



## Doctoral Thesis

# Versuche zu einer neuen Synthese von Cephalosporin durch Cycloisomerisierung von Cis-3-Isocyanato-4-Methoxy-Carbonylaminovinyl - Thiomethyl-2(5H)-Furanon

**Author(s):**

Fehr, Charles

**Publication Date:**

1974

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000239886> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. Nr. 5317

**VERSUCHE ZU EINER NEUEN SYNTHESE VON  
CEPHALOSPORIN DURCH CYCLOISOMERISIERUNG VON  
CIS-3-ISOCYANATO-4-METHOXY-  
CARBONYLAMINOVINYL - THIOMETHYL-2 (5H) -FURANON**

**ABHANDLUNG**

zur Erlangung

des Titels eines Doktors der technischen Wissenschaften

der

**EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN**

**HOCHSCHULE ZÜRICH**

vorgelegt von

**CHARLES FEHR**

dipl. Chem. ETH

geboren am 17. Juni 1946

von Bachs und Niederweningen (Kt. Zürich)

Angenommen auf Antrag von

Prof. Dr. A. Eschenmoser, Referent

Prof. Dr. D. Arigoni, Korreferent

aku-Fotodruck

Zürich

1974

### Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Versuch einer neuen Cephalosporin-Synthese, bei der das  $\beta$ -Lactamsystem durch eine intramolekulare 2+2-Cycloaddition von Olefin an Isocyanat gebildet werden sollte.

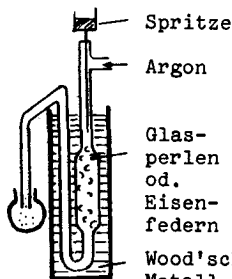
Ausgehend von Lacton 31 wurde das Mercaptan 20 synthetisiert. Michaeladdition desselben mit Propiolsäure bzw. Propiolsäure-2,2,2-trichloräthylester lieferte die Säuren 21a, 21b und die Ester 22a, 22b in verschiedenen cis/trans-Verhältnissen. Durch Chromatographie und Kristallisation wurden diese Verbindungen als reine Isomere erhalten. Curtiusabbau der Säuren 21a und 21b ergab die Diurethanverbindungen 23a, 23b, 24a und 24b als reine Isomere. Die Verbindungen des Typs 22, 23 und 24 wurden in die von W. H ä f l i g e r und T. P e t r z i l k a <sup>31)</sup> angestrebten Isocyanatverbindungen 25, 26 und 27 übergeführt. Die Gesamtausbeute von 31 bis zum cis-Methylurethan-Isocyanat 27 betrug ca. 5 %.

Cycloisomerisierungsversuche zu Cephemverbindungen des Typs 28 auf thermischem, photochemischem und katalytischem Weg ergaben keine identifizierbaren  $\beta$ -Lactame.

Die Reaktionen sind auf der nächsten Seite zusammengestellt.

Cyclisierungsversuche

1. Pyrolysen



20 - 40 mg 22a, 23a bzw. 24a wurden in zirka 1 ml Toluol gelöst und mit einer Spritze tropfenweise ins Pyrolysenrohr eingelassen (vgl. Skizze). Die Pyrolysetemperatur betrug 180-230°. Das Destillat wurde in einem 10 ml-Kolben aufgefangen und am HV mit Kühlfalle eingedampft. Der Rückstand wurde mit Chloroform herausgespült. Der chloroformlösliche Teil des Rückstands (10-30 mg) bestand aus

Edukt 22a, 23a bzw. 24a und den entsprechenden Isocyanatverbindungen 25, 26 bzw. 27. Das Destillat von 23a und 24a (ca. 1 mg) zeigte im schwachen IR-Spektrum eine schwache Bande bei 1805 cm<sup>-1</sup>. Die Versuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Edukt	Destillat aus den Pyrolysen
cis-Ester <u>22a</u>	<u>22a</u> + Isocyanate <u>25a</u> + <u>25b</u>
cis-t-Butyl- Urethan <u>23a</u>	<u>23a</u> + Isocyanat <u>26</u> + "β-Lactamverb."
cis-Methyl- Urethan <u>24a</u>	<u>24a</u> + Isocyanat <u>27</u> + "β-Lactamverb."
trans-Urethane <u>23b</u> , <u>24b</u>	Edukt/Isocyanatgemisch ohne "β-Lactam"
Isocyanate <u>25a</u> + <u>25b</u> , <u>26</u> , <u>27</u>	Edukte
β-Lactam <u>28c</u>	-

Tabelle 1

2. Photochemische Versuche

10 mg Isocyanat 25 oder 27 wurden mit 10 ml Aceton oder Acetonitril in einem 10 ml Pyrexfinger in Lösung gebracht. Der verschlossene Pyrexfinger wurde mit Klebband an der Belichtungsapparatur festgemacht. Für die Versuche bei 0° tauchte man die Apparatur in ein Eis/Wasserbad und kühlte mit Wasser. Tieftemperaturversuche wurden im Kryostaten durchgeführt. Nach 1 bis 48 Std. Belichtung mit einer 125 W-Hg-Mitteldrucklampe (Philips) wurden Proben entnommen, eingedampft, am HV getrocknet und dünnschichtchromatographisch sowie UV- und IR-spektroskopisch untersucht. Die Versuche sind in Tabelle 2 zusammengestellt:

Probe	Lösungsmittel	Temp.	Zeit	N=C=O	C=C	DC
<u>25a,b</u>	CH <sub>3</sub> CN	0°	2 Std.	\	↓	) Zersetzung
"	Aceton	0°	2 "	+	\	
"	"	0°	5 "	↓	↓	
"	"	-60°	24 "	+	+	Edukt
<u>27</u>	CH <sub>3</sub> CN	RT	2 "	\	↓	) Zersetzung
"	Aceton	RT	72 "	\	↓	
"	"	-50°	48 "	\	\	langsame Zers.

+ erhalten geblieben    \ schwächer geworden    ↓ verschwunden

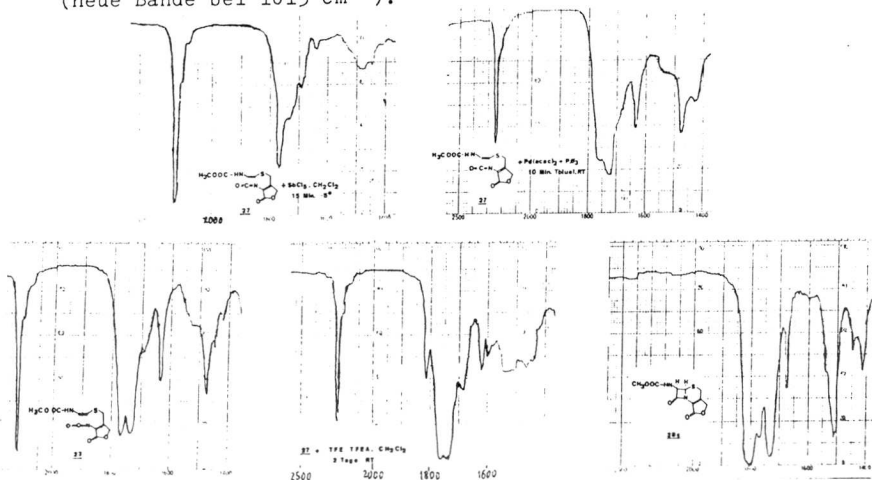
Tabelle 2

Es wurde festgestellt, dass die C=C-Doppelbindung rascher zerfiel als die Isocyanatogruppe.

### 3. Katalytische Versuche

5 bis 30 mg des Isocyanats 27 wurden in einem inerten Lösungsmittel gelöst, mit zirka 1 mg Katalysator versetzt und längere Zeit bei verschiedenen Temperaturen stehen gelassen oder gerührt. In einzelnen Fällen wurde das Reaktionsgemisch kurz mit Methylchlorid gegen eiskalte 0,1 n HCl-Lösung, Wasser bzw. verdünnte Natriumbicarbonatlösung extrahiert (vgl. Tabelle 3) und über Natriumsulfat getrocknet. Die Eindampfrückstände wurden IR-spektroskopisch untersucht (C=C, N=C=O; vgl. Tabelle 3, S. 103).

Zur Illustration werden die IR-Spektren von 3 verschiedenen Katalyseprodukten wiedergegeben (Abb.) . Das Isocyanat 27 mit Antimonpentachlorid (elektrophile Katalyse) versetzt, ergibt ein IR-Spektrum mit intakter Isocyanatogruppe. Die olefinische Funktion ist jedoch verschwunden. Das IR-Spektrum aus der Katalyse von 27 mit Palladiumacetylacetonat und Triphenylphosphin bei RT zeigt Erhaltung der C=C-Doppelbindung, aber deutlichen Zerfall des Isocyanats. Schliesslich sei anhand des dritten Beispiels gezeigt, wie sich das Isocyanat 27 mit Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid verändert (neue Bande bei  $1815\text{ cm}^{-1}$ ).



Katalysator	Lös.mit.	Temp.	Std.	Aufarbeitung	C=C	N=C=O	Bemerkungen
I <sub>2</sub> /KI	CHCl <sub>3</sub>	RT	15	-	+	+	Lacton-C=C 1685 cm <sup>-1</sup> \
Cu(acac) <sub>2</sub>	Toluol	‡	1/2	saure Extrakt	+	+	Edukt
Pd(acac) <sub>2</sub>	"	"	3	eingedampft	+	+	"
Rh(PØ <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl (+PØ <sub>3</sub> )	"	"	2	"	+	+	"
WCl <sub>6</sub>	"	60°	1/2	neutr.Extr.	+	+	"
Fe <sub>2</sub> CO <sub>9</sub>	"	RT	60	eingedampft	+	+	"
SbCl <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-5°	1/4	bas.Extrakt	↓	+	Zersetzung
BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O	"	0°	1	"	\	+	langs. "
TFE(Ue.sch.)	"	RT	2	eingedampft	\	+	" "
PCl <sub>5</sub>	"	"	1/2-96	"	+	+	Edukt
Pd(acac) <sub>2</sub> +PØ <sub>3</sub>	Toluol	RT	5	"	+	↓	Lacton-C=C 1685 cm <sup>-1</sup> ↓
N(but) <sub>4</sub> I	Diglym	140°	1	"	+	↓	
Pd(acac) <sub>2</sub> +PØ <sub>3</sub>	Toluol	‡	3	"	\	↓	Zersetzung
WCl <sub>6</sub> <sup>+</sup>	"	"	2	neutr.Extr.	↓	↓	"
AlCl <sub>3</sub>	"	"	2	eingedampft	\	↓	"
AgOAc	Diglym	100°	15		\	↓	"
N<Et << ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	RT	3	"	+	↓	
Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl +Si <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH	"	"	3	"	+	↓	neu:1660 cm <sup>-1</sup>
+N<Et << ) <sub>2</sub>	"	"	3	"	+	↓	
TFE/TPEA (Ue.schuss)	"	"	5	"	+	+	neu:1815 cm <sup>-1</sup>

+ erhalten geblieben  
 \ schwächer geworden  
 ↓ verschwunden

acac = acetylacetonat  
 Ac = acetyl  
 but = n-butyl  
 ‡ = Siedetemp.

Tabelle 3