

Beiträge zur Chemie der β -Lactam-Antibiotika

J. Gosteli*

Woodward Forschungsinstitut, Basel

Summary

A reaction sequence for the preparation of 7-Amino-3-alkoxy-ceph-3-em-4-carboxylic acids (4) from natural penicillins is outlined. Key steps involve an ozonolysis and a novel type of cyclisation reaction (2 \rightarrow 3). Products of the general structure (3)—not hitherto found in nature—have previously been prepared from Cephalosporin C [2].

Im Antibiotikagebiet teilen sich Mikrobiologen und Chemiker in die Aufgabe, neue Wirksubstanzen zugänglich zu machen. In der Verfolgung des gemeinsamen Ziels wird der synthetisch arbeitende Forscher versuchen, das in seiner Struktur erkannte, antibiotisch wirksame Stoffwechselprodukt aus einfacheren oder zugänglicheren Molekeln aufzubauen. Auch Versuche, durch strukturelle Abwandlung des Naturprodukts zu Stoffen mit verbesserten Wirkungsqualitäten zu gelangen, gehören zum Aufgabenkreis des Chemikers. Wohl im Zuge solcher Bestrebungen gelang Morin und Mitarbeitern [1] die bedeutungsvolle Umwandlung von Penicillin in Desacetoxycephalosporin. Dieses unterscheidet sich (Abb. 1) im bicyklischen Teil nur durch

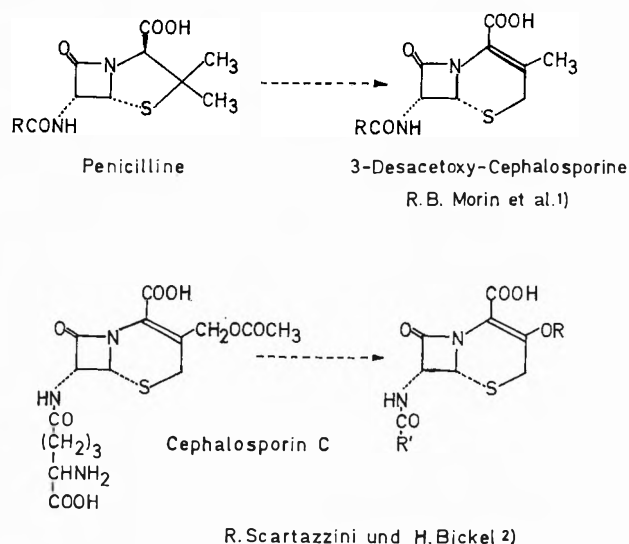


Abb. 1

das Fehlen einer Acetoxygruppe von dem kurze Zeit zuvor in seiner Struktur aufgeklärten Antibiotikum Cephalosporin C. Damit war das Cephemsystem durch Partialsynthese von Penicillin aus zugänglich geworden. Eine weitere solche Transformation des Penicillingerüsts in ein Cephemderivat ist im Woodward-Forschungsinstitut in Zusammenarbeit mit dem Departement

Forschung, Division Pharma der CIBA-GEIGY AG, Basel, aufgefunden und entwickelt worden.

Sich von den bekannten Cephem-Verbindungen durch den Substituenten in Stellung (3) unterscheidend sind diese 3-Alkoxycepheme erstmals von Scartazzini und Bickel [2] ausgehend von Cephalosporin C dargestellt worden (Abb. 1).

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen bildeten die Disulfide (1), die gemäss Kamiya et al. [3] aus Penicillin in einfacher Weise zugänglich sind. Diese Verbindun-

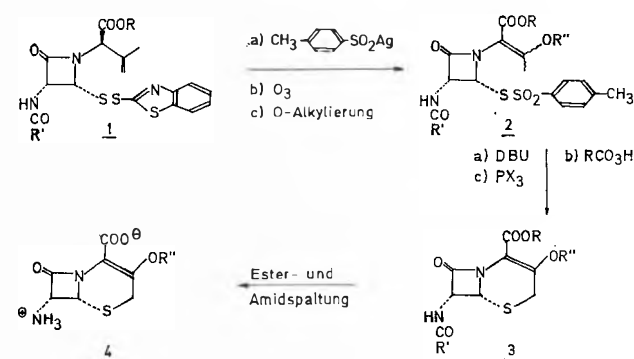


Abb. 2

gen mit aufgesprengtem Thiazolidinring weisen eine terminale Doppelbindung auf, die es im geeigneten Zeitpunkt erlauben wird, das überzählige Kohlenstoffatom ozonolytisch abzutrennen. Nach Substitution des 2-Mercaptobenzthiazols durch den p-Toluolsulfonylrest mittels des Silbersalzes der Toluolsulfinsäure wird ozonisiert und die gebildeten völlig enolisierten β -Ketoester am Enolsauerstoff alkyliert. Die als Gemisch zweier geometrischer Isomeren erhaltenen Enoläther (2) zyklisieren in einer neuartigen Reaktion unter der Einwirkung starker Basen und Abspaltung von p-Toluolsulfinsäure.

Das Rohprodukt ist ein Gemisch von zwei Cephemen, die sich in der Lage der Doppelbindung im Ring unterscheiden ($\Delta 2$ und $\Delta 3$). Zur Vereinheitlichung wird zu den Sulfoxiden oxydiert, wobei das unerwünschte Isomer ($\Delta 2$) leicht in das benötigte umlagert. Die nach Reduktion erhaltenen Ester (3) werden je nach gewähltem Rest R hydrolytisch oder reaktiv gespalten. Aus den so gewonnenen 3-Alkoxy-cephemcarbonsäuren [$\Delta 3$ R = H] kann überdies nach bekannten Methoden die Acylgruppe der Amidfunktion abgetrennt werden. Als Endprodukte der Reaktionssequenz werden die zwitterionisch vorliegenden 7-Amino-3-alkoxy-ceph-3-em-4-carbonsäuren (4) erhalten, die ihrerseits Ausgangspunkte zur Herstellung von neuartigen Cephalosporinabkömmlingen sind. Biologische Daten einiger Deri-

* Dr. J. Gosteli, Woodward Forschungsinstitut, CH-4002 Basel

vate zeigen, dass diesen neuartigen in der Natur nicht vorkommenden Cephembizyklen interessante antibiotische Aktivität inhärent ist.

Der Autor dankt an dieser Stelle folgenden Herren für die geleisteten Beiträge: Dres. T. Coburn, I. Ernest, C. W. Greengrass, H. R. Pfaendler und Ph. A. Rossy im Woodward-Forschungsinstitut, Dres. H. Bickel, B. Fechtig, R. Scartazzini, P. Schneider, W. Sibrál und K. Heusler im Departement Forschung, Division

Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel. Besonderen Dank schuldet er Herrn Prof. R. B. Woodward, unter dessen Leitung das erstgenannte Team sich mit dem Vortragsgegenstand beschäftigte.

Literatur

- 1 *R. B. Morin* et al.: J. Amer. Chem. Soc. **85**, 1896 (1963); **91**, 1401 (1969).
- 2 *R. Scartazzini* und *H. Bickel*: Helv. Chim. Acta **57**, 1919 (1974).
- 3 *T. Kamiya* et al.: Tetrahedron Letters **32**, 3001 (1973).