

ANGEWANDTE CHEMIE

FORTSETZUNG DER ZEITSCHRIFT »DIE CHEMIE«

HERAUSGEGEBEN VON DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

78. JAHRGANG

NR. 11 · SEITE 557–616

7. JUNI 1966

Neueste Fortschritte in der Chemie der Naturstoffe

Die Totalsynthese des Cephalosporins C

Nobel-Vortrag am 11. Dezember 1965 [1]

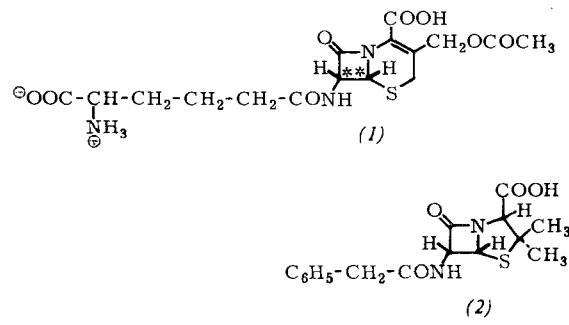
VON PROF. DR. R. B. WOODWARD

DEPARTMENT OF CHEMISTRY, HARVARD UNIVERSITY, CAMBRIDGE, MASS. (USA)

Der Nobelpreis für Chemie des Jahres 1965 ist für Beiträge zur Entwicklung der Kunst der chemischen Synthese verliehen worden. Ich freue mich besonders über diese Formulierung, die mit Recht einen besonders reizvollen und bedeutsamen Aspekt synthetischer Arbeiten hervorhebt. Aber dieser Aspekt lässt sich leichter – und ich möchte sogar sagen: deutlicher – an Hand von Beispielen als in Form einer breiten Übersicht darstellen. Da mir die Aufgabe zugefallen ist, über ein Thema vorzutragen, das mit den Arbeiten, für die der Preis verliehen wurde, im Zusammenhang steht, möchte ich über eine neue und bisher nicht veröffentlichte Untersuchung [**] berichten, die, wie ich hoffe, etwas von dem Geist moderner synthetischer Arbeiten in der Chemie deutlich werden lässt.

1955 gelang *Newton* und *Abraham* [1] in einer Untersuchung, die für ihren Scharfsinn ebenso bemerkenswert ist wie für ihre bis ins Detail gehende Sorgfalt, die Isolierung des Cephalosporins C, eines Stoffwechselproduktes von *Cephalosporium acremonium*. Mit Hilfe chemischer [2] und röntgenographischer [3] Methoden konnte 1961 die Struktur dieser Verbindung aufgeklärt werden. Man erkennt sofort die Ähnlichkeit des Molekülgerüstes (1) mit dem einer schon länger bekannten Substanzklasse, deren Synthese zu den verlockendsten und zugleich schwierigsten Aufgaben unserer Generation gehörte. Gemeint sind die Penicilline, für die Penicillin G (2), eines der besonders früh bekannt gewordenen und in der Medizin besonders häufig verwendeten Penicilline, als Beispiel stehen mag.

Es gibt wohl kaum einen organischen Chemiker, der nicht die faszinierende Geschichte der Penicilline kennt [4], wie nach einer früheren Beobachtung von *Alexander Fleming* bald nach dem Ausbruch des Zweiten Weltkrieges *Chain* und *Florey* das erste Penicillin isolierten, wie die Erfordernisse der Zeit zur Entwicklung eines gewaltigen britisch-amerikanischen Programms führten, dessen Aufgabe es war, die Struktur der Penicilline zu ermitteln und ihre Synthese zu vollbringen, wie es gelang, durch chemische Untersuchungen und besonders durch die röntgenographischen Studien von *Dorothy Hodgkin*, das Strukturproblem zu lösen, und wie es trotz der Anstrengungen zahlreicher Chemiker – vermutlich haben sich nie vorher so viele Wissenschaftler zur gleichen Zeit mit demselben Thema beschäftigt – bis zum Ende des Programms, das mit dem Ende des Krieges zusammenfiel, nicht möglich wurde, ein Syntheseschema zu entwickeln.



Viele blieben weiterhin im Banne dieser Aufgabe, und einige waren bereit, ihre Fähigkeiten mit der Hartnäckigkeit des Problems zu messen. Schließlich gelang es 1959 *John Sheehan* [5] nach mehr als zehn Jahren intensiver Forschungen, Methoden für die Totalsynthese

[*] Copyright 1966 The Nobel Foundation. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.

[**] Seither ist eine vorläufige Mitteilung erschienen: *J. Amer. chem. Soc.* 88, 852 (1966).

[1] *G. G. F. Newton* u. *E. P. Abraham*, *Nature (London)* 175, 548 (1955); *Biochem. J.* 62, 651 (1956).

[2] *E. P. Abraham* u. *G. G. F. Newton*, *Biochem. J.* 79, 377 (1961).

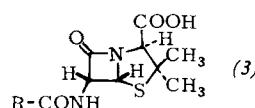
[3] *D. C. Hodgkin* u. *E. N. Maslen*, *Biochem. J.* 79, 393 (1961).

[4] *H. T. Clarke*, *J. R. Johnson* u. *R. Robinson*: *The Chemistry of Penicillin*. Princeton University Press 1949.

[5] *J. C. Sheehan* u. *K. R. Henery-Logan*, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 5838 (1959); 84, 2983 (1962).

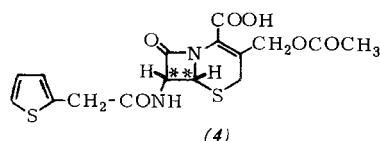
der Penicilline zu entwickeln. Daß diese Methoden keine praktische Verwendung gefunden haben, nimmt ihnen nichts von ihrer Bedeutung, sondern zeigt nur, daß die Probleme, welche die Penicilline dem synthetisch arbeitenden Chemiker stellen, noch nicht endgültig gelöst sind.

An dieser Stelle ist vielleicht eine Anmerkung für denjenigen von Nutzen, der mit dem behandelten Gebiet nicht ganz vertraut ist. Ich habe den Plural „Penicilline“ verwendet, denn die Natur bringt mehrere, nah miteinander verwandte Verbindungen dieser Art hervor, die sich nur in der Acylgruppe am Stickstoffatom unterscheiden, das in α -Stellung zur Lactam-Carbonylgruppe in Formel (3) steht. Darüber hinaus kann man diese Acylgruppen aus den natürlich vorkommenden Penicillinen entfernen und durch vollkommen neue und andersartige Gruppen ersetzen. Auf diese Weise sind viele hundert künstliche Penicilline hergestellt worden.



R	Penicillin
C ₆ H ₅ -CH ₂ -	G
CH ₃ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -	F
p-HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	X
CH ₃ -(CH ₂) ₆ -	K
C ₆ H ₅ O-CH ₂ -	V
CH ₂ =CH-CH ₂ -S-CH ₂ -	O

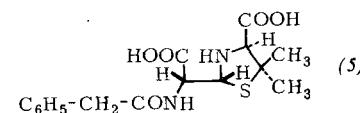
Die Situation beim Cephalosporin C ist ähnlich: eine ganze Klasse von Cephalosporinen ist entstanden, indem man den ω -[D-(-)- α -Aminoacetyl]-Rest des natürlichen Stoffwechselproduktes durch andere Acylgruppen ersetzt hat. In beiden Gruppen – bei den Penicillinen und bei den Cephalosporinen – haben einige teilsynthetische Derivate Eigenschaften, die in der Medizin von Nutzen sind. Cephalosporin C selbst ist ein Antibiotikum von zwar verhältnismäßig geringer Aktivität, das aber gegen Organismen wirksam ist, die gegen die Penicilline eine Resistenz entwickelt haben. Dieser Aktivitätstyp findet sich auch bei einigen Cephalosporin-Derivaten, die aber gleichzeitig eine im Vergleich zum Naturprodukt wesentlich höhere Wirksamkeit haben. Außerdem sind sie sowohl gegen gramnegative als auch gegen grampositive Organismen wirksam. Diese Verbindungen, für die das Cephalothin (4) als Beispiel stehen mag^[6], werden heute als Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum, geringer Toxizität und hoher Wirksamkeit gegen penicillin-resistente Keime verwendet.



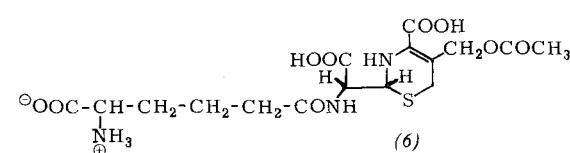
Will man einen Plan für die Synthese einer komplizierteren Verbindung entwickeln, so ist es immer ratsam, das Problem von einem vollkommen neuen Gesichtspunkt

[6] R. R. Chauvette, E. H. Flynn, B. G. Jackson, E. R. Lavagnino, R. B. Morin, R. A. Mueller, R. P. Pioch, R. W. Roeske, C. W. Ryan, J. L. Spencer u. E. van Heyningen, J. Amer. chem. Soc. 84, 3402 (1962).

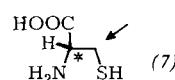
aus zu betrachten. Im vorliegenden Fall erschien es aber angebracht, zunächst zu prüfen, ob die bei der Synthese der Penicilline gewonnenen Erfahrungen und Ergebnisse für die Synthese der strukturell verwandten Cephalosporine verwertet werden konnten. Wir mußten diese Möglichkeit dann jedoch aus mehreren Gründen ausschließen. Ich habe bereits gesagt, daß die bekannten Penicillin-Synthesen, so hart sie auch erarbeitet wurden und so hervorragende Leistungen sie sind, keine praktische Anwendung gefunden haben. Zudem waren die Schwierigkeiten, die bei der Penicillin-Synthese überwunden werden mußten, schon groß, obwohl der Stereospezifität des Aufbaus nur wenig Bedeutung beigemessen wurde. Schließlich war eine chemische Einzelheit von Bedeutung: der in den Penicillinen und Cephalosporinen enthaltene β -Lactamring wird außerordentlich leicht hydrolytisch gespalten. Dabei entsteht etwa aus dem Penicillin G (2) die Penicillinsäure (5). Die Synthese dieser Säure und ihrer Analogen, zumindest die nicht-stereospezifische Synthese, ist ein verhältnismäßig einfaches Problem, und bei weitem die meisten Versuche zur Penicillin-Synthese – vor allem auch die einzigen erfolgreichen – machen Gebrauch von der trügerisch glatt verlaufenden Dehydratisierung von Analogen der Penicillinsäure, bei der sich der viergliedrige β -Lactamring schließt.



Bei den Cephalosporinen ist die Situation anders. Auch hier wird der β -Lactamring leicht gespalten, aber das unmittelbare Hydrolyseprodukt, das die Struktur (6) haben sollte, ist eine unbekannte Substanz. Seine Konstitution ermöglicht es ihm nicht, selbst die milden Bedingungen seiner Bildung aus dem Lactam zu überleben. Es wäre also unklug, in den Plan für die Synthese eines Cephalosporins diese bisher unbekannte und offenbar außerordentlich labile Vorstufe einzubeziehen.



Wie so oft bei synthetischen Arbeiten bestimmen eine oder zwei Grundideen den Stil, die Entwicklung und das Ergebnis. Sie müssen aber auch die Flexibilität gewährleisten, die für eine lange Reise durch unbekanntes Territorium mit Gefahren, die sich bestenfalls undeutlich vorhersehen lassen, notwendig ist. In der Planung unserer Cephalosporin-Synthese war die erste dieser Entscheidungen die Wahl von L-(+)-Cystein (7) als Ausgangsmaterial.

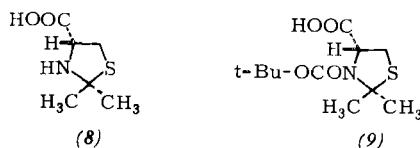


Diese leicht zugängliche Verbindung hat ein Grundgerüst aus zwei Kohlenstoffatomen, an das eine Carboxylgruppe, ein dazu α -ständiges Stickstoffatom und ein

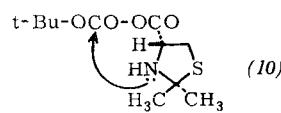
β -ständiges Schwefelatom gebunden sind, kurz es enthält in vorgefertigter Form einen großen Teil der substituierten β -Lactam-Gruppierung der Cephalosporine. Zudem ist es optisch aktiv, und die an seinem asymmetrischen Kohlenstoffatom [in Formel (7) mit einem Sternchen bezeichnet] befindlichen Gruppen haben genau die gleiche Anordnung wie in der Verbindung, die das Ziel unserer Pläne war. Mit der Entscheidung, Cystein als Ausgangsmaterial zu verwenden, hatten wir unser stereochemisches Problem also gewissermaßen halb gelöst, denn das Cephalosporin-Gerüst enthält nur noch ein weiteres Asymmetriezentrum [Sternchen in den Formeln (1) und (4)].

So vorteilhaft diese Wahl in vieler Hinsicht war, so durfte man doch ein Problem nicht außer Acht lassen, das sie mit sich brachte und das keineswegs leichtzu-nehmen war. Das Cystein-Molekül enthält auf engem Raum mehrere sehr reaktionsfähige Gruppen. Die Aminogruppe, die Sulfhydrylgruppe, die Carboxylgruppe und die α -Methingruppe haben jede für sich eine charakteristische Reaktionsfähigkeit und sind Punkte, an denen Abwandlungen des Moleküls zu erwarten sind. Nur für einen chemischen Angriff an der β -Methylengruppe gibt es kaum ein Vorbild. Dennoch gehörte es zu unserem Plan, gerade an dieser Stelle möglichst stereospezifisch [Pfeil in Formel (7)] ein Stickstoffatom einzuführen. Selbst wenn es gelingen würde, den Widerstand des Moleküls an dieser Stelle zu überwinden, blieb die Schwierigkeit, daß wir es mit Zwischenprodukten zu tun haben würden, in denen zwei elektronegative Atome an das gleiche Kohlenstoffatom gebunden sind, und es ist bekannt, wie sehr diese Anordnung ein Molekül empfindlich und unbeständig macht. Alles in allem brachte uns unsere anfängliche Entscheidung also in die anregende Lage, eine Entdeckung machen zu müssen und auf den Umgang mit Substanzen von besonders empfindlicher Konstitution gefaßt zu sein.

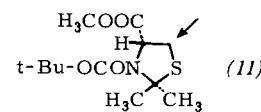
Unsere ersten praktischen Maßnahmen bestanden in einer Abwandlung der Cystein-Struktur, um die Reaktionsfähigkeit der Amino-, Sulfhydryl- und Carboxyl-Gruppe zu vermindern. Die Aminosäure wurde zunächst durch Umsetzung mit Aceton in das Thiazolidin (8) [7] umgewandelt und dieses mit tert.-Butoxycarbonylchlorid in Gegenwart von Pyridin in die N-tert.-Butoxycarbonyl-Verbindung (9) übergeführt.



An dieser Acylierung ist bemerkenswert, daß die tert.-Butoxycarbonyl-Gruppe zunächst von der Carboxylgruppe in (8) unter Bildung des gemischten Anhydrids (10) gebunden und dann intramolekular übertragen wird.

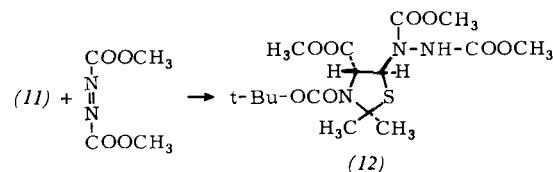


Das acylierte Thiazolidin (9) überführten wir dann mit Diazomethan in den Methylester (11).

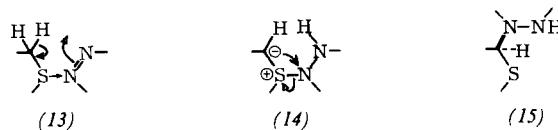


Diese drei einfachen Umsetzungen genügten, um aus dem Cystein eine Verbindung zu machen, in der die Voraussetzungen für eine Substitution an der Methylengruppe [Pfeil in Formel (11)] wesentlich günstiger erschienen. Sie hatten aber auch noch einen anderen Zweck: durch Einbau der Methylengruppe in einen Ring wurde die freie Drehbarkeit um die α,β -Kohlenstoff-Bindung aufgehoben, und wir hatten damit die Voraussetzungen für stereospezifische Umsetzungen an dieser Stelle geschaffen.

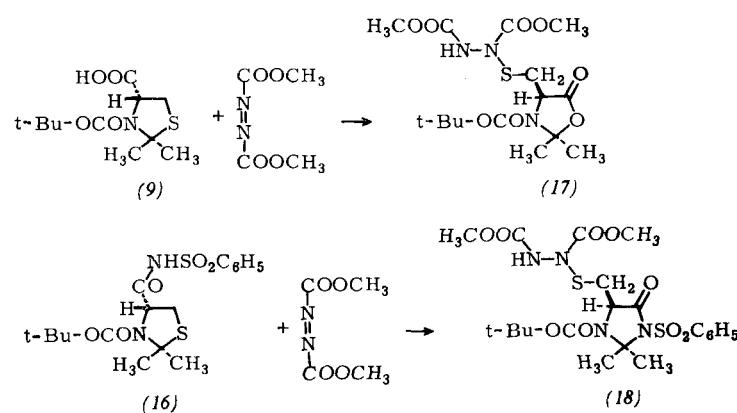
Ich will hier nicht im einzelnen aufzählen, wieviele Waffen wir gegen die noch immer hartnäckige Methylengruppe ins Feld geführt haben. Es mag genügen zu sagen, daß der geschützte Ester (11) mit überschüssigem Azodicarbonsäuredimethylester mit nahezu quantitativer Ausbeute zum Hydrazodiester (12) reagiert, wenn man ihn 45 Stunden auf 105 °C erhitzt.



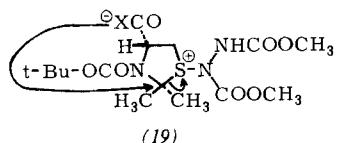
Wir haben zeigen können, daß diese neuartige Reaktion offenbar mit dem Angriff des Schwefelatoms auf die Azogruppierung beginnt und daß die Bildung dieser Bindung mit einer Wasserstoffverschiebung von der Methylengruppe zum zweiten Stickstoffatom der Azo-gruppierung gekoppelt zu sein scheint [Formeln (13) \rightarrow (14) \rightarrow (15)].



Setzt man nämlich Verbindungen, die ein freies, aktives Wasserstoffatom enthalten [etwa die Säure (9) oder das Benzolsulfonsäureamid (16)] mit Azodicarbon-säuredimethylester um, so findet kein Angriff an der Methylengruppe statt. Die Produkte [(17) bzw. (18)]

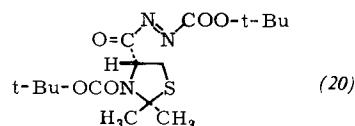


[7] G. E. Woodward u. E. F. Schroeder, J. Amer. chem. Soc. 59, 1690 (1937).

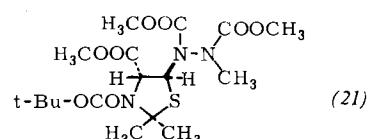


enthalten vielmehr eine Schwefel-Stickstoff-Bindung und bilden sich über die Zwischenstufe (19).

Außerdem ist es uns nicht gelungen, eine intramolekulare Variante dieser Reaktion zu finden, etwa mit der Verbindung (20). Wir führen dies auf die im vorliegenden Fall sehr ungünstige Geometrie eines Übergangszustandes zurück, in dem der Wasserstoff wandert, während der Schwefel das Stickstoffatom angreift.

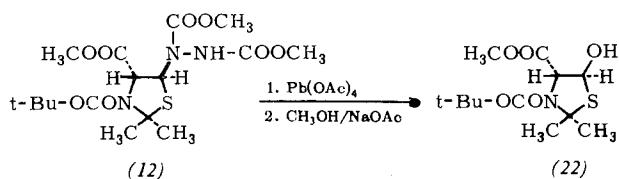


Bemerkenswert ist weiterhin, daß die Reaktionsbedingungen, so einfach sie auch sind, auf das Genaueste eingehalten werden müssen. Bei niedrigeren Temperaturen verläuft die Umsetzung zu langsam, während sie bei nur wenig höherer Temperatur uneinheitlicher ist, so daß unter den Produkten das N-Methyl-Derivat (21) auftritt!

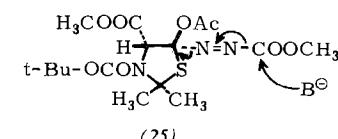
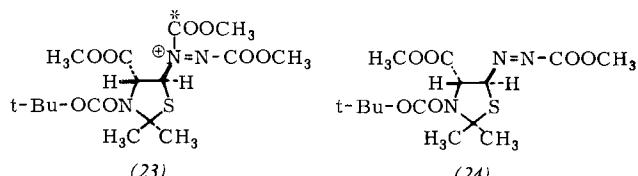


Die neue Reaktion lieferte uns also einen Substituenten an der erwünschten Stelle, und es war zu erwarten, daß die neu eingeführte Gruppe selektiv reagieren würde. Für uns war es wichtig, daß die Reaktion stereospezifisch verläuft. Die Hydrazodiester-Gruppierung tritt nur von einer Seite her an den Ring. Ursache dafür ist offensichtlich die in (11) vorhandene Methoxycarbonylgruppe, deren Volumen dem angreifenden Rest die Möglichkeit nimmt, sich von der anderen Seite des relativ starren fünfgliedrigen Ringes her anzulagern. Freilich war die erhaltene Stereospezifität genau von der verkehrten Art, denn was wir brauchten, war ein Stickstoffatom auf der *gleichen* Seite des Ringes, auf der die Methoxycarbonylgruppe steht. Wir mußten also den neu eingeführten Substituenten unter Umkehrung der Konfiguration an dem Kohlenstoffatom, an dem er stand, ersetzen. Wir hätten diese Aufgabe ohne Zögern in Angriff genommen, wäre nicht das Schwefelatom gewesen, dessen Bindung an das Kohlenstoffatom, an dem die Umkehrung der Konfiguration beabsichtigt war, invertierbare Zwischenprodukte möglicherweise nicht existenzfähig machte oder ihnen unerwünschte Eigenschaften verlieh.

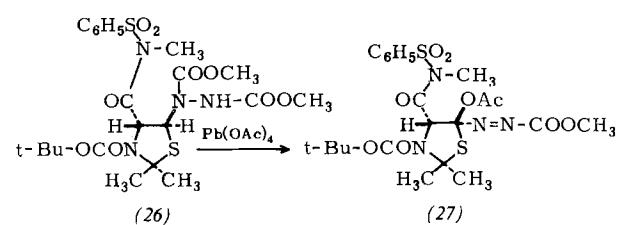
Bei der Oxidation des Hydrazodiesters (12) [2 Stunden in siedendem Benzol mit etwas mehr als 2 Mol Bleitetraacetat] und bei der anschließenden Behandlung des Reaktionsgemisches mit überschüssigem wasserfreiem Natriumacetat [24 Stunden in siedendem wasserfreiem Methanol] erhielten wir den trans-Hydroxyester (22).



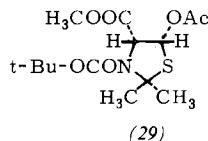
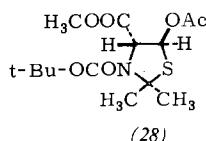
Diese Reaktionsfolge ist nicht so einfach wie sie auf den ersten Blick erscheinen mag, und wir kennen einige ihrer Zwischenstufen. Man darf annehmen, daß die Hydrazoverbindung (12) wie alle Hydrazinderivate leicht zwei Elektronen an ein Oxidationsmittel abgibt. Das entstehende Kation (23) wird die mit einem Sternchen gekennzeichnete Methoxycarbonylgruppe leicht an ein angreifendes Nucleophil verlieren. Dabei entsteht die Verbindung (24), von der zu erwarten ist, daß sie durch Bleitetraacetat in die Acetoxyazo-Verbindung (25) umgewandelt wird.



Tatsächlich zeigt das nach Abschluß der Oxidation mit Bleitetraacetat aufgenommene Spektrum ein solches Zwischenprodukt an, wenn man es mit dem Spektrum der Verbindung (27) vergleicht, die sich nach der Oxidation des Sulfonamids (26) in kristalliner Form isolieren ließ.

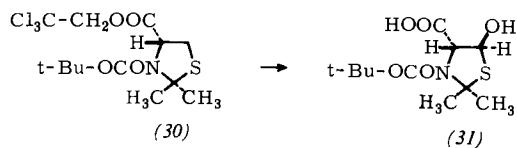


Der nächste Schritt besteht dann im Verlust der zweiten Methoxycarbonylgruppe, wiederum unter dem Angriff eines Nucleophils [Pfeile in Formel (25)], dem sich die Freisetzung elementaren Stickstoffs und die Aufnahme eines Protons durch das β -Kohlenstoffatom anschließen. Den Schluß der Reaktionsfolge bildet eine einfache basisch katalysierte Methanolysen der Acetoxygruppe. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß diese Umwandlungen eine Substitution an einem Asymmetriezentrum einschließen. Diese Substitution verläuft stereoselektiv, da bei weitem der größte Teil des Produktes der trans-Acetoxyester (28) ist. Ohne Zweifel zwingt die große Methoxycarbonylgruppe die benachbarte Acetoxygruppe in die räumlich günstigere Lage. Es wird jedoch auch der cis-Acetoxyester (29) gebildet, wenngleich in kleiner Menge. Aber aus Gründen, die sogleich

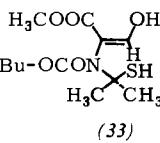
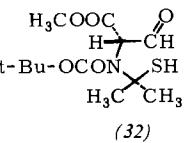
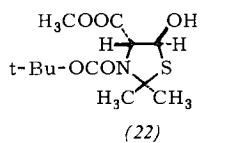


erklärt werden, erfährt diese geringfügige Abweichung von der Stereospezifität fast sofort eine Korrektur.

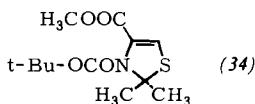
Allein die Existenz des trans-Hydroxyesters (22) bedarf noch einiger Bemerkungen. Seine Struktur wurde durch seine Synthese aus der Säure (31) und Diazomethan bewiesen. Die Säure ihrerseits erhielten wir durch eine ähnliche Reaktionsfolge wie sie oben beschrieben wurde, mit der Ausnahme, daß die Carboxylgruppe des Thiazolidins (9) durch eine β,β,β -Trichloräthylgruppe geschützt wurde (30), die sich nach Einführung der β -Hydroxygruppe reduktiv entfernen ließ.



Die Struktur der Hydroxysäure (31) hat Dr. *Gougoutas* in Cambridge durch eine hervorragend ausgeführte dreidimensionale Röntgenanalyse bestätigt. Ich habe bereits darauf hingewiesen, daß die Bindung mehrerer elektronegativer Atome an das gleiche Kohlenstoffatom ein Molekül unbeständig machen kann, und es sei an dieser Stelle gezeigt, durch welche Umwandlungen alle bis dahin geleistete Arbeit hätte zunicht gemacht werden können. Offensichtlich taugt der Hydroxyester (22) zur Ring-Ketten-Tautomerie mit dem offenkettigen Isomer (32), das ein β -Dicarbonyl-System enthält und leicht und praktisch irreversibel zum beständigen β -Hydroxyacrylsäureester (33) tautomerisieren könnte.



Die gleiche Verbindung könnte auch direkt durch eine β -Eliminierung des Schwefelatoms entstehen. Jedes dieser Sulfhydryl-Tautomeren könnte Thioaceton verlieren, wobei das entsprechende N-monosubstituierte Urethan entstünde. Schließlich hätte es nicht überrascht,

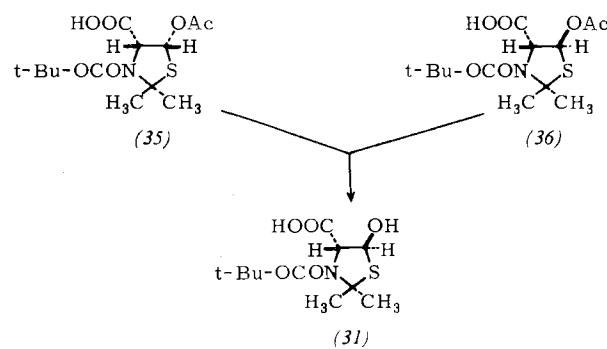


wenn die neu eingeführte Hydroxygruppe oder jeder andere am β -Kohlenstoffatom stehende Rest unter Bildung des Thiazolins (34) wieder eliminiert worden wäre.

Daß der Hydroxyester (22) tatsächlich eine beständige Substanz ist, die sich handhaben läßt und die von

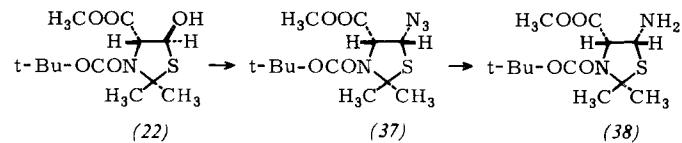
den beschriebenen Möglichkeiten zur Selbstzerstörung nicht allzu leicht Gebrauch macht, war ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchungen.

Wir können über die Möglichkeiten des Zerfalls sogar noch einiges mehr sagen: Es wurde oben erwähnt, daß während der Substitution der Hydrazodiester-Gruppierung durch eine Hydroxygruppe bei einem Schritt eine kleine Menge des cis-Acetoxyesters (29) entsteht. Dennoch ist das einzige Produkt der gesamten Reaktionsfolge der trans-Hydroxyester (22). Aus Umsetzungen mit dem Trichloräthylester (30) haben wir die cis- und trans-Acetoxyäuren (35) und (36) in reiner, kristalliner Form isoliert. Beide Stereoisomere geben bei der Hydrolyse die gleiche trans-Hydroxyverbindung (31) [*].



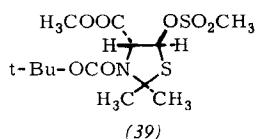
Dies zeigt, daß die Hydroxyverbindungen tatsächlich an einer Ring-Ketten-Tautomerie teilnehmen, daß aber ein Ringschluß des offenkettigen Aldehyds [vgl. (32)] so viel begünstigter ist als die Enolisierung der Aldehydgruppe oder die Abspaltung von Thioaceton, daß diese Reaktionen, die für unser Vorhaben verhängnisvoll gewesen wären, nicht eintreten.

In Fortsetzung unserer Synthese wurde aus dem Hydroxyester (22) durch Behandlung mit überschüssigem Diisopropyläthylamin und Methansulfonylchlorid in Dimethylformamid und durch anschließende Umsetzung mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von Natriumazid der cis-Azidoester (37) hergestellt, den wir durch 24-stündige Behandlung mit Aluminiumamalgam in Methanol bei -15°C zum cis-Aminoester (38) reduzierten. Die Struktur dieses Esters bewies uns wiederum Dr. *Gougoutas* durch eine vollständige Röntgenanalyse.

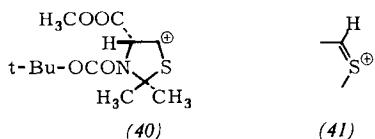


Es ist klar, daß bei dieser Umsetzung intermediär das Methansulfonyl-Derivat (39) auftreten muß, das beim Angriff eines Azid-Ions in einer normalen bimolekularen, nucleophilen Substitution unter Umkehrung der

[*] Seit dieser Vortrag gehalten wurde, haben wir eindeutig be- weisen können, daß reiner cis-Acetoxyester (29) unter unseren Bedingungen der Methanolysen mit hoher Ausbeute in den trans-Hydroxyester (22) umgewandelt wird.



Konfiguration reagiert. Die Befürchtungen, das intermediäre Sulfonat könnte zu leicht zum Kation (40) ionisieren [aus dem dann das Thiazolin (34) entstanden wäre] oder könnte eine stereochemisch wahllose oder unerwünschte Substitution am β -Kohlenstoffatom eingehehen, waren glücklicherweise unbegründet. Ohne Zweifel werden diese Gefahren durch den verhältnismäßig hohen Energieinhalt der Elektronenkonfiguration (41) vermieden.

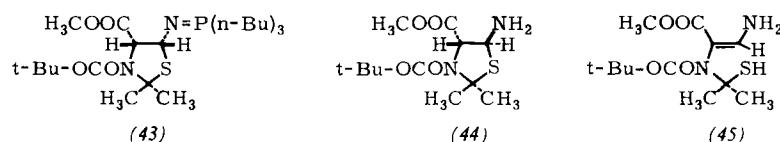


Mit der Verbindung (38) hatten wir also unser Ziel erreicht, am β -Kohlenstoffatom des Cysteins ein „richtig“ orientiertes Stickstoffatom einzuführen. Damit war das stereochemische Problem, das die Cephalosporine

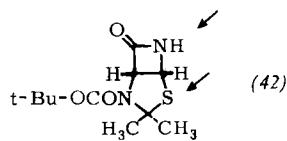
mit Triisobutylaluminium in Toluol in das erwünschte β -Lactam (42) umwandeln.

Wiederum ist bereits die Existenz dieser Verbindung ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchungen, denn ganz ähnlich wie oben für den Hydroxyester (22) beschrieben, enthält sie Möglichkeiten zur Selbstzerstörung, die hier noch durch die beträchtliche Spannung innerhalb des β -Lactamringes verstärkt werden. In Anbetracht der Bedeutung dieses Zwischenproduktes wurde seine Struktur in allen Einzelheiten und ohne jeden Zweifel durch eine weitere dreidimensionale Röntgenanalyse von Dr. Gougoutas bestätigt.

Wahrscheinlich läßt der Erfolg dieser Arbeiten nicht den Wagemut erkennen, ohne den sie wohl kaum unternommen worden wären. Damit niemand glaubt, unsere Befürchtungen wegen der Labilität und Wandlungsfähigkeit unserer Zwischenprodukte seien nur Einbildung gewesen, sei erwähnt, daß das aus dem Azidoester (37) und Tri-*n*-butylphosphin dargestellte Phosphinimin (43) bei der Hydrolyse selbst unter mildesten Bedingungen neben dem *cis*-Aminoester (38) beträchtliche Mengen des *trans*-Aminoesters (44) und des beständigen, nicht cyclisierbaren, offenkettigen Isomers (45) liefert! Offenbar spielen bei der Bildung dieser Verbindungen subtil regulierte tautomere Veränderungen



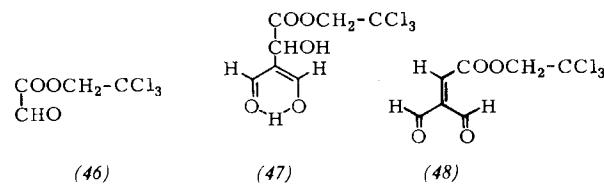
bieten, gelöst, und es ist jetzt an der Zeit, die zweite Grundidee einzuführen, auf der unser Plan beruhte. Sie bestand darin, die Synthese des β -Lactams (42) zu versuchen, denn diese Verbindung, wenn darstellbar, würde



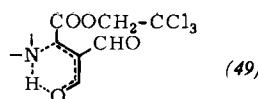
das den Cephalosporinen und Penicillinen gemeinsame Strukturelement enthalten und könnte als Ausgangsmaterial für die Bildung vieler bekannter und neuer Substanzen durch Angliederung weiterer Ringe an die vermutlich reaktionsfähigen Stickstoff- und Schwefelatome [Pfeile in Formel (42)] dienen. Der *cis*-Aminoester (38), den wir bereits in Händen hatten, unterschied sich von dem gewünschten Lactam nur dadurch, daß er ein Molekül Methanol zu viel enthielt. Es war zu erwarten, daß die Bindung der Amino- und Methoxy-carbonyl-Gruppe in (38) an ein recht starres Ringsystem die Bildung eines weiteren Ringes begünstigte, und bemerkenswerterweise ergab die Röntgenanalyse, daß der Abstand zwischen dem Stickstoffatom der Amino-gruppe und dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe mit 2,82 Å ungewöhnlich klein ist. Unter diesen Umständen waren wir sicher, daß alle Voraussetzungen erfüllt waren, und in der Tat ließ sich der *cis*-Aminoester

eine Rolle, ähnlich denen, die oben an Hand des Hydroxyesters (22) im einzelnen beschrieben wurden.

Wir mußten nun versuchen, unsere Annahme in die Praxis umzusetzen, daß das β -Lactam (42) ein vielseitiges Zwischenprodukt wäre, das die Angliederung weiterer Atomgruppen an die reaktionsfähigen Stickstoff- und Schwefel-Atome gestattet. Um eine zur Kombination mit dem β -Lactam geeignete Komponente herzustellen überführten wir α -Weinsäure in ihren Di- β,β,β -trichloräthylester und oxidierten diesen mit Natriummetaperjodat in wäßrigem Methanol zum Glyoxylsäure- β,β,β -trichloräthylester (46), den wir als Hydrat isolierten. Die Kondensation dieser Verbindung in wäßriger Lösung mit dem Natriumsalz des Malondialdehyds ergab ein Aldol der Struktur (47). Erhitzt man dieses Produkt in *n*-Octan, so verliert es ein Molekül Wasser und geht in den neuen, sehr reaktionsfähigen Dialdehyd (48) über.

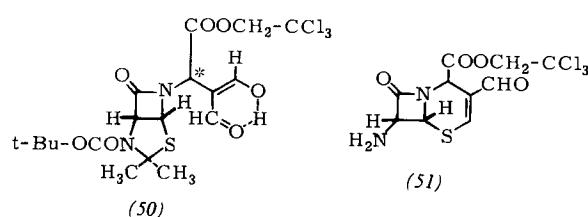


Wir wählten dieses kräftige Elektrophil in der Hoffnung, daß es mit einer Verbindung, die aktive Wasserstoffatome enthält, unter Cycloaddition [vgl. (49)]

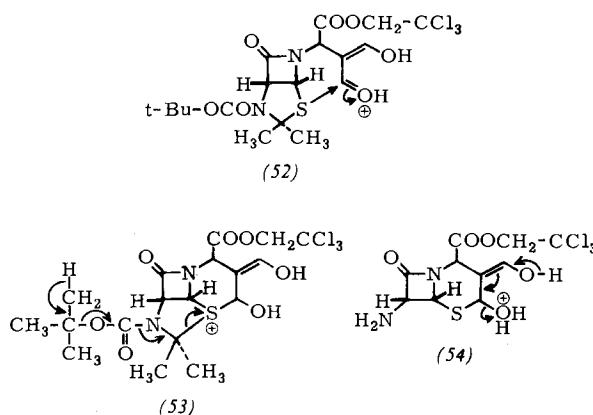


reagieren würde, ohne daß dieser Prozeß katalysiert werden muß. Der Wunsch, bei Reaktionen mit dem β -Lactam ohne Katalysatoren auszukommen, entsprang unserer Befürchtung, daß andernfalls eine oder mehrere der diesem Molekül eigenen Möglichkeiten zur Selbstzerstörung Wirklichkeit werden könnten.

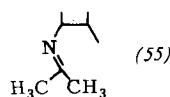
Wir erhitzten den Dialdehyd zusammen mit dem β -Lactam 16 Stunden in n-Octan auf 80 °C, wobei sich die Komponenten in der gewünschten Weise vereinigten und das Addukt (50) ergaben. Läßt man dieses 2,5 Stunden bei Raumtemperatur in Trifluoressigsäure stehen, so geht es in den Aminoaldehyd (51) über.



Die allgemeine Natur der Vorgänge, die an dieser zuletzt genannten Umsetzung beteiligt sind, ist klar. Insbesondere ist der entscheidende Schritt, nämlich die Bildung des neuen sechsgliedrigen Ringes, eine Folge des Angriffs des stark elektrophilen Kohlenstoffatoms der protonierten Carbonylgruppe auf das nucleophile Schwefelatom [Pfeile in Formel (52)]. Der Verlauf der ergänzenden Veränderungen braucht im einzelnen nicht beschrieben zu werden. Mehrere mehr oder weniger äquivalente Mechanismen kommen in Betracht, darunter diejenigen, die in den Formeln (53) und (54) skizziert sind.

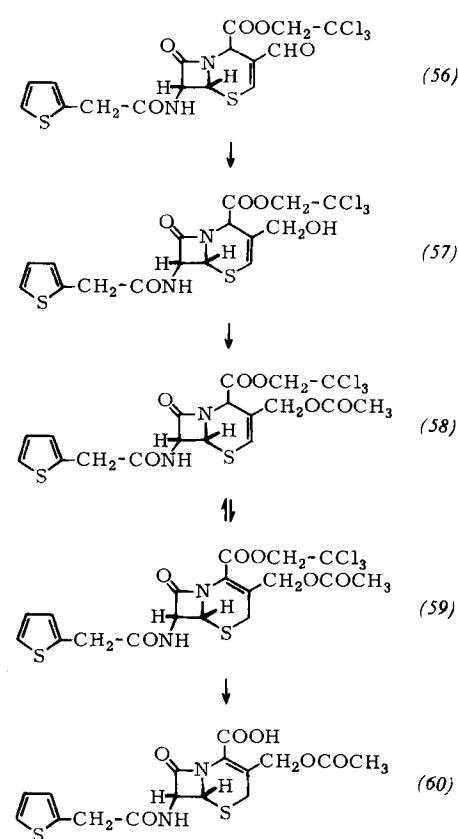


Bemerkt sei, daß die Aminogruppe, die schließlich freigesetzt wird, während der Reaktion wahrscheinlich in Form der entsprechenden Schiff-Base (55) auftritt, und wir haben gefunden, daß Schiff-Basen durch Trifluoressigsäure glatt gespalten werden. Vom Gesichtspunkt einer praktischen Anwendung aus war es höchst will-



kommen, daß die Schutzgruppen, d. h. die N-tert.-Butoxycarbonylgruppe und die brückenbildende Isopropylidengruppe, die ihre Zwecke so gut erfüllt hatten und nicht länger benötigt wurden, gleichzeitig mit der Bildung des neuen sechsgliedrigen Ringes abgespalten werden.

An dieser Stelle sollte auf eine bemerkenswerte stereochemische Einzelheit hingewiesen werden. Das Addukt (50) enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (in der Formel durch ein Sternchen gekennzeichnet) zusätzlich zu denen, die bereits im β -Lactam enthalten waren. Die zu (50) führende Reaktion liefert beide möglichen Produkte, die wir trennen und charakterisieren konnten. Aufgrund der bisherigen Versuche können wir aber noch keine endgültigen Angaben über die stereochemische Zuordnung der beiden Isomere machen. Vom praktischen Gesichtspunkt aus ist diese Frage allerdings auch nicht sehr wichtig, denn, wie man sogleich sehen wird, verschwindet die Asymmetrie an dieser Stelle wieder im Verlauf der anschließenden Umsetzungen. Als nächstes wurde der Aminoaldehyd (51) in Benzol mit Thiophen-2-acetylchlorid in Gegenwart von Pyridin acyliert. Das entstehende Amid (56) wurde mit Diboran in Tetrahydrofuran zum Alkohol (57) reduziert, der mit Essigsäureanhydrid/Pyridin in normaler Weise zum

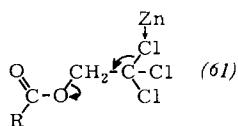


β,β,β -Trichloräthylester (58) des Isocephalothins acetyliert werden konnte. Läßt man diesen β,γ -ungesättigten Ester drei Tage in wasserfreiem Pyridin bei Raumtemperatur stehen, so setzt er sich ins Gleichgewicht mit seinem α,β -ungesättigten Isomer, dem β,β,β -Trichloräthylester (59) des Cephalothins. Das β,γ -ungesättigte Isomer ist in diesem Gleichgewicht begünstigt:

$$K_{\text{normal/iso}} = 1/3,$$

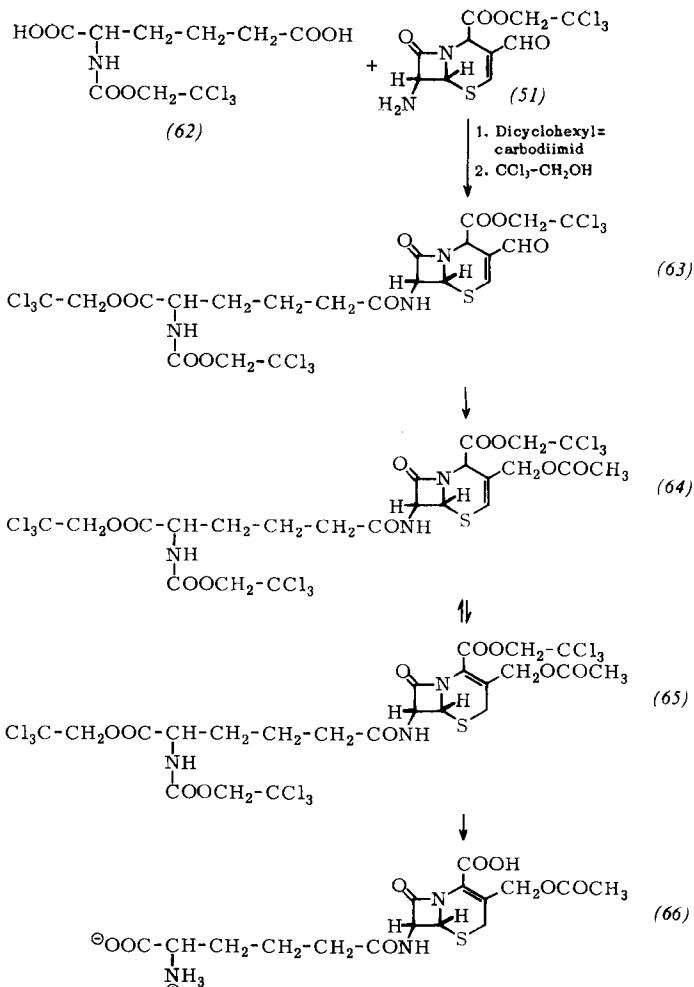
doch lassen sich die beiden Isomere durch Chromatographie an Kieselgel leicht trennen. Um Cephalothin [(4) = (60)] zu erhalten, mußte der konjugierte Ester noch mit Zinkstaub in 90-proz. wäßriger Essigsäure bei Raumtemperatur reduziert werden. Das synthetische Produkt stimmte in allen Eigenschaften mit der aus natürlichem Cephalosporin C dargestellten Verbindung [6] überein.

Der letzte Schritt in unserer Synthese des Cephalothins, nämlich die reduktive Entfernung der β,β,β -Trichloräthylgruppe aus (59), bedarf eines besonderen Kommentars. Bei der Planung unserer Arbeit war es klar gewesen, daß die Gruppe, die schließlich die freie Carboxylfunktion des Cephalosporins werden sollte, in den Zwischenprodukten in geschützter Form enthalten sein müßte. Dabei war es wichtig, daß sich die Schutzgruppe entfernen ließ, ohne dem sehr empfindlichen β -Lactamring, der besonders leicht hydrolytisch gespalten wird, Gewalt anzutun. Einige Jahre früher hatte *Robert Kohler* in Cambridge einem nicht unähnlichen Problem gegenübergestanden, und er untersuchte damals auf meinen Rat den Einfluß von Reduktionsmitteln auf β,β,β -Trichloräthyldeivate. Die Ergebnisse waren ermutigend. Unsere Idee war, daß ein elektronenlieferndes Agens eine Eliminierung, wie sie durch die Pfeile in Formel (61) gekennzeichnet ist, in Gang bringen sollte.



Aus statistischen Gründen sollte diese Eliminierung begünstigt sein, und die nicht direkt an ihr beteiligten Chloratome sollten im Übergangszustand den Eintritt von Elektronen erleichtern. Wie wir gesehen haben und wie weitere Beispiele im folgenden zeigen werden, erfüllte diese Gruppe ihren Zweck bei der Cephalosporin-Synthese ganz vorzüglich, und wir nehmen an, daß sie von allgemeinerer Anwendbarkeit ist. So hat Dr. *F. Eckstein*, angeregt durch die Ergebnisse unserer früheren Untersuchungen, kürzlich zeigen können, daß diese Schutzgruppe auch auf dem Nucleotid-Gebiet brauchbar ist [8].

Wir wenden uns nun der Vervollständigung der Synthese des Cephalosporins C zu. Der Aminoaldehyd (51) wurde in Tetrahydrofuran und in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit N - β,β,β -Trichloräthoxy-carbonyl- D -(-)- α -aminoadipinsäure (62) kondensiert. Das rohe Reaktionsgemisch veresterten wir direkt mit β,β,β -Trichloräthanol in Methylenchlorid in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Pyridin und kamen so zu zwei Hauptprodukten, die sich mit Benzol/Äthylacetat (3:1) durch Chromatographie an Kieselgel leicht trennen ließen. Das stärker polare der beiden Produkte war die Verbindung (63), denn es ließ sich durch Reduktion mit Diboran in Tetrahydrofuran und anschließende Acetylierung mit Essigsäureanhydrid/Pyridin in den β,γ -ungesättigten Ester (64) umwandeln. Wie in der



Cephalothin-Reihe setzt sich dieser nicht konjugierte Ester glatt mit seinem konjuguierten Isomer (65) ins Gleichgewicht, wenn man ihn drei Tage bei Raumtemperatur in Pyridin stehen läßt ($K_{\text{normal/iso}} = 1/4$). Wiederum ließen sich die beiden isomeren Ester ohne weiteres trennen, und das konjuguierte Isomer wurde mit Zinkstaub und 90-proz. wäßriger Essigsäure 2,5 Stunden bei 0 °C zum synthetischen Cephalosporin C [(66) = (1)] reduziert. Die Identität des synthetischen Materials wurde in diesem Fall durch eine Untersuchung seines papierchromatographischen Verhaltens in verschiedenen Lösungsmittelsystemen und seiner antibiotischen Aktivität gegen *Neisseria catarrhalis*, *Alcaligenes faecalis*, *Staphylococcus aureus* und *Bacillus subtilis* bewiesen. Außerdem verhielt sich das kristalline Bariumsalz des synthetischen Produktes optisch und spektroskopisch genau so wie das Salz des natürlichen Cephalosporins C.

Es bleibt mir zu sagen, daß die hier beschriebenen Untersuchungen in Zusammenarbeit mit einer Gruppe hervorragender Kollegen am Woodward Forschungsinstitut in Basel entstanden sind. Die experimentellen Fähigkeiten und der nicht erlahmende Eifer der Doktoren Karl Heusler, Jacques Gosteli, Peter Naegeli, Wolfgang Oppolzer, Robert Ramage, Subramania Ranganathan und Helmut Vorbrüggen haben diese Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluß gebracht, und ich freue mich über diese Gelegenheit, ihnen meine Bewunderung für ihre Leistung zum Ausdruck bringen zu können.

[8] *F. Eckstein*, Angew. Chem. 77, 912 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. 4, 876 (1965).