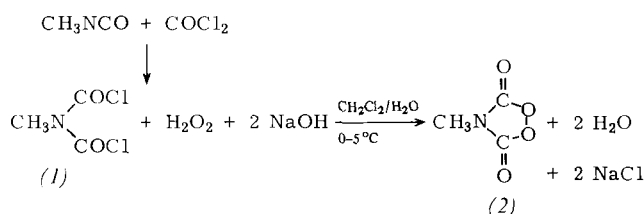


cyanat besser erhältliche *N*-Methyliminodicarbonsäuredichlorid (1)^[2].



Gelöst in Dichlormethan reagiert (1) mit 35proz. H_2O_2 und 10proz. Natronlauge bei ca. $0-5^\circ\text{C}$ unter glatter Cyclisierung zum farblosen, kristallin isolierbaren Produkt (2), $\text{Fp} = 89^\circ\text{C}$.

Das neue cyclische Diacylperoxid (2) hat einen intensiven, charakteristischen Geruch und wirkt – wie zu erwarten – stark oxidierend. In organischen Lösungsmitteln, z. B. CH_2Cl_2 oder CHCl_3 , sind die Kristalle leicht löslich, und sie beginnen bei ca. 50°C unter Normaldruck zu sublimieren. Die Konstitution von (2) wird durch die $\text{C}=\text{O}$ -Valenzschwingungsbande bei 1785 cm^{-1} , die Elementaranalyse und das Massenspektrum bestätigt.

Eingegangen am 29. Mai 1981 [Z 842]

[1] H. Kleinfeller, K. Rastätter, Angew. Chem. 65, 543 (1953); W. Adam, R. Rucktäschel, J. Am. Chem. Soc. 93, 557 (1971).

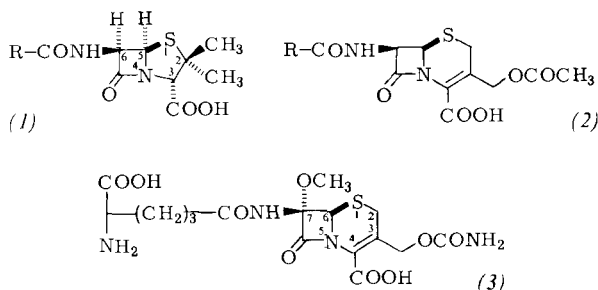
[2] G. Zumach, E. Kühle, Synthesis 1970, 542; H. Hagemann, K. Ley, DBP 1932830 (1971), Bayer AG.

Stereospezifische, einstufige Einführung einer Methoxygruppe an C6 von Penicillinen und C7 von Cephalosporinen

Von Peter Feyen und Wilfried Schröck^[*]

Professor Herbert Grünewald zum 60. Geburtstag gewidmet

β -Lactam-Antibiotica wie Penicilline (1) und Cephalosporine (2) werden durch bakterielle β -Lactamasen abgebaut. Bakterien mit β -Lactamase-Produktion werden dadurch gegen Derivate von (1) und (2) resistent. Bei den Cephamycinen [z. B. Cephamycin C (3)] – Stoffwechselprodukten von Streptomyceten – trägt das Cephalosporin-Ringsystem einen α -ständigen Methoxy-Substituenten in 7-Position, der eine stark verbesserte Lactamase-Stabilität hervorruft^[1]. In den zahlreichen Synthesen von 7-Methoxy-cephalosporinen und 6-Methoxy-penicillinen^[2] muß stets die Carboxygruppe durch Veresterung geschützt wer-



[*] Dr. P. Feyen

Verf. Entw. PF der Bayer AG

Friedrich-Ebert-Straße, D-5600 Wuppertal 1

Dr. W. Schröck

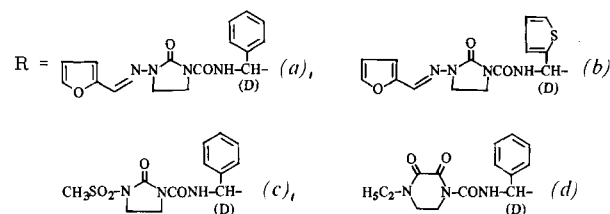
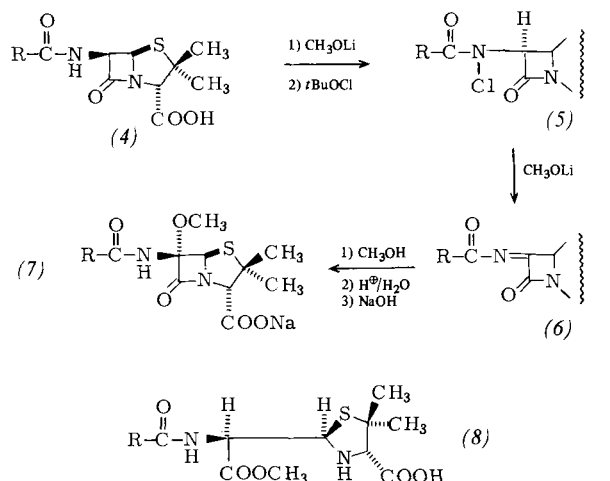
Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma der Bayer AG

Aprather Weg, D-5600 Wuppertal 1

den. Die Abspaltung der Schutzgruppe – Ester sind antibakteriell unwirksam – muß angesichts der Empfindlichkeit der Stoffklasse sehr schonend möglich sein^[3].

Wir berichten hier über eine einstufige Methoxylierung unter Vermeidung von Schutzgruppen, die von den Penicillin- oder Cephalosporinsäuren mit bereits fertigem Gerüst ausgeht.

Die Penicillin- oder Cephalosporinsäuren (1) und (2) werden mit Lithiummethanolat in Methanol-Tetrahydrofuran (THF) bei -50 bis -70°C in ihre Lithiumsalze umgewandelt und dann ca. 30 min bei -50°C mit *tert*-Butylhypochlorit umgesetzt. Nach früheren Untersuchungen an Cephalosporinestern^[4] ist der an der Penicillinsäure (4) demonstrierte Reaktionsablauf wahrscheinlich.



Schema 1. (D) unter den Substituenten (a)–(d) bedeutet, daß das Asymmetriezentrum dem in der D-Aminosäurereihe entspricht.

Nach Bildung des Acylimins (6) aus dem *N*-Chloramid (5) wird Methanol von der sterisch weniger gehinderten α -Seite des Moleküls mit hoher Selektivität (nur ein Methoxysignal im NMR-Spektrum) addiert. Als Nebenprodukte entstehen etwas Penicillosäuremethylester (8) – durch direkten Angriff des Methanolats auf den β -Lactamring – und zu 10–15% andere Umwandlungs- und Abbauprodukte (kennzeichnend an einer breiten NMR-Absorption im Bereich der Signale der geminalen Dimethylgruppe).

Es wurde eine Reihe von Penicillin-Derivaten umgesetzt, die möglichst stark antibakteriell wirksam sind (Tabelle 1). Die Rohprodukte wurden durch Kristallisation oder präparative Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt.

Entsprechend lassen sich 7-Methoxycephalosporine synthetisieren. So wurde (9)^[5] in 60% Ausbeute aus (2) erhalten; das Rohprodukt enthielt 75% (9) und daneben noch 12% Edukt.

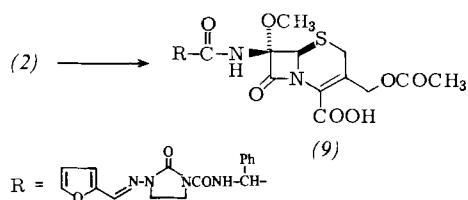
Die Reaktion läßt sich auch zur Einführung anderer aliphatischer Alkoxy-Reste ($\text{H}_5\text{C}_2\text{O}$ –, $n\text{-H}_7\text{C}_3\text{O}$ –, $i\text{-H}_7\text{C}_3\text{O}$ –, $i\text{-H}_9\text{C}_4\text{O}$ –) benutzen. Liegen im Molekül Hydroxy- oder Alkoxy-substituierte aromatische Reste vor, so wird deren Kern in erheblichem Ausmaß chloriert.

Tabelle 1. Reinheit, Ausbeute und ¹H-NMR-spektroskopische Daten von (7a)–(7d).

Verb.	Produktreinheit [a] [%]	Ausb. [b] [%]	¹ H-NMR (δ-Werte, CH ₃ OD, 100 MHz)
(7a)	84 [c]	54 [c]	0.9 + 1.3 (d, C(CH ₃) ₂), 3.5 (s, OCH ₃), 3.85 (m, —CH ₂ —CH ₂ —), 4.1 (s, 3-H), 5.5 (s, 5-H), 5.55 (s, N—CH—CO), 6.5 (q, J = 3.2 Hz und 1.5 Hz, Furyl-4), 6.85 (d, J = 3.2 Hz, Furyl-5), 7.2–7.6 (m, Furyl-3 + Ph), 7.7 (s, —CH=N—)
(7b)	70	50	1.2 + 1.4 (d), 3.5 (s), 3.9 (m), 4.15 (s), 5.55 (s), 5.85 (s), 6.55 (q), 6.85 (d), 7.0 (d), 7.2–7.4 (m), 7.6 (d), 7.7 (s)
(7c)	80	62	0.9 + 1.3 (d), 3.3 (s), 3.5 (s), 3.85 (m), 4.1 (s), 5.5 (s), 7.2–7.6 (m) [d]
(7d)	78	55	0.9 + 1.3 (d), 1.15 (t), 3.5–3.8 (m, 9H), 4.05 (s), 5.4 (s), 5.5 (s), 7.5 (m)

[a] ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt; das Rohprodukt von (7a)–(7d) war mit Edukt (4, 15, 11 bzw. 10%) und mit (8) (2, —, 5 bzw. 4%) verunreinigt. [b] NMR-spektroskopisch bestimmt. [c] Nach Umkristallisation betrug die Reinheit 100% und die Ausbeute 38%. [d] 250 MHz.

Im Vergleich zu ihren Edukten zeigen die hergestellten Methoxy-penicilline und -cephalosporine eine hohe Wirksamkeit gegen infolge β-Lactamase-Bildung resistente Bakterienstämme, sind jedoch bei normal sensiblen Keimen weniger wirksam.



Arbeitsvorschrift

(7a): Zur –70°C kalten Suspension von 27.7 g (50 mmol) (4a) in 550 mL THF werden unter Rühren 350 mL einer auf –20°C gekühlten Lösung von 150 mmol LiOCH₃ in Methanol so zugefügt, daß die Innentemperatur nicht über –55°C steigt. Sobald eine klare Lösung entstanden ist, werden 7 g (65 mmol) *tert*-Butylhypochlorit in 20 mL Dichlormethan in einem Guß zugefügt. Die Temperatur steigt auf –45°C; es wird sofort auf –55°C abgekühlt, dann 30 min bei –55°C gerührt und auf die eiskalte Lösung von 75 g NH₄Cl und 10 g Na₂SO₃ · 10 H₂O in 750 mL Wasser gegossen. Anschließend fügt man noch 1000 mL Wasser zu, stellt pH = 7–7.5 ein, wäscht mit Essigester (2 × 500 mL), fügt 500 mL Essigester zu und säuert auf pH = 2 mit HCl an. Die organische Phase wird mit 350 mL Wasser versetzt und unter Rühren mit NaOH auf pH = 7 eingestellt. Nach dem Abtrennen des Essigesters kann an dieser Stelle gefriergetrocknet werden, wobei das Rohprodukt erhalten wird. Andernfalls wird vom Essigester abgetrennt, mit 175 mL Aceton versetzt, auf 5°C gekühlt und auf pH = 2 mit 2 N HCl angesäuert. Während der Kristallisation fügt man weitere 150 mL Wasser zu. Nach 45 min wird abgesaugt, erneut in 150 mL Wasser suspendiert, mit 2 N NaOH auf pH = 7 eingestellt und als Natriumsalz gefriergetrocknet. Ausbeute und Reinheit siehe Tabelle 1.

Eingegangen am 7. Mai 1981 [Z 845]

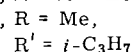
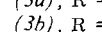
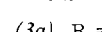
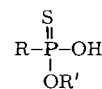
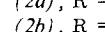
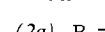
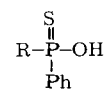
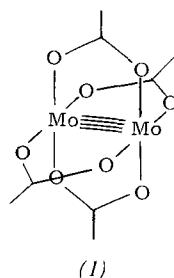
- [1] R. Nagarajan, L. D. Boeck, M. Gorman, R. L. Hamill, C. E. Higgins, M. M. Hoehn, W. M. Stark, J. G. Whitney, J. Am. Chem. Soc. 93, 2308 (1971); R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, Tetrahedron Lett. 1972, 2907; G. Albers-Schönberg, B. H. Arison, J. L. Smith, ibid. 1972, 2911; T. W. Miller, R. T. Gregelman, R. G. Weston, J. Putter, F. J. Wolf, Antimicrob. Agents Chemother. 1972, 132; E. O. Stapley, M. Jackson, S. Hernandez, S. B. Zimmerman, S. A. Currie, S. Mochales, J. M. Mata, H. B. Woodruff, D. Hendlin, ibid. 1972, 122.

- [2] D. N. McGregor, Fortschr. Chem. Org. Naturst. 31, 1 (1974); A. K. Mukerjee, Synthesis 1975, 547; E. M. Gordon, H. W. Chang, C. M. Cimarusti, J. Am. Chem. Soc. 99, 5504 (1977); T. Kobayashi, T. Hiraoka, Chem. Pharm. Bull. 27, 2718 (1979).
- [3] L. D. Cama, W. J. Leanza, T. R. Beattie, B. G. Christensen, J. Am. Chem. Soc. 94, 1408 (1972); S. Nakatsuka, H. Tanino, Y. Kishi, ibid. 97, 5008 (1975); Y. Sugimura, K. Iino, Y. Iwano, T. Saito, T. Hiraoka, Tetrahedron Lett. 1976, 1307; A. W. Taylor, G. Burton, ibid. 1977, 3831; P. H. Bentley, J. P. Clayton, M. O. Boles, R. J. Girven, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1979, 2455; E. M. Gordon, H. W. Chang, C. M. Cimarusti, B. Töplitz, J. Z. Gougoutas, J. Am. Chem. Soc. 102, 1690 (1980).
- [4] J. S. Chalstry, S. S. Israelstam, Chem. Ind. 1954, 1452; J. E. Baldwin, F. J. Urban, R. D. G. Cooper, F. L. Jose, J. Am. Chem. Soc. 95, 2401 (1973); G. A. Koppel, R. E. Köhler, ibid. 95, 2403 (1973); R. A. Firestone, B. G. Christensen, J. Org. Chem. 38, 1436 (1973).
- [5] ¹H-NMR (200 MHz): δ = 2.1 (s), 3.25 + 3.6 (AB, J = 18 Hz), 3.6 (s), 4.0 (s), 4.85 + 5.1 (AB, J = 12 Hz), 5.2 (s), 5.9 (d, J = 7 Hz), 6.75 (q, J = 4 Hz und 1.5 Hz), 6.98 (d, J = 4 Hz), 7.3–7.8 (m), 7.9 (d, J = 1.5 Hz), 7.95 (s), 9.2 (d, J = 7 Hz), 9.8 (s).

Bestimmung der absoluten Konfiguration von Alkyl(phenyl)-thiophosphin-O-säuren und von Alkylthiophosphon-O-säure-alkylestern aus dem Circular dichroismus ihrer Komplexe mit [Mo₂(O₂CCH₃)₄]^[*]

Von Jan Omelańczuk und Günther Snatzke^[**]

In-situ-Komplexe optisch aktiver Carbonsäuren mit dem leicht zugänglichen und stabilen „Stammkomplex“ [Mo₂(O₂CCH₃)₄] (1) in Dimethylsulfoxid (DMSO) zeigen mehrere Cotton-Effekte zwischen 800 und 300 nm; die Vorzeichen der beiden CD-Banden zwischen 450 und 300 nm konnten mit der absoluten Konfiguration der Säuren, die als zweizählige Liganden wirken, empirisch korreliert werden. Für den Cotton-Effekt um etwa 420 nm ließ sich mit der qualitativen MO-Theorie die Sektorregel auch nichtempirisch ableiten^[†].



Von den Alkyl(phenyl)-thiophosphin-O-säuren (2) gab nur (2c) CD-Banden in DMSO in Gegenwart von (1); überraschenderweise konnten wir dagegen für (2a–c) in Trifluoressigsäure zwei oder drei starke Cotton-Effekte beobachten. Trotz des riesigen Überschusses an achiralem, potentiell Liganden F₃CCO₂[–] komplexieren also die Thiophosphinsäuren genügend, um gut ausmeßbare CD-Kurven hervorzurufen, die Form und Größe lange nicht ändern. Möglicherweise tritt dabei (2) nicht als zweizähliger Ligand ein, sondern als zusätzlicher axialer Substituent an einem oder an beiden Enden der Mo₂-Hantel. In Kristal-

[*] Prof. Dr. G. Snatzke, Dr. J. Omelańczuk [†] Lehrstuhl für Strukturchemie der Universität Postfach 102148, D-4630 Bochum 1

[†] Gast der Alexander-von-Humboldt-Stiftung; ständige Adresse: Institut für molekulare und makromolekulare Forschung der Polnischen Akademie der Wissenschaften Boczna 5, PL 90-362 Łódź (Polen).

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung unterstützt.