1 S 18.5 Gef. C 48.5 H 6.4 N 8.1 S 18.5

**15c:**  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$  (173.2) Ber. C 48.5 H 6.4 N 8.1 S 18.5 Gef. C 48.6 H 6.6 N 8.1 S 18.2

**15d:**  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$  (201.3) Ber. C 53.7 H 7.5 N 7.0 S 15.9 Gef. C 54.2 H 7.9 N 6.8 S 15.3

**15e:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$  (235.3) Ber. C 61.5 H 5.2 N 6.0 S 13.7 Gef. C 61.4 H 5.6 N 5.8 S 13.6

*2,6-Dihydroxy-3,7-dimethyl-1,5-dithiacyclooctan-2,6-dicarbonsäure-diäthylester (17).* — Zu einer  $-25^{\circ}\text{C}$  kalten Lösung von 3,7 g (0,11 mol) Schwefelwasserstoff in 50 ml Chloroform und 1 ml Triäthylamin wird unter Stickstoff eine Lösung von 14,2 g (0,1 mol) 2-Oxo-3-methyl-3-butensäure-äthylester (**16**) in 20 ml Chloroform in etwa 30 min unter Rühren getropft. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei  $-25^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt und dann bei Raumtemperatur 2 mal mit je 10 ml verd. Salzsäure und 2 mal mit je 5 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform i. Vak. abdestilliert. Das flüssige Rohprodukt (17 g) kann ohne weitere Reinigung mit **1** umgesetzt werden. Sdp.  $83$  bis  $85^{\circ}\text{C}/1.4$  Torr.

*Umsetzung von 2,6-Dihydroxy-3,7-dimethyl-1,5-dithiacyclooctan-2,6-dicarbonsäure-diäthylester (17) mit 1 zu 2,5-Dihydro-2-oxo-3-(2-oxoazetidin-4-yloxy)-4-methylthiophen (19):* Zu einer Lösung von 17,4 g (50 mmol) **17** in 30 ml Äthanol wird unter Kühlung bei  $0-5^{\circ}\text{C}$  eine Lösung von 12,9 g (0,1 mol) **1** in 20 ml Wasser gegeben. (Die dabei zu beobachtende positive Wärmetönung wird vermutlich durch die Bildung des Thiolactons **18** hervorgerufen.) Man tropft unter guter Rührung bei  $0-5^{\circ}\text{C}$  in 30 min eine Lösung von 4 g (0,1 mol) NaOH in 20 ml Wasser zu. (Nachdem etwa  $2/3$  der Natronlauge zugetropft sind, wird die Reaktionsmischung homogen.) Anschließend wird mit wenig verd. Salzsäure auf pH 7 eingestellt, die Lösung weitgehend eingedampft und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Es bleiben 18,3 g **19** als gelbliches

krystallines Rohprodukt zurück (Schmelzbereich 76–110°C). Nach Umkristallisieren aus Methanol erhält man 9 g **19** als farblose Kristalle (Schmelzbereich 109–120°C), die nicht sehr stabil sind und in wenigen Tagen gelb bis braun werden. — IR (KBr): 3465 (NH), 1770 (C=O,  $\beta$ -Lactam), 1670 (C=O,  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Thiolacton), 1640  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.9 (s, breit; NH), 5.65 (dd; 4-H), 3.80 (s;  $\text{CH}_2$ ), 3.1 (m; zwei 3-H), 2.07 ppm (s;  $\text{CH}_3$ ).

**2-Oxo-4-methyl-3-pentensäure-methylester (21)**. — Man leitet in die Mischung von 692 g (6.35 mol) 3,3-Dimethylacryloylcyanoimid (**20**), 4 Liter Hexan und 203 g (6.35 mol) Methanol bei  $-5^\circ\text{C}$  bis  $0^\circ\text{C}$  in ca. 1 h 234 g (6.40 mol) Chlorwasserstoff ein und rührt noch 1 h. Anschließend tropft man bei gleicher Temperatur 100 ml 2 N Salzsäure und 300 ml Wasser zu und setzt das Rühren noch 20 min fort. Man saugt von den ausgefallenen blaßgelben Kristallen ab, trennt die Hexanphase ab und wäscht sie mehrfach mit Wasser, bis sie neutral reagiert. Nach Trocknen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdampfen des Hexans wird der Rückstand i. Vak. destilliert. Die Fraktion mit dem Sdp.  $62-72^\circ\text{C}/2$  Torr wird gesondert aufgefangen und bei 2 Torr fraktionierend destilliert. Man erhält 571 g (63 %) **21** vom Sdp.  $68.5-69^\circ\text{C}/2$  Torr als gelbe Flüssigkeit mit  $n_D^{20} = 1.4690$ , das nach GC zu 99 % rein ist. — IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1725 (Ester-CO), 1675 (CO), 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.08 (d,  $J = 1.2$  Hz;  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (d,  $J = 1.2$  Hz;  $\text{CH}_3$ ), 3.91 (s;  $\text{OCH}_3$ ), 6.8 ppm (mc; CH).

**2-Oxo-4-methyl-3-pentensäure-tert.-butylester (22)**

1) 420 g (2.96 mol) **21** werden unter Kühlung in 1 Liter 3 N NaOH getropft, wobei die Temp. nicht über  $5^\circ\text{C}$  steigen soll. 45 min nach Ende des Eintropfens versetzt man bei gleicher Temperatur mit 300 ml konz. Salzsäure und schüttelt erschöpfend mit Chloroform aus. Der Extrakt wird nach Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i. Vak. eingedampft und möglichst weitgehend von flüchtigen Bestandteilen befreit. Es bleiben 349 g rohe sirupöse 2-Oxo-4-methyl-3-pentensäure zurück; Äquiv.-Masse 138 (ber. 128).

2) Zu 303 g der nach 1) hergestellten rohen Säure, 500 ml Äther und 10 ml konz. Schwefelsäure im Autoklaven werden 250 g Isobuten gedrückt. Man läßt 48 h bei Raumtemperatur rühren, rührt dann den Ansatz in 0.5 Liter Wasser, das 50 g Soda enthält, ein und gibt während des Einrührens 80 ml konz. Natronlauge so zu, daß die wäßrige Phase einen pH zwischen 8 und 10 behält. Die abgetrennte Ätherphase wird mehrmals mit Wasser gewaschen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch fraktionierende Vakuumdestillation gereinigt. Man erhält 219 g **22** vom Sdp.  $83-85^\circ\text{C}/5$  Torr, die nach GC 5–10 % Dimethylacrylsäure-tert.-butylester enthalten. Eine weitere Reinigung gelang nicht. — IR ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): 1710 (Ester-CO), 1675 (CO), 1610  $\text{cm}^{-1}$  (C=C). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.56 (s; 3  $\text{CH}_3$ ), 2.02 (d,  $J = 1.2$  Hz;  $\text{CH}_3$ ), 2.23 (d,  $J = 1.2$  Hz;  $\text{CH}_3$ ), 6.65 ppm (mc; CH).

**2-Hydroxy-3-pentensäure (23) als Natriumsalz**: Eine Lösung von 130.2 g (1 mol) 2-Hydroxy-3-pentensäure-methylester<sup>27)</sup> (Sdp.  $56^\circ\text{C}/2$  Torr,  $n_D^{20} = 1.4490$ ) in 100 ml Methanol wird in 10–15 min bei  $25-28^\circ\text{C}$  unter Rühren und Kühlung mit der äquivalenten Menge 50proz. Natronlauge versetzt. Mit einem geringen Überschuß Alkali stellt man pH 10 ein und mit verd. Salzsäure nach 10 min pH 8. Die Lösung wird eingedampft und das zurückbleibende Salz bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute 137 g (100 %) **23** als Natriumsalz.

**2-Hydroxy-3-pentensäure-tert.-butylester (24)**. — Eine Lösung von 1370 g (10 mol) Natriumsalz von **23** in 300 ml Wasser wird langsam unter kräftigem Rühren in 3.5 Liter Äther getropft. Es entsteht ein Kristallbrei, dem man langsam bei  $20-25^\circ\text{C}$  unter Kühlung und

<sup>27)</sup> Imperial Chemical Industries Ltd. (Erf. H. Gudgeon und R. Hill), US-Pat. 2232943 (14. Dez. 1939) [C. A. 35, 36492 (1941)].

intensiver Rührung die äquivalente Menge Schwefelsäure in 300 ml Wasser zufügt. Man saugt das Natriumsulfat ab und wäscht es mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherauszüge werden im Rotationsverdampfer eingeengt, bis der Rückstand neben **23** noch etwa 700 ml Äther enthält. Dazu fügt man unter Kühlung eine Lösung von 150 g konz. Schwefelsäure in 150 ml Äther. In einem Autoklaven werden zu dieser Lösung 1.2 kg Isobutylen gedrückt. Nach 24 h bei Raumtemperatur wird das Gemisch in 4 kg Eis und 2 Liter 5 N Natronlauge eingerührt. Man trennt die wäßrige Phase ab und extrahiert mit etwa 2 Liter Äther. Die vereinigten Ätherphasen werden eingedampft; das Produkt wird in einer 1.2 m langen, mit Stahlwendeln gefüllten Kolonne rektifiziert. Bei 38–48°C/0.4–0.6 Torr destillieren etwa 400 g ca. 85proz. **24** über;  $n_D^{20} = 1.434\text{--}1.436$ ; Ausbeute ca. 20% **24**. Das Produkt enthält ca. 15% 2-tert.-Butoxy-3-pentensäure-tert.-butylester. Diesen gewinnt man rein mit Sdp. 54°C/0.1 Torr,  $n_D^{20} = 1.4343$ .

2-tert.-Butoxyverbindung:  $C_{13}H_{24}O_3$  (228.3) Ber. C 68.4 H 10.6 Gef. C 68.4 H 10.4

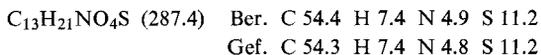
*2-Oxo-3-pentensäure-tert.-butylester (25)*. — Zu einer Mischung von 2 kg Elektrolytbraunstein und 4 Liter Chloroform werden in 30–60 min unter Kühlung bei 20–25°C 450 g 85proz. **24** getropft. Nach 4 h fügt man weitere 300 g  $MnO_2$  zu und läßt über Nacht rühren. Dann wird der Braunstein abfiltriert und gründlich mit Chloroform gewaschen. Aus den vereinigten Chloroformauszügen wird das Lösungsmittel abdestilliert. Durch fraktionierende Destillation werden aus 360 g Rohprodukt 230 g **25** gewonnen, das noch ca. 10% **24** enthält. Ausbeute 52%; Sdp. 46°C/0.3 Torr,  $n_D^{20} = 1.446$ . Das Produkt wird in dieser Form weiter zu **26** umgesetzt.

*4-Hydroxy-2-methylcepham-4-carbonsäure-tert.-butylester (26)*. — 85 g (0.5 mol) **25** werden unter Rühren in etwa 1 h bei –30°C zu einer Lösung von 17 g (0.5 mol) Schwefelwasserstoff in 7 ml Triäthylamin getropft. Nach Stehenlassen über Nacht bei –25°C wird die Lösung bei Raumtemperatur 2 mal mit 125 ml verd. Salzsäure und 4 mal mit 125 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert, bis bei 1 Torr eine Innentemperatur von 40°C erreicht ist. Der Rückstand, 99 g fast farbloses Öl, wird, in 200 ml Methanol gelöst, zu einer Lösung von 64.6 g (0.5 mol) **1** in 100 ml Wasser gegeben. Zu der heftig gerührten Mischung werden 20 g (0.5 mol) NaOH als etwa 10 m wäßrige Lösung in 1 h bei 0–5°C getropft. Nach 30 min. Rühren wird das Methanol i. Vak. weitgehend abdestilliert und der Rückstand 3 mal mit 400 ml Methylendichlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden 2 mal mit 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es bleiben 114 g **26** als fast farbloses flüssiges Diastereomerenmischung zurück, das nach einiger Zeit teilweise kristallisiert. Die weitere Reinigung kann durch Chromatographie in einer Säule mit Silicagel (0.05–0.2 mm) mit Äthylacetat erfolgen. Auf diese Weise werden 12 g kristallines **26** mit Schmelzbereich 80–117°C isoliert.

$C_{17}H_{19}NO_4S$  (273.4) Ber. C 52.8 H 7.0 N 5.1 S 11.7  
Gef. C 53.2 H 6.9 N 5.0 S 11.1

*4-Hydroxy-2,2-dimethylcepham-4-carbonsäure-tert.-butylester (27)*. — 182 g (1 mol) **22** werden, wie für **25** beschrieben, mit Schwefelwasserstoff umgesetzt. Es werden 211 g farbloses Addukt erhalten. Diese werden, in 670 ml Methanol gelöst, zu einer Lösung von 129 g (1 mol) **1** in 200 ml Wasser gegeben. Zu der intensiv gerührten Mischung werden 40 g (1 mol) NaOH als etwa 10 m wäßrige Lösung in 1 h bei 0–5°C getropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 1 h bei 0°C gerührt (bis die Kristallisation beendet ist). Durch Absaugen und Trocknen werden 100 g **27** gewonnen; Schmp. 156–157°C (aus Aceton oder nach Sublimation). — Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand mit insgesamt etwa 900 ml Methylendichlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden getrocknet und eingedampft. Es bleiben weitere

170 g **27** als gelbes Öl zurück. Diese kristallisieren teilweise, so daß nach einiger Zeit weitere 47 g **27** abfiltriert werden können, die bei 135–142°C schmelzen.



**4-Alkoxy-cephame 12a–c aus 4-Hydroxy-cephamen 15 und Alkoholen.** — *Allgemeine Vorschrift:* Das Verfahren entspricht im Prinzip dem, welches für die Cyclisierung von **11a–c** zu **12a–c** beschrieben wurde. Äquimolare Mengen eines 4-Hydroxycephams **15a–c** und Methanol bzw. Äthanol, das, bezogen auf die Gewichtsmenge Cepham, 0,2% FeCl<sub>3</sub> oder 0,1 proz. *p*-Toluolsulfosäure, 80proz. Phosphorsäure oder konz. Schwefelsäure enthält, werden 6–8 h auf 65–70°C erhitzt. Dabei erfolgt die Umwandlung des N,O-Halbacetals in das Vollacetal unter Bildung von Wasser. Die Ausbeuten liegen bei 55–65%. Auf diese Weise werden **12a–c** dargestellt. Deren Eigenschaften und Analysen sind oben schon beschrieben worden. — Daß sich durch Zufügen von Acetalisierungsmitteln die Ausbeuten z. T. bedeutend steigern lassen und die Reaktion unter milderer Bedingungen abläuft, geht aus dem folgenden Beispiel **29a** hervor.

**4-Methoxycepham (29a).** — 16 g (0,1 mol) 4-Hydroxycepham (**15a**) werden in einer Mischung von 31 g (0,3 mol) Aceton-dimethylketal, 1,6 g (0,05 mol) Methanol und 30 mg konz. Schwefelsäure bei Raumtemperatur geschüttelt. Dabei wird der Katalysator (vermutlich durch Methanolyse von **15a**) langsam verbraucht. Deshalb muß man nach 0,5, 1, 2, 4 und 7 h jeweils weitere 20 mg konz. Schwefelsäure zufügen. Nach 9,5 h hat sich **15a** bis auf eine leichte Trübung gelöst. Man neutralisiert den Katalysator mit Natriummethylat-Lösung und destilliert nach Abdampfen der leicht flüchtigen Substanzen bei 0,1 Torr 6,7 g (78 mmol) **29a** ab. Sdp. 93°C/0,1 Torr; Ausbeute 78%. Nähere Angaben in der Zusammenstellung unten.

**4-Methoxy-2,2,4-trimethylcepham (14b).** — 20,1 g (0,1 mol) 4-Hydroxy-2,2,4-trimethylcepham (**14a**), 12,5 g (0,12 mol) Aceton-dimethylketal und 50 mg FeCl<sub>3</sub> werden geschüttelt, bis eine homogene Lösung entstanden ist (1,75–2 h). Dann wird die Reaktionsmischung mit einer Natriummethylat-Lösung in Methanol auf pH 7 gebracht und bis zur Trockne eingedampft. Es bleibt ein kristalliner Rückstand von 21,5 g (99%) **14b**; Schmp. 60–61°C (aus Isopropyläther). — Mit 0,04 ml konz. Salzsäure an Stelle von FeCl<sub>3</sub> wird die Reaktionszeit auf 30–40 min verkürzt; die Ausbeute wird dadurch nur wenig beeinflusst.



**4-Chlor-3-methylcepham (28c).** — Zu 8,65 g (50 mmol) 4-Hydroxy-3-methylcepham (**15c**) (Schmp. 127°C) in 15 ml trockenem Methylendichlorid und 5,05 g (50 mmol) Triäthylamin wird bei –15°C unter Rühren in 5–10 min eine Lösung von 5,95 g (50 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid in 10 ml trockenem Methylendichlorid getropft. Dann läßt man die Temperatur auf 10°C kommen und destilliert im Rotationsverdampfer unter Feuchtigkeitsausschluß das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit 30 ml Benzol extrahiert und der Extrakt filtriert. Nach dem Abdampfen des Benzols i. Vak. kristallisiert der Rückstand. Ausbeute 9,2 g (96%) **28c** mit Schmp. 56–58°C (Zers.), nach Umkristallisieren aus Isopropyläther. — Setzt man für diese Reaktion das niedrigschmelzende Isomere des 4-Hydroxy-3-methylcephams ein, so entsteht ein flüssiges 4-Chlor-3-methylcepham, das sich nach 15 bis 60 min bei Raumtemperatur unter starker Wärmeentwicklung und Aufschäumen zersetzt.

**4-Alkoxycephame 12a–c und 29a–c aus 4-Hydroxycephamen 15a–c über 4-Chlorcephame 28a–c.** — *Allgemeine Vorschrift:* Zu 0,1 mol **15a–c** in 30 ml trockenem Methylendichlorid und 0,1 mol Triäthylamin wird bei –15°C in etwa 10 min eine Lösung von 0,1 mol frisch destilliertem Thionylchlorid in 20 ml trockenem Methylendichlorid unter Rühren getropft. Man läßt die Temperatur auf 10°C kommen, kühlt erneut und fügt bei 0–5°C in etwa 20 min

eine Lösung von 0.11 mol Triäthylamin in der 5- bis 10fachen Menge des Alkohols hinzu bis pH 8 erreicht ist. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft, **12** bzw. **29** wird mit Äther aus dem Rückstand extrahiert, der Extrakt filtriert, eingedampft und bei ca. 0.1 Torr fraktionierend destilliert. Außer den schon beschriebenen 4-Äthoxycephamen **12a–c** wurden folgende 4-Methoxy-cephame **29** nach dieser Methode hergestellt:

29	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Sdp. [°C/Torr]	$n_D^{20}$ (Schmp.)	Ausbeute	Bemerkung
a	H	H	93/0.1	1.5300	56%	Isomerengemisch
b	CH <sub>3</sub>	H	87/0.001	1.5210	50%	Isomerengemisch
c	H	CH <sub>3</sub>	72/0.001	1.5272	64%	Isomerengemisch <sup>a)</sup>
d	H	CH <sub>3</sub>	72/0.001	(Schmp. 50–52°C)	60%	reines Isomeres <sup>b)</sup>

a) Aus Mischung von **15c** und **15c\***.

b) Aus **15c**.

**29a**: C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>S (173.2) Ber. C 48.8 H 6.4 N 8.1 Gef. C 48.7 H 6.4 N 8.4

**29b**: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (187.3) Ber. C 51.3 H 7.0 N 7.5 S 17.1 Gef. C 52.0 H 7.2 N 7.7 S 17.0

**29c**: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (187.3) Ber. C 51.3 H 7.0 N 7.5 Gef. C 51.2 H 6.9 N 7.8

**29d**: C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>S (187.3) Ber. C 51.3 H 7.0 N 7.5 Gef. C 51.4 H 6.9 N 7.0

**4-Acetoxy-3-methylcepham (30)**. — Zu 17.3 g (0.1 mol) 4-Hydroxy-3-methylcepham (**15c**) in 30 ml Methylendichlorid und 10.1 g (0.1 mol) Triäthylamin wird bei –10°C eine Lösung von 11.9 g (0.1 mol) frisch destilliertem Thionylchlorid in 10 ml trockenem Methylendichlorid getropft. Man läßt bis auf 10°C kommen und dampft das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab. Der kristalline Rückstand wird mit einer Mischung von 16 g wasserfreiem Natriumacetat in 160 ml Eisessig versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Methylendichlorid versetzt und bei 0–5°C mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit je 50 ml Methylendichlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Ausbeute 17 g (84%) **30** vom Schmp. 132–134°C (aus Benzol). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.23 (d; 4-H), 4.73 (dd; 6-H), 1.00 ppm (d; CH<sub>3</sub>).

C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>S (215.3) Ber. C 50.3 H 6.1 N 6.5 S 14.9

Gef. C 50.3 H 6.1 N 6.5 S 14.8

**3-Methylcepham-4-carbonitril (31)**. — Eine Lösung von 1.35 g (50 mmol) wasserfreier Blausäure in 15 ml trockenem Toluol wird in 1 h bei 0–5°C zu einer Lösung von 6.0 g (53 mmol) Triäthylaluminium in 15 ml Toluol unter Rühren getropft. Unter Bildung von Äthan entsteht eine Lösung von Diäthylaluminiumcyanid<sup>21)</sup>. Sie wird auf –30°C gekühlt, und in 10 min tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von 9.5 g (46 mmol) 4-Chlor-3-methylcepham (Schmp. 56–58°C) in 130 ml wasserfreiem Toluol versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wird mit 50 g Eis geschüttelt. Die wäßrige Phase wird 2 mal mit je 50 ml Methylendichlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit der Toluolphase vereinigt, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es bleiben 6.9 g bräunliches Öl zurück, die nach dem NMR-Spektrum aus **31** bestehen und bald größtenteils kristallisieren. Schmp. 111°C (nach Sublimation bei 85–90°C/0.001 Torr); Ausbeute 72%. — <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.97 (d; 4-H), 4.86 (dd; 6-H), 1.17 ppm (d; CH<sub>3</sub>).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS (182.2) Ber. C 52.8 H 5.5 N 15.4 S 17.6

Gef. C 52.7 H 5.7 N 14.6 S 17.2

$\Delta^3$ -Cephem (**32a**). — 8 g (50 mmol) 4-Hydroxycephem (**15a**), 10 g (53 mmol) Tosylchlorid und 20 ml Pyridin werden gemischt und 20–30 min auf 75°C erhitzt. Dann wird abgekühlt und unter weiterer Kühlung zu 10 g Natriumhydrogencarbonat in 25 ml Wasser gegeben. Man extrahiert mehrmals mit Methylendichlorid. Die Extrakte werden getrocknet, i. Vak. eingedampft und fraktionierend destilliert. Ausbeute 2.5 g (30%); Schmp. 46–47°C, Sdp. 81–84°C/0.2 Torr,  $n_D^{20} = 1.5905$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.73$  (m; 4-H), 5.32 (dd; 3-H), 4.72 ppm (dd; 6-H).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{NOS}$  (141.2) Ber. C 51.0 H 5.0 N 9.9 S 22.7  
Gef. C 50.6 H 4.9 N 9.6 S 22.9

2-Methyl- $\Delta^3$ -cephem (**32b**). — 17.3 g (0.1 mol) 4-Hydroxy-2-methylcephem (**15b**) werden zusammen mit 25 mg Jod in 80 ml Xylol gelöst und bei 540–550 Torr 60 min lang unter Rückfluß erhitzt (Sumpftemperatur ca. 130°C). Das entstehende Wasser wird azeotrop mit Hilfe eines Wasserabscheiders laufend entfernt. Anschließend wird dekantiert und das Xylol im Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird bei 0.2 Torr fraktionierend destilliert. Zunächst gehen 6.7 g (48 mmol) **32b** über (Sdp. 78°C/0.001 Torr,  $n_D^{20} = 1.5678$ ), dann 6.3 g (36 mmol) Ausgangssubstanz. Umsatz 64%, Ausbeute 75% eines Gemisches aus zwei Diastereomeren im Verhältnis 1:1. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.66$  und 6.63 (2d; 4-H), 5.40 und 5.08 (2dd; 3-H), 1.46 und 1.40 ppm (2d; zwei  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NOS}$  (155.2) Ber. C 54.2 H 5.8 N 9.0 S 20.6  
Gef. C 54.3 H 6.0 N 9.1 S 20.3

### 3-Methyl- $\Delta^3$ -cephem (**32c**) aus 4-Hydroxy-3-methylcephem (**15c**)

a) Mit Jod als Katalysator: 57 g (0.33 mol) **15c** werden zusammen mit 57 mg Jod in 250 ml *p*-Xylol gelöst und 35 min unter Rückfluß erhitzt. Das entstehende Wasser wird mit einem Wasserabscheider kontinuierlich entfernt. Anschließend wird dekantiert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt (59 g) wird bei 0.5–1 Torr im Dünnschichtverdampfer (180°C Heiztemp.) destilliert und anschließend rektifiziert. Ausbeute 38 g (76%) **32c** vom Sdp. 82°C/0.1 Torr,  $n_D^{20} = 1.5782$  und Schmp. 41–42°C.

b) Mit Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder Kaliumbisulfat als Katalysator: 15.9 g (0.1 mol) **15c** werden in einer Destillationsapparatur zusammen mit 75 mg Polyphosphorsäure oder 80proz. Phosphorsäure in 30 min bei 0.5–0.7 Torr von 80°C auf 200°C erhitzt. Während dieser Zeit destillieren 9.3 g (59%) **32c** in die Vorlage. — Bei Verwendung von Kaliumhydrogensulfat als Katalysator beträgt die Ausbeute 25%.

c) Durch thermische Spaltung des Kohlensäure-äthylesters von **15c**: 10 g (40 mmol) 3-Methylcephem-4-ylkohlenensäure-äthylester werden in einer Destillationsapparatur bei 1 Torr auf 150–190°C erhitzt. In 10 min destillieren 3 g Spaltprodukt in die Vorlage, die nach erneuter Destillation 2.3 g (37%) **32c** ergeben. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.48$  (m; 4-H), 4.63 (dd; 6-H), 1.78 ppm (d;  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NOS}$  (155.2) Ber. C 54.2 H 5.8 N 9.0 S 20.6  
Gef. C 53.6 H 5.9 N 9.1 S 20.4

3-Isopropyl- $\Delta^3$ -cephem (**32d**). — Schon bei der Destillation von 4-Hydroxy-3-isopropylcephem (**15d**; Sdp. 140–150°C/0.01 Torr) tritt teilweise Dehydratisierung zum entsprechenden Cephem **32d** ein, wie man im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) am Auftreten eines Signals bei  $\delta = 6.57$  ppm (m; 4-H) erkennen kann. — Erhitzt man 10 g (0.05 mol) **15d** zusammen mit 50 mg Polyphosphorsäure bei 0.005 Torr in 20 min von 100 auf 200°C, so destillieren 5 g (54%) **32d** ab. Sdp. 84°C/10<sup>-4</sup> Torr,  $n_D^{20} = 1.5496$ . —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.57$  (m; 4-H), 4.70 (dd; 6-H), 1.07 ppm (d; zwei  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOS}$  (183.3) Ber. C 59.0 H 7.1 N 7.6 S 17.5  
Gef. C 57.1 H 7.0 N 7.7 S 17.3

*2,2,4-Trimethyl- $\Delta^3$ -cephem (32e)*. — 21.5 g (0.1 mol) 4-Methoxy-2,2,4-trimethylcepham (**14b**) werden zusammen mit 2 g saurem Aluminiumoxid in einer Destillationsapparatur bei 15 Torr 20 min auf 120–130°C erhitzt, wobei Methanol abdestilliert. Dann werden bei 0.5 Torr 16.5 g (0.09 mol) **32e** überdestilliert. Ausbeute 90%; Sdp. 84°C/0.5 Torr,  $n_D^{20} = 1.5452$ , Schmp. 38°C. — Erhitzt man statt **14b** das 4-Hydroxy-2,2,4-trimethylcepham (**14a**) bei 1–2 Torr mit saurem Aluminiumoxid in einem Bad von 170–200°C, so destillieren in 20–30 min 18 g (98%) **32e** über. —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.75$  (g; 3-H), 4.70 (dd; 6-H), 2.10 (d;  $\text{CH}_3$ ), 1.44 und 1.40 ppm (2s; zwei  $\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$  (183.3) Ber. C 59.0 H 7.1 N 7.6 S 17.5  
Gef. C 58.7 H 7.2 N 7.5 S 17.5

*O-Trimethylsilylderivat von 4-Hydroxy-3-methylcepham (15c)*: 8.65 g (50 mmol) **15c** in 40 ml Methylendichlorid und 6 g (60 mmol) Triäthylamin werden bei –10°C in 10–15 min unter Rühren mit einer Lösung von 6 g (55 mmol) Trimethylsilylchlorid in 20 ml Methylendichlorid versetzt. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand mit Äther extrahiert, der Extrakt filtriert und eingedampft. Man erhält 10.8 g Rohprodukt (Schmp. 41–46°C), das durch Destillation gereinigt wird. Sdp. 106°C/0.01 Torr, Schmp. 47–48°C; Ausbeute 88%.

*Kohlensäure-äthylester von 15c*: Zu einer Lösung von 17.3 g (0.1 mol) **15c**, das 15% **15c**\* enthält, und 11.1 g (0.11 mol) Triäthylamin in 150 ml Methylendichlorid werden bei 0–5°C in 20 min 11.9 g (0.11 mol) Chlorameisensäure-äthylester unter Rühren zugetropft. Nach Entfernung des Kühlbads wird 1 h gerührt, dann das Reaktionsgemisch zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 21 g (86%); Schmp. 72–77°C (aus Isopropyläther). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.13$  (d; 4-H), 4.81 ppm (dd; 6-H).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$  (245.3) Ber. C 48.9 H 6.2 N 5.7 S 13.1  
Gef. C 49.2 H 6.2 N 6.0 S 13.8

*2,2-Dimethyl- $\Delta^3$ -cephem-4-carbonsäure-tert.-butylester (33)*. — 2.9 g (10 mmol) 4-Hydroxy-2,2-dimethylcepham-4-carbonsäure-tert.-butylester (**27**) werden zusammen mit 15 mg Jod in 150 ml Xylol 30 min unter Rückfluß erhitzt, wobei man gleichzeitig etwa 10% des Lösungsmittels abdestillieren läßt. Der zeitliche Verlauf der Dehydratisierung läßt sich im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum verfolgen. Das für **27** charakteristische Signal  $\delta = 4.97$  ppm (dd; 6-H) verschwindet in dem Maß wie die Reaktion fortschreitet. Dafür erscheint das entsprechende Signal von **33** bei  $\delta = 4.71$  ppm (dd; 6-H) und das eines olefinischen Protons bei  $\delta = 6.27$  ppm (s; 3-H). Sobald die Reaktion beendet ist, wird das Xylol i. Vak. abdestilliert. Man erhält 0.5 g (20%) **33** vom Schmp. 120–123°C (aus Pentan). —  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.50$  (s; zwei  $\text{CH}_3$ ), 1.56 (s; drei  $\text{CH}_3$ ), 2.9 und 3.6 (zwei 7-H; AB-Teil) und 4.71 (6-H; X von ABX), 6.27 ppm (s; 3-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$  (269.4) Ber. C 57.9 H 7.1 N 5.2 S 11.9  
Gef. C 57.2 H 7.0 N 5.4 S 12.0