Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1391–1398

Synthese von Cephem-4-carbonsäuren

Dieter Bormann *)

Hoechst AG, D-6230 Frankfurt (Main) 80

Eingegangen am 12. Juli 1973

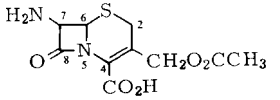
Bei der Umsetzung von 4-Oxo-2-azetidinylacetat (**3**) mit 2-Mercaptoketonen entstehen 4-(Acetonylthio)azetidin-2-one **5**, die sich in Δ^3-Cephem-4-carbonsäuren **11** überführen lassen. Beispiele für ($\Delta^2 \rightarrow \Delta^3$)-Isomerisierungen im Cephemgerüst werden beschrieben.

Synthesis of Cephem-4-carboxylic Acids

The reaction of 4-oxo-2-azetidinyl acetate (**3**) with 2-mercaptoketones gives 4-(acetonylthio)-azetidin-2-ones **5** which are converted into Δ^3-cephem-4-carboxylic acids **11**. Examples of $\Delta^2 \rightarrow \Delta^3$)-isomerisation in the cephem nucleus are given.

Unter den Breitbandantibiotica gewinnen die Cephalosporine zunehmend an Bedeutung. Diese Substanzklasse leitet sich von der 7-Aminocephalosporansäure (**1**) ab, die selbst antibiotisch nahezu unwirksam ist. Erst durch Acylierung der Aminogruppe mit verschiedenen Säurechloriden gelangt man zu Cephalosporinantibiotica[1].

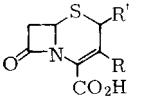
Einen überraschend starken Einfluß auf die pharmakologischen Eigenschaften übt auch der Substituent in 3-Stellung aus[1].



1

Die starken Unterschiede der in 3-Stellung verschieden substituierten Cephalosporine sowohl hinsichtlich der antibiotischen Aktivität als auch hinsichtlich der Anwendungsmöglichkeiten, machen die Suche nach synthetischen Cephemderivaten interessant, die aus der natürlichen 7-Aminocephalosporansäure (**1**) nicht ohne weiteres zugänglich sind.

Bei den bisher bekannt gewordenen „Total"-Synthesen von Cephalosporinen werden Verbindungen eingesetzt, welche die später in 7-Stellung stehende Amino-



2	R	R'
a	CH_3	H

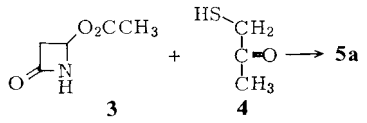
*) Herrn Professor Dr. *Werner Schultheis* zum 70. Geburtstag gewidmet.

1) *E. H. Flynn*, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press, New York-London, 1972; dort weitere Literaturzusammenstellungen für die aufgeführten Reaktionen.

gruppe bereits enthalten. Da diese Aminogruppe bei einer Reihe von Syntheseschritten stört, muß sie geschützt werden. Zur Vereinfachung der Synthese versuchten wir, die Aminogruppe zum Schluß in die Δ^3-Cephem-4-carbonsäuren **2** einzufügen.

Als Ausgangsmaterial diente uns dabei das 4-Oxo-2-azetidinylacetat (**3**), das aus *N*-Chlorsulfonylisocyanat und Vinylacetat leicht zugänglich ist[2].

Die Acetoxygruppe in **3** kann leicht durch 2-Mercaptoketone ausgetauscht werden. Beispielsweise entsteht mit Mercaptoaceton[3] (**4**) das 4-(Acetonylthio)azetidin-2-on (**5a**), das bereits eine potentielle Ausgangsverbindung der gewünschten Cephemcarbonsäuren **2** ist.



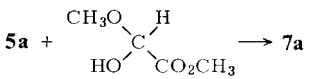
3 **4**

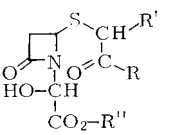
5	R	R'
a	CH_3	H
b	CH_3	CH_3
c	C_6H_5	H

Bei der Vielzahl der bekannten oder leicht herstellbaren 2-Mercaptoketone erlaubt dieser Syntheseschritt den Zugang zu einer großen Anzahl substituierter 4-Thioazetidin-2-one, z. B. **5b** und **c**.

Um von den 4-Thioazetidin-2-onen **5a–c** zu den entsprechenden Δ^3-Cephem-4-carbonsäuren **2** zu kommen, muß ein weiteres C-Atom eingeführt und der Thiazinring geschlossen werden.

Woodward und *Heusler*[4] konnten zeigen, daß sich Azetidin-2-one an Glyoxylsäureester addieren. Aus racemischem 4-(Acetonylthio)azetidin-2-on (**5a**) erhält man beim Erwärmen mit Glyoxylsäure-methylester-halbacetal (**6**) in Benzol unter Methanolabspaltung 2-(2-Acetonylthio-4-oxoazetidin-1-yl)-2-hydroxyessigsäure-methylester (**7a**)





7	R	R'	R''
a	CH_3	H	CH_3
b	CH_3	CH_3	CH_3
c	C_6H_5	H	CH_3
d	CH_3	H	$CH_2C_6H_5$

Von den beiden möglichen Diastereomeren kristallisiert eines in 38proz. Ausbeute weitgehend aus. Die Mutterlauge liefert beim Einengen ein Harz, das nach den Spektren ebenfalls **7a** sein muß.

Stereochemisch wurde die Addition des Glyoxylsäure-methylesters an **5a** nicht untersucht, zumal bei der Überführung von **7a** in **2a** die Asymmetrie des neu eingeführten C-Atoms wieder verschwindet.

---

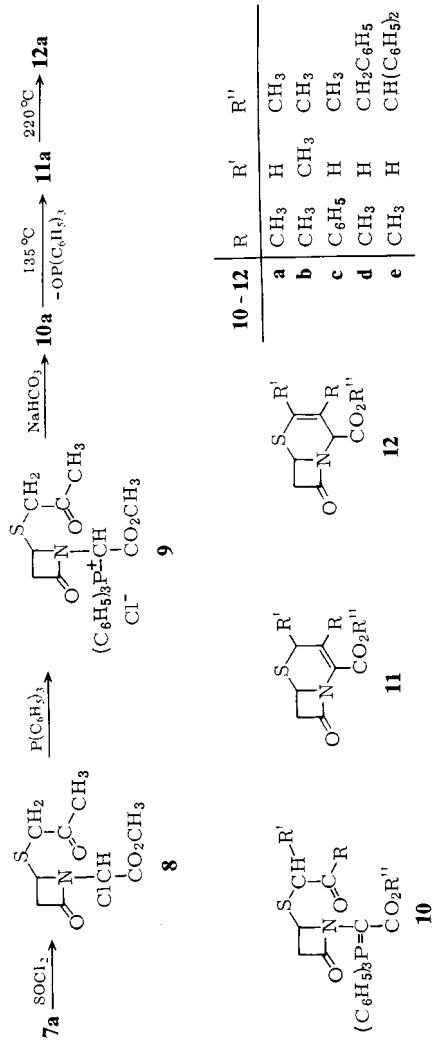
[2] *K. Clauß, D. Grimm* und *G. Prossel*, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 539, dort weitere Literaturangaben.

[3] *O. Hromatka* und *E. Engel*, Monatsh. Chem. **78**, 29, 38 (1948). Die Darstellung des monomeren Mercaptoacetons gelingt nicht. Stattdessen fällt bei der Umsetzung von Chloraceton mit NaHS ein dimeres Produkt aus. Es ist nur kurze Zeit haltbar, löst sich bei 0°C in NaOH und verhält sich dann wie monomeres Mercaptoaceton.

[4] *Ciba AG* (Erf. *R. B. Woodward* und *K. Heusler*), D. O. S. 1935970 (29. Jan. 1970) [C. A. **72**, 132719 N (1970)].

Zur Synthese von **2a** wurde **7a** mit Thionylchlorid zu **8** umgesetzt. Die Chlorverbindung **8** ist so reaktiv, daß Versuche zur Reinigung und Identifizierung bald aufgegeben wurden. Stattdessen wurde das Rohprodukt mit Triphenylphosphin in **9** übergeführt. Verbindung **9** läßt sich isolieren und reinigen, kann jedoch auch direkt weiter umgesetzt werden.

Produkt **9** liefert als stark CH-acide Verbindung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung das thermisch ungewöhnlich stabile **10a**. Die intramolekulare Abspaltung von Triphenylphosphinoxid gelingt selbst in siedendem Xylol nur schleppend, so daß die Ausbeute an 3-Methyl-Δ^3-cephem-4-carbonsäure-methylester (**11a**) nur gering ist. Elementaranalyse, IR- und NMR-Spektren zeigen jedoch eindeutig, daß der gewünschte Ringschluß stattgefunden hat.



10 - 12	R	R'	R''
a	CH_3	H	CH_3
b	CH_3	CH_3	CH_3
c	C_6H_5	H	CH_3
d	CH_3	H	$CH_2C_6H_5$
e	CH_3	H	$CH(C_6H_5)_2$

Die Ausbeute an **11a** konnte wesentlich verbessert werden, indem man das Ylid **10a** im Hochvakuum auf etwa 220°C erhitzte. Es destillierte dann unter stürmischer Umsetzung ein blaßgelbes Öl über, das weitgehend frei von Triphenylphosphinoxid war.

Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie konnte man nachweisen, daß das Öl aus 2 Substanzen bestand, von denen die eine mit **11a** aus der Umsetzung in Xylol identisch ist.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Destillats zeigt neben den Signalen von **11a** weitere Signale, von denen besonders das für ein olefinisches Proton (δ = 6.03 ppm) in vicinaler Stellung zu einer Methylgruppe auffällt. Diese Anordnung ist aus Δ^2-Cephem-4-carbonsäureestern bekannt[1]. Aus dem Verhältnis der Signale ergibt sich, daß das Pyrolyseprodukt zu 55% aus Δ^3-Cephem-4-carbonsäureester **11a** und zu 45% aus Δ^2-Cephem-4-carbonsäureester **12a** besteht.

Die Versuche zur Trennung der beiden Tautomeren sind sehr verlustreich; dagegen beobachtet man sofortige Isomerisierung der Δ^2-Cephemverbindung **12a** zur Δ^3-Cephemverbindung **11a**, wenn man das Gemisch in Methanol mit Natriummethylat behandelt. Bei 0°C kristallisiert das in Methanol schwerlösliche **11a** aus. Zum Schluß liegt das gesamte Pyrolyseprodukt in einer Ausbeute von ca. 80% als **11a** vor.

Setzt man die ölige Hydroxykomponente **7a** in gleicher Weise um, so erhält man keine Cephemcarbonsäureester, sondern nur Zersetzungsprodukte.

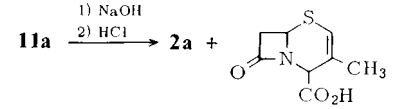
Die leichte ($\Delta^2 \rightarrow \Delta^3$)-Isomerisierung zeigt, daß in den Cephemcarbonsäureestern die Reaktivität des Thiazinrings stark erhöht ist. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **11a** (aufgenommen in CD_3OD/CD_3CN) beobachtet man auf Zusatz von Spuren Natriummethylat ein rasches Verschwinden der Signale der beiden H-Atome des Sechsrings, während die Signale des Azetidinonrings unbeeinflußt bleiben. Das Auftreten des Signals der Methylgruppe von **12a** deutet darauf hin, daß sich in Gegenwart von Basen ein Gleichgewicht zwischen **11a** und **12a** einstellt, das weitgehend auf der Seite von **11a** liegt.

Die aufgezeigte Reaktionsfolge erlaubt die Herstellung einer Vielzahl von Cephem-4-carbonsäureestern mit unterschiedlichen Substituenten C-2 und C-3.

So erhält man aus den Thioazetidin-2-onen **5b** und **c** mit Glyoxylsäure-methylester die Hydroxyverbindungen **7b** und **c**, die auf dem beschriebenen Weg in die Ylide **10b** und **c** übergeführt werden können. Bei der Pyrolyse entstehen wiederum Mischungen der entsprechenden Δ^2- und Δ^3-Cephemcarbonsäureester, die sich in die Δ^3-Ester **11b** und **c** umlagern lassen. Setzt man **5a** mit Glyoxylsäure-benzylester um, so entsteht auf analogem Weg der Δ^3-Cephem-4-carbonsäure-benzylester **11d**.

5b–d → 11b–d

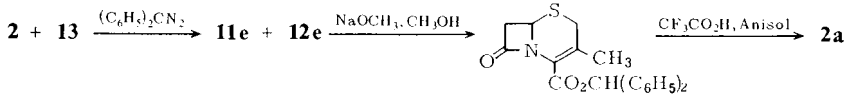
Die Verseifung des 3-Methyl-Δ^3-cephemesters **11a** gelingt bereits mit verdünnter Natronlauge bei Raumtemperatur. Dabei entstehen jedoch nur geringe Mengen der Δ^3-Cephem-4-carbonsäure **2a**; der weitaus größte Anteil des Produkts besteht aus 3-Methyl-Δ^2-cephem-4-carbonsäure (**13**).



13

Die Überführung der Δ^2-Cephemsäure **13** in die Δ^3-Cephemsäure **2a** gelingt auf einem Umweg. Verestert man die Mischung der beiden Säuren mit Diphenyldiazomethan, so erhält man das Gemisch der Δ^2- und Δ^3-Benzhydrylester **11e** bzw. **12e**. Diese Mischung wird wiederum von Natriummethylat in Methanol zum Δ^3-Cephem-4-carbonsäure-benzhydrylester (**11e**) isomerisiert.

Anders als die Methylester lassen sich Benzhydrylester unter sauren Bedingungen spalten[5]. So liefert **11e** schon bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol die 3-Methyl-Δ^3-cephem-4-carbonsäure (**2a**).



11e

Die auf diesem Weg leicht zugänglichen Δ^3-Cephemcarbonsäureester und Δ^3-Cephemcarbonsäuren eröffnen die Möglichkeit, die chemische Reaktivität dieses bicyclischen Systems zu untersuchen[6].

Herrn *M. Golms* danke ich für die geschickte Durchführung der Experimente. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. *H. Jensen* für die regen Diskussionen und die tatkräftige Förderung der Arbeiten.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Fa. Büchi) bestimmt und sind nicht korrigiert. – Die Siedepunkte wurden im Destillationsapparat ermittelt und sind ebenfalls nicht korrigiert. – Die Produkte wurden zur Analyse bei 0.1 Torr getrocknet. – Die IR-Spektren wurden mit einem Gerät Infrarot 137 (Fa. Perkin-Elmer) gemessen, die ^{1}H-NMR-Spektren mit einem Gerät A-60 der Fa. Varian aufgenommen (TMS als innerer Standard).

4-(Acetonylthio)azetidin-2-on (**5a**). – In eine auf −8°C gekühlte Lösung von 34 g (0.85 mol) NaOH in 800 ml Wasser werden 76 g (0.845 mol) frisch bereitetes dimeres Mercaptoaceton[3] eingetragen und 5 min verrührt, wobei der größte Teil der Kristalle in Lösung geht. Die Reaktionsmischung wird in 20 min bei −8°C mit einer Lösung von 110 g (0.852 mol) 4-Oxo-2-azetidinylacetat[2] (**3**) in 400 ml Methylendichlorid versetzt und 90 min ohne Kühlung gerührt. Die wäßrige Phase wird auf pH 6 gebracht und 3mal mit je 200 ml Methylendichlorid extrahiert; die vereinigten organischen Extrakte werden nach Trocknen über Natriumsulfat eingeengt. Der Rückstand wird aus Essigsäure-äthylester/Isopropyläther umkristallisiert und

[5] *Ciba AG* (Erf. *B. Fechtig, E. Vischer, H. Bickel, R. Bosshardt* und *J. Urech*), Niederl. Pat. 640 1421 (19. Aug. 1964) und Schweizer Pat. 504 471 (30. April 1971) [C. A. **75**, 118 329 r (1971)].

[6] *K. Kühlein* und *H. Jensen*, Liebigs Ann. Chem. **1974**, 369.

liefert 95.3 g (70.5%) **5a** als farblose Kristalle vom Schmp. 52–53°C. – IR (CH_2Cl_2): 1770, 1709 cm^{-1}.

$C_6H_9NO_2S$ (159.21) Ber. C 45.27 H 5.70 N 8.80 S 20.14
Gef. C 45.6 H 5.6 N 9.0 S 20.1

2-(2-Acetonylthio-4-oxoazetidin-1-yl)-2-hydroxyessigsäure-methylester (**7a**). – Eine Mischung aus 47.7 g (0.3 mol) **5a** und 54 g (0.45 mol) frisch destilliertem Glyoxylsäure-methylester-halbacetal (**6**) wird in 400 ml Cyclohexan 6 h unter Stickstoff und Rückfluß erhitzt, wobei über einen Wasserabscheider 18 ml Methanol abgetrennt werden. Anschließend wird gekühlt, das Cyclohexan dekantiert und das zurückbleibende viskose bräunliche Öl aus Isopropylalkohol/Essigsäure-methylester (2:1) umkristallisiert. Nach langem Anreiben der gekühlten Lösung kristallisieren im Verlauf von 24 h bei –10°C 28.5 g (38.5%) **7a** in farblosen Nadeln vom Schmp. 84–87°C, die zur Analyse nochmals aus Benzol umkristallisiert wurden, ohne daß sich der Schmp. änderte. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.28 (s; 3H, CH_3CO), 2.99 (dd, J_{AB} = 16 Hz, J_1 = 3.0 Hz; 1H, 7-H*trans*), 3.42 (dd, J_{AB} = 16 Hz, J_2 = 5.5 Hz; 1H, 7-H*cis*), 3.48 (s; 2H, S–CH_2–CO), 3.81 (s; 3H, CH_3OCO), 4.66 (m; 1H, COH), 4.93 (dd, J_1 = 3.0 Hz, J_2 = 5.5 Hz; 1H, 6-H), 5.45 ppm (s; 1H, CH). – IR (CH_2Cl_2): 3448, 1776, 1742, 1709 cm^{-1}.

$C_9H_{13}NO_5S$ (247.3) Ber. C 43.72 H 5.30 N 5.66 S 12.97
Gef. C 43.9 H 5.5 N 5.7 S 12.7

2-(2-Acetonylthio-4-oxoazetidin-1-yl)-2-triphenylphosphorandiylessigsäure-methylester (**10a**). – Eine Lösung von 59.7 g (0.24 mol) **7a** in 360 ml Methylendichlorid wird unter Stickstoff auf –15°C gekühlt, mit 24.3 g (0.24 mol) Triäthylamin in 120 ml Methylendichlorid und bei –15°C mit 28.8 g (0.242 mol) Thionylchlorid in 120 ml Methylendichlorid innerhalb von 15 min versetzt. Es wird noch 1 h ohne Kühlung gerührt, wobei die anfangs hellbraune Lösung dunkelbraun wird. Der so hergestellte 2-[4-(Acetonylthio)-2-oxoazetidin-1-yl]-2-chloressigsäure-methylester (**8**) wird sofort mit 72.0 g (0.275 mol) Triphenylphosphin versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt, wobei die Farbe der Reaktionsmischung nach Hellbraun umschlägt. Die entstandene Lösung des ⟨[4-(Acetonylthio-2-oxoazetidin-1-yl)][methoxycarbonyl] methyl⟩diäthylphosphoniumchlorids (**9**) wird mit 500 ml Wasser versetzt und durch Zugabe von 2 N Natronlauge auf pH 7 gebracht. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand in Essigsäure-methylester aufgenommen. Aus der Lösung kristallisieren 80.1 g (74%) **10a** als blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 181–183°C aus. Zur Analyse wurde eine Probe nochmals aus Isopropylalkohol umkristallisiert, ohne daß sich der Schmp. änderte. – IR (CH_2Cl_2): 1754, 1639, 1613, 1433 cm^{-1}.

$C_{27}H_{26}NO_4PS$ (491.6) Ber. C 65.98 H 5.53 N 2.84 P 6.30 S 6.52
Gef. C 66.2 H 5.4 N 2.8 P 6.3 S 6.6

3-Methyl-Δ^3-cephem-4-carbonsäure-methylester (**11a**)

1) *Pyrolyse:* 98.2 g (0.2 mol) **10a** werden bei 0.9 Torr in einem Bad von 220°C erhitzt, wobei sich die Kristalle nach Erreichen der Schmelztemp. zu zersetzen beginnen und ein hellgelbes Öl abdestilliert. Nach 1 h bei 220°C (Badtemp.) isoliert man 40.1 g gelbes Öl, das nach dem ^{1}H-NMR-Spektrum aus wenig Triphenylphosphinoxid und einer Mischung aus 55% **11a** und 45% 3-Methyl-Δ^2-cephem-4-carbonsäure-methylester (**12a**) besteht. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von **12a**: (Die Integrationsverhältnisse beziehen sich auf den isoliert betrachteten Δ^2-Cephemteil im Pyrolyseprodukt): δ = 1.88 (d, J = 1.0 Hz; 3H, C=C–CH_3), 2.99 (dd, J_{AB} = 15.0 Hz, J_1 = 1.5 Hz; 1H, 7-H*trans*), 3.48 (dd, J_{AB} = 15.0 Hz, J_2 = 4.0 Hz; 7-H*cis*), 3.75 (s; 3H, CO_2CH_3), 4.72 (s; 1H, 4-H), 4.98 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 4.0 Hz; 1H, 6-H), 6.03 ppm (t, J = 1.0 Hz; 1H, 2-H).

2) *Umlagerung von* **12a**: Eine Lösung von 40.0 g des nach 1) gewonnenen Pyrolysegemisches aus **11a** und **12a** wird in 200 ml Methanol unter Stickstoff auf 0°C gekühlt und mit 5 ml einer 1.8 M Natriummethylat-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisieren 31.0 g (72.7%) **11a** mit Schmp. 111–113°C aus. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.08 (s; 3H, C=C–CH_3), 2.94 (dd, J_{AB} = 16.0 Hz, J_1 = 2.0 Hz; 1H, 7-H_{trans}), 3.37 (d, J_X = 8 Hz; 2H, S–CH_2–CO), 3.60 (dd, J_{AB} = 16 Hz, J_2 = 5.0 Hz; 1H, 7-H_{cis}), 3.84 (s; 3H, $OCOCH_3$), 4.69 ppm (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 5.0 Hz; 1H, aromat. H). – IR (CH_2Cl_2): 1776, 1730, 1642 cm^{-1}.

$C_9H_{11}NO_3S$ (213.3) Ber. C 50.68 H 5.20 N 6.57 S.15.03
Gef. C 50.6 H 5.4 N 6.5 S 14.7

3-Methyl-Δ^3-cephem-4-carbonsäure (**2a**)

1) *Alkalische Hydrolyse von* **11a** *zum Gemisch aus* **2** *und 3-Methyl-Δ^2-cephem-4-carbonsäure* (**13**): 21.3 g (0.1 mol) **11a** werden unter Rühren und Stickstoff in einer Lösung von 4.4 g (0.11 mol) NaOH in 100 ml Wasser 1 h bei 0°C und weitere 2 h ohne Kühlung gerührt. Die fast klare Lösung wird filtriert, auf 0°C gekühlt und mit konz. HCl auf pH 1 gebracht. Dabei scheiden sich 15.8 g (79.4%) des Gemisches aus **2a** und **13** (nach ^{1}H-NMR überwiegend **13**) als farblose Kristalle vom Schmp. 143–145°C (Zers.) ab. Zur Analyse wurde eine Probe aus Methanol umkristallisiert, ohne daß sich der Schmp. änderte. – Äquiv.-Masse: ber. 199.2, gef. 203.6; pK_s = 2.58. – ^{1}H-NMR (DMSO): Dieses zeigt ausschließlich Signale von **13**: δ = 1.88 (d, J = 1.0 Hz; 3H, C=C–CH_3), 2.95 (dd, J_{AB} = 15.0 Hz, J_1 = 1.0 Hz; 1H, 7-H_{trans}), 3.55 (dd, J_{AB} = 15 Hz, J_2 = 4.0 Hz; 1H, 7-H_{cis}), 4.66 (d, J = 0.5; 1H, 4-H), 4.92 (dd, J_1 = 1.0, J_2 = 4.0 Hz; 1H, H-6), 6.18 [q, J = 1.0 Hz; 1H, C=C(S)H], 12.2 ppm (mc; 1H, COOH).

$C_8H_9NO_3S$ (199.2) Ber. C 48.23 H 4.55 N 7.03 S 16.09
Gef. C 48.3 H 4.7 N 7.1 S 15.5

2) *3-Methyl-Δ^3-cephem-4-carbonsäure-benzhydrylester* (**11e**): 10.0 g (0.05 mol) des nach 1) gewonnenen Gemisches aus **2a** und **13** werden in 250 ml Essigsäure-äthylester suspendiert und bis zur Beendigung der Gasentwicklung mit Diphenyldiazomethan versetzt. Die klare Lösung des entstandenen Gemisches aus **11e** und 3-Methyl-Δ^2-cephem-4-carbonsäure-benzhydrylester (**12e**) wird eingedampft, der hochviskose Rückstand in 150 ml Methanol suspendiert, auf 0°C gekühlt und mit 1 ml 1.8 M Natriummethylat-Lösung versetzt. Nach kurzer Zeit scheiden sich 14.25 g (78%) **11e** als farblose Kristalle vom Schmp. 161–162°C ab. Sie sind nach Schmp., Misch.-Schmp. und IR-Spektrum mit **11e** nach Lit.[6] identisch.

3) *Spaltung von* **11e** *zu* **2a**: 3.65 g (10 mmol) **11e** werden mit 10 ml Anisol und 1 ml Trifluoressigsäure 45 min bei Raumtemp. stehengelassen. Die Reaktionsmischung wird eingedampft; die zurückbleibenden Kristalle werden mit Cyclohexan gewaschen. Man isoliert 1.64 g (82.5%) **2a** vom Schmp. 158°C (Zers.). Das Produkt ist nach Schmp. und Misch.-Schmp. mit einer authentischen Probe[6] identisch.

2,3-Dimethyl-Δ^3-cephem-4-carbonsäure-methylester (**11b**)

1) Aus 2-Mercapto-3-butanon und 4-Oxo-2-azetidinylacetat (**3**) entsteht analog **11a** 4-(1-Methylacetonylthio)azetidin-2-on (**5b**) in 45proz. Ausbeute als hellgelbes Öl mit Sdp. 140°C/0.2 Torr und n_D^{20} = 1.5268.

$C_7H_{11}NO_2S$ (173.2) Ber. C 48.54 H 6.40 N 8.09 S 18.51
Gef. C 48.7 H 6.4 N 8.3 S 17.9

2) *2-[2-(1-Methylacetonylthio)-4-oxoazetidin-1-yl]-2-triphenylphosphorandiylessigsäure-methylester* (**10b**): **5b** wird in Cyclohexan mit Glyoxylsäure-methylester-halbacetal **6** analog der Darstellung von **7a** zu 2-Hydroxy-2-[2-(1-methylacetonylthio)-4-oxoazetidin-1-yl]essigsäure-methylester (**7b**) umgesetzt. Dieses wird als Rohprodukt eingesetzt und analog der Dar-

stellung von **10a** in **10b** übergeführt. Ausbeute 10% farblose Kristalle mit Schmp. 145–146°C (aus Essigsäure-äthylester).

$C_{28}H_{28}NO_4PS$ (505.5) Ber. C 66.52 H 5.58 N 2.77 P 6.13 S 6.34
Gef. C 67.2 H 5.6 N 3.1 P 6.1 S 7.2

3) *Pyrolyse von* **10b** *zu* **11b**: Die Pyrolyse von **10b** erfolgt bei 220°C/0.3 Torr und liefert nach Isomerisierung analog der Darstellung von **11a** in Methanol mit Natriummethylat in 53proz. Ausbeute **11b** mit Schmp. 104–105°C (aus Methanol).

$C_{10}H_{13}NO_3S$ (227.3) Ber. C 52.84 H 5.76 N 6.16 S 14.11
Gef. C 52.7 H 5.8 N 6.0 S 13.9

3-Methyl-Δ^3-cephem-benzylester (**11d**)

1) In einer der Darstellung von **11a** aus **3** analogen Reaktionsfolge erhält man aus **3** und Glyoxylsäure-benzylester-benzylhalbacetal (hergestellt aus Glyoxylsäure-hydrat und Benzylalkohol durch Kochen in Cyclohexan unter Rückfluß; Sdp. 105°C/0.2 Torr) öligen 2-(2-Acetonylthio-4-oxoazetidin-1-yl)-2-hydroxyessigsäure-benzylester (**7c**), der in der für die Herstellung von **10a** beschriebenen Weise ohne Isolierung einer Zwischenverbindung in den farblosen, kristallinen 2-(2-Acetonylthio-4-oxoazetidin-1-yl)-2-triphenylphosphorandiylessigsäure-benzylester (**10d**) vom Schmp. 102–103°C (aus Isopropylalkohol) übergeführt wird. Ausbeute 17.3% bez. auf **5a**.

$C_{33}H_{30}NO_4PS$ (567.6) Ber. C 69.83 H 5.32 N 2.47 P 5.46 S 5.65
Gef. C 69.6 H 5.4 N 2.7 P 5.4 S 5.8

2) Beim Erhitzen der nach 1) erhaltenen Substanz auf 230°C/0.2 Torr destilliert ein Gemisch der 3-Methylcephem-4-carbonsäure-benzylester über, das in Isopropylalkohol gelöst auf Zusatz von Natriummethylat 53% **11d** mit Schmp. 84–85°C liefert.

$C_{15}H_{15}NO_3S$ (289.3) Ber. C 62.40 H 5.23 N 4.85 S.11.09
Gef. C 62.1 H 5.1 N 4.7 S 10.9

3-Phenyl-Δ^3-cephem-4-carbonsäure-methylester (**11c**)

1) *4-(Phenacylthio)azetidin-2-on* (**5c**): Analog der Darstellung von **5a** erhält man aus 2-Mercaptoacetophenon und 4-Acetoxyazetidin-2-on (**3**) **5c** mit Schmp. 96–97°C (aus Äthanol).

$C_{11}H_{11}NO_2S$ (221.3) Ber. C 59.70 H 5.01 N 6.33 S 14.49
Gef. C 59.3 H 5.1 N 6.6 S 14.4

2) *2-(2-Phenacylthio-4-oxoazetidin-1-yl)-2-triphenylphosphorandiylessigsäure-methylester* (**10c**): **5c** wird mit Glyoxylsäure-methylester-halbacetal (**6**) umgesetzt und das entstandene Gemisch der Hydroxyverbindungen analog der Darstellung von **10a** direkt in **10c** mit Schmp. 146 bis 148°C (aus Essigsäure-methylester) übergeführt.

$C_{32}H_{28}NO_4PS$ (553.6) Ber. C 69.48 H 5.09 N 2.53 P 5.59 S 5.79
Gef. C 69.5 H 5.1 N 2.6 P 5.5 S 5.6

3) *Pyrolyse von* **10c** *zu* **11c**: **10c** liefert bei der Pyrolyse bei 250°C/0.3 Torr analog **10a** in 40proz. Ausbeute 3-Phenyl-Δ^2-cephem-4-carbonsäure-methylester (**12c**) mit Schmp. 137.5 bis 138.5°C (aus Äthanol), der beim Umlagern in methanolischer Lösung analog der Darstellung von **11a** in **11c** mit Schmp. 169.5–170°C übergeht.

$C_{14}H_{13}NO_3S$ (275.3) Ber. C 61.08 H 4.76 N 5.08 S 11.65
Gef. C 61.0 H 4.7 N 5.3 S 11.7

[141/73]