薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (9) 816-822 (1982)

2-N-置換-cephem の合成研究 (第 1 報) 2-Cephem と Ethoxycarbonyl Nitrene との反応について

星出安雄,* 小川 洋

日研化学株式会社大宮研究所

Synthetic Studies on 2-N-Substituted Cephems. I. Reaction of 2-Cephem with Ethoxycarbonyl Nitrene

YASUO HOSHIDE* and HIROSHI OGAWA

Omiya Research Laboratory, Nikken Chemicals Co., Ltd.,
1-346, Kitabukuro, Omiya, Saitama, 330, Japan

(Received January 6, 1982)

Reaction of *p*-methoxybenzyl 7 β -phenylacetamido-3-methyl-2-cephem-4 α -carboxylate (3) with ethoxycarbonyl nitrene was carried out.

Reaction of 3 with ethoxycarbonyl nitrene afforded an adduct (5) possessing aziridine moiety as a main product and 2-ethoxycarbonylamino-3-cephem (4) as a by-product.

Treatment of 5 with CF₃COOH gave a cepham (7 or 7') possessing lactone moiety by opening aziridine ring. 7 or 7' was also obtained by treatment of 5 with pyridine-NaOH followed by HCl.

Keywords—cephalosporin; ethoxycarbonyl nitrene; addition; aziridine; 2-ethoxycarbonylaminocephem; ring opening of aziridine; lactone

現在, 多くの 2-置換-cephem 体が合成されている。それらは次に例示するように, ほとんど 2-O-, 2-C-, 2-S-置換体であって, 2-N-置換体に関してはわずかであり,^{8,12)} 積極的な研究は行われていない。

著者らは 2-N-置換体に着目し, 2-N-置換基の抗菌活性に及ぼす影響を調べるため, 2-N-置換-cephem の合成を計画した。

R³=alkyl

A = -OCOMe,^{1,2)} -OR,^{3,4)} =CH₂,³⁾ -Me,⁵⁾

=CH-SR,⁹⁾ -SR,^{4,10,11)} -N(Me)COMe¹²⁾

R³=H

Chart 1

Cephalosporin の 2 位に N を導入する方法は種々考えられるが, 本報においては, 2-cephem すなわち *p*-methoxybenzyl 7 β -phenylacetamide-3-methyl-2-cephem-4 α -carboxylate (3) と nitrene との反応を行い, 以下のごとき結果を得たので報告する。

まず, Morin ら¹⁵⁾ および Van Heyningen ら¹⁶⁾ の 3-cephem ester から 2-cephem-4 α -carboxylic acid の合成法により *p*-methoxybenzyl 7 β -phenylacetamide-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate (1) を 1 eq の NaOH を含む pyridine-H₂O で処理し, 7 β -phenylacetamido-3-methyl-2-cephem-4 α -carboxylic acid (2)¹⁷⁾ を得, これを Webber らの緩和な方法¹⁸⁾ により *N,N*-dimethylformamide dineopentyl acetal および anise alcohol と室温で処理し, 目的とする 2-cephem ester (3) (無色柱晶, mp 165.5—166°C) を 57.7% の収率で得た (Chart 2)。

3 の分析値およびスペクトルデータ [PMR (CDCl₃) δ : 1.78 (3H, s, C₃-CH₃), 4.70 (1H, br s, C₄-H), 5.83 (1H, br s, C₂-H) および CMR (CDCl₃) δ (¹H-offresonance): 52.8 (d) C₄, 114.1 (d) C₂] は 2-cephem の構造

Chart 2

を示している。2 の 4 位の H は Van Heyningen らの 7β-phenoxyacetamido-3-methyl-2-cephem-4α-carboxylic acid に関する配位決定¹⁶⁾ により β 配位¹⁷⁾ であり、3 の 4 位の H の配位も 4 位に α-H および β-H をもつ 2-cephem の proton magnetic resonance (PMR)¹⁹⁾ との比較、4 位の β-H と 2 位の H の間の allylic coupling^{1, 20)} による broad singlet の観測および 4 位と 7 位の H の間の five bond coupling^{12, 19, 21)} の欠如により β である。

Olefin に N-置換基を導入する方法の 1 つとして、nitrene との反応が知られている。^{22, 23)} 著者らは、nitrene source として ethoxycarbonyl nitrene を選び検討した。すなわち、CH₂Cl₂ 中 Et₃N の存在下、3 と ethyl N-(p-nitrobenzenesulfonyloxy)urethane とを 3 h 加熱し、得られた不安定なゴム状残渣を AcOH-CH₂Cl₂ で処理すると 2 種類の安定な化合物 (4 および 5) を得た (Chart 3)。

Chart 3

4 は、mp 153.5—154.5°C の無色結晶で収率はわずか 5.1% に過ぎなかった。

元素分析値は C₂₇H₂₉N₃O₇S の分子式を与え、infrared (IR) は 1775 cm⁻¹ に β-lactam, 1695 cm⁻¹ に NHCOOEt の吸収を示す。PMR (CDCl₃) は δ 1.31 (3H, t), 4.21 (2H, q) に -NHCOOCH₂CH₃, δ 5.74 (2H, br s-like) に C₂-H と -NHCOOEt の signal を示す。δ 2.08 (3H, s) に C₃-CH₃ の signal を示すが、sulfide 系 cephem の C₃-CH₃ は通常 3-cephem では δ 2.07—2.54, 2-cephem では δ 1.78—1.98 に signal を示す²⁴⁾ ため 3-cephem の構造を支持する。CMR (CDCl₃) は δ 14.6, 61.9 に -NHCOOCH₂CH₃, δ 53.1 に C₂, δ 123.6 に C₄ (3-cephem), δ 134.0 に C₃, δ 155.7 に -NHCOOEt の signal を示す。これらのデータより 4 は 2-ethoxycarbonylamino-3-cephem の構造をもつことを確認した。

5 は、ゴム状物質で結晶化には成功しなかったが、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより、や

Chart 4

はりゴム状であるが単一物質として収率 26.9% で得られた。

元素分析値は $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ の分子式を与え、IR は 1780 cm^{-1} に β -lactam の吸収を示す。PMR (CDCl_3) は δ 1.28 (3H, t), 4.13 (2H, q) に $>\text{NCOOCH}_2\text{CH}_3$, δ 1.28 (3H, s) に $\text{C}_3\text{-CH}_3$, δ 4.56, 5.03 (each 1H, s) に $\text{C}_5\text{-H}$ あるいは $\text{C}_2\text{-H}$ の signal を示す。 δ 6.33 (1H, d, $J=10$) に $\text{PhCH}_2\text{CONH-}$ の signal を示すが、別の amido proton の signal は観測されない。MS は m/e 539 に M^+ の peak を示す。これらのデータより 5 は

Chart 5

olefin と ethoxycarbonyl nitrene の反応で主成績体として生成が報告されている^{22,23)} aziridine 体であるとして矛盾しない。

5 の C₂-カルボン酸エステルを加水分解するため、常法により CF₃COOH と氷冷下処理したが、予想に反し、アルカリに不溶の lactone 体 (7 or 7') が得られた (収率 20.8%) (Chart 4)。

元素分析値は C₁₉H₂₁N₃O₆S · 1/2H₂O の分子式を与え、IR は 1780 cm⁻¹ に β-lactam の吸収を示す他、1810 cm⁻¹ の高波数に lactone の吸収を示す。PMR (CDCl₃) はエステル部の脱離と共に、amido proton として δ 6.80 (1H) の PhCH₂CONH—の他に δ 5.57 (1H) の -NHCOOEt の signal を観測し、MS は *m/e* 419 に M⁺ の peak を示す。以上のデータは Chart 4 に示した lactone 体 (7 or 7') の構造を示す。

5 を NaOH-H₂O-pyridine で氷冷下 4.5 h 処理するとカルボン酸の Na 塩 (6) を 64.3% の収率で生成した。これを HCl で中和すると遊離カルボン酸は得られず、前記の lactone 体が生成した (5 からの収率 14.3%)。

Lactone 体の構造として β-lactone (7) と γ-lactone (7') が考えられ、IR での高波数 lactone (1810 cm⁻¹) の吸収、²⁵⁾ および Markov ら²⁶⁾ の 1-arylsulfonyl-2,2-dimethylaziridine の酸性および塩基性条件下における開環方向に関する報告より、酸性条件下の本反応では β-lactone (7) が考えられるが、含 S 化合物の 6 の lactone 形成においては pummerer 型反応の中間体のような寄与も無視出来ず、現在のところいずれの構造か不明であり、正確には今後検討したい。

4 の C₂-proton の配位に関して、PMR (CDCl₃) は δ 5.64 に m (ddd-like) の C₇-H の signal を示す。これは、C₂-H の signal の多重性が他の proton の signal と重なっているためはっきりしないが、C₂-H との five bond coupling^{2,11)} によると考えられ、C₂-H は β-配位と推定される。これに基づき、本報の反応系に考察を加えると、次のごとく説明できる (Chart 5)。

3 は nitrene との反応により、3 の α-side および β-side より nitrene の付加を受け、5' および 5 を生成する。5 は AcOH に安定であるが、5' は C_{2β}-H と C_{3α}-NCOOEt の *trans* 脱離により aziridine 環の開裂をおこし C_{2β}-H の 4 を生成する。5 は脱エステル、次いで酸残基による aziridine 環の back side からの攻撃により、aziridine 環の開環および lactone (7 or 7') の形成を行う。

実験の部²⁷⁾

7β-Phenylacetamido-3-methyl-2-cephem-4α-carboxylate Acid (2) *p*-Methoxybenzyl 7β-phenylacetamido-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate (1)^{24b)} 250 g (0.553 mol) を pyridine 9.5 l に溶かし、氷冷撹拌下、水 6.5 l および 0.1 N NaOH 5.53 l を加え、氷室に 45 h 放置。溶媒を減圧留去、残渣を水に溶かし、AcOEt で洗い、水溶液を氷冷下 dil. HCl で中和。析出結晶をろ取、水洗、AcOEt で洗いアセトン-エーテルで再結晶し mp 195—197°C (lit¹⁷⁾ mp 184.5—185°C) の無色針晶 140 g (76.2%) を得た。[α]_D²⁰ +550.0° (*c*=0.32, acetone)。Anal. Calcd C₁₆H₁₆N₂O₄S : C, 57.82; H, 4.85; N, 8.43. Found : C, 57.54; H, 4.87; N, 8.31. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3280 (NH), 1760 (β-lactam), 1740 (CO₂H), 1650 (CONH)。

***p*-Methoxybenzyl 7β-Phenylacetamido-3-methyl-2-cephem-4α-carboxylate (3)** 2 14.0 g (42.1 mmol) を無水 CH₂Cl₂ に懸濁させ、anise alcohol 6.4 g (46.3 mmol) を加え、氷冷下 *N,N*-dimethylformamide dineopentyl acetal²⁸⁾ 10.8 g (46.7 mmol) の無水 CH₂Cl₂ 溶液を滴下、室温で一晩撹拌。反応液を dil. NaHCO₃、ついで水で洗い、乾燥 (Na₂SO₄) 後溶媒を減圧留去、残渣を MeOH より再結晶し mp 165.5—166°C の無色柱晶 11.0 g (57.7%) を得た。[α]_D²⁰ +459.1° (*c*=1.50, acetone)。Anal. Calcd C₂₄H₂₄N₂O₆S : C, 63.70; H, 5.35; N, 6.19. Found : C, 63.57; H, 5.28; N, 6.29. UV λ_{max}^{MeOH} nm (*ε*): 203 (24020), 227 (18740), 250 sh (5410), 273 sh (1520), 280 sh (1140). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3280 (NH), 1770 (β-lactam), 1730 (CO₂R), 1650 (CONH). PMR (CDCl₃) δ: 1.78 (3H, s, C₃-CH₃), 3.61 (2H, s, PhCH₂-), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 4.70 (1H, br s, C₄-H), 5.10 (2H, s, -COOCH₂-), 5.15 (1H, d, *J*=4, C₆-H), 5.57 (1H, dd, *J*=4, *J*=8, C₇-H), 5.83 (1H, br s, C₂-H), 6.42 (1H, d, *J*=8, -CONH-), 6.84, 7.26 (each 2H, d, *J*=9, arom. H), 7.28 (5H, s, arom. H)。CMR CDCl₃, δ (H-offresonance) 22.0 (q) C₃-CH₃, 43.0 (t) PhCH₂CONH-, 52.8 (d) C₄, 52.9 (d) C₆, 55.2 (q) -OCH₃, 60.1 (d) C₇, 67.6 (t) -COOCH₂-, 114.1 (d) C₂, 114.3 (d), 126.8 (s), 127.3 (d), 128.8 (d), 129.3 (d), 130.1 (d), 134.0 (s), 159.9 (s) each arom. C, 120.0 (s) C₃, 164.5 (s) C₈, 167.2 (s) -COOCH₂-, 171.1 (s) PhCH₂CONH-。MS *m/e*: 452 (M⁺), 331, 288, 278, 175, 141, 121, 114, 112, 91。

3 と Ethoxycarbonyl Nitrene との反応 3 1.81 g (4.0 mmol) と ethyl *N*-(*p*-nitrobenzenesulfonyloxy)-

urethane²³⁾ 4.80 g (16.5 mmol) を CH_2Cl_2 1000 ml にとかし、煮沸還流下 Et_3N 1.84 g (18.2 mmol) の CH_2Cl_2 40 ml 溶液を 2 h を要して滴下、更に 1 h 煮沸還流。反応混合物を減圧乾固、残渣を AcOEt に溶かし、水洗後 AcOEt を減圧留去、得られた赤色ゴム状残渣 (3.40 g) に CH_2Cl_2 10 ml と AcOH 1.7 ml を加え、室温で 2 h 攪拌し、減圧乾固、残渣を AcOEt に溶かし、dil. NaHCO_3 ついで水で洗い、乾燥 (Na_2SO_4) 後減圧乾固しゴム状残渣 2.92 g を得た。これにベンゼンを加えてよくかきまぜ、不溶の黄色結晶 (0.14 g) をろ別、ろ液を減圧乾固、残渣 (2.69 g) をカラムクロマトグラフィーに付した。すなわちシリカゲル 300 g のカラムを用いベンゼンと AcOEt の混液 (2:1 v/v) で展開、溶出し、Fr. 1, Fr. 2 (0.07 g), Fr. 3 (0.12 g) および Fr. 4 (0.83 g) を得た。Fr. 1, Fr. 2 および Fr. 3 は IR で β -lactam の吸収なし。Fr. 4 をさらに、シリカゲル 100 g のカラムを用いベンゼンと AcOEt の混液 (1:1 v/v) で展開、溶出しゴム状物質 (シリカゲル-TLC で one spot) の *p*-methoxybenzyl 4-ethoxycarbonyl-3-methyl-9-oxo-8 β -phenylacetamido-6-thia-1,4-diazatricyclo [5.2.0.0^{3,5}]-nonane-2 α -carboxylate (5) 0.59 g (26.9%) を得た。Anal. Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 59.14; H, 5.51; N, 7.66. Found: C, 59.21; H, 5.67; N, 7.56. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 227, 273, 280. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3395 (NH), 1780 (β -lactam), 1745 (CO_2R), 1670 (CONH, NCOO). PMR (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.28 (3H, s, C_3-CH_3), 3.61 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{CONH}-$), 3.76 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.13 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.56, 5.03²⁹⁾ (each 1H, s, C_2-H or C_5-H), 5.06 (2H, s, $-\text{COOCH}_2-$), 5.06²⁹⁾ (1H, d, $J=4$, C_7-H), 5.48 (1H, dd, $J=4$, $J=10$, C_8-H), 6.33 (1H, d, $J=10$, $-\text{CONH}-$), 6.82, 7.20 (each 2H, d, $J=9$, arom. H), 7.25 (5H, s, arom. H). MS m/e : 539 (M^+), 381, 365, 245, 175, 138, 122, 121, 118, 109, 91.

ろ別したベンゼンに不溶の黄色結晶 0.14 g を MeOH で洗って得た結晶 0.11 g (5.1%) をアセトンより再結晶、mp 153.5—154.5°C の無色結晶の *p*-methoxybenzyl 7 β -phenylacetamido-2-ethoxycarbonylamino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate (4)³⁰⁾ を得た。Anal. Calcd $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$: C, 60.10; H, 5.42; N, 7.79. Found: C, 60.13; H, 5.55; N, 7.97. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm: 227, 273. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3270 (NH), 1775 (β -lactam), 1720 (CO_2R), 1695 (NHCOOEt), 1650 (CONH). PMR (CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.08 (3H, s, C_3-CH_3), 3.55 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.79 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.21 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5.14 (2H, s, $-\text{COOCH}_2-$), 5.21 (1H, d, $J=4$, C_6-H), 5.64 [1H, m, (ddd-like), C_7-H], 5.74 (2H, br s-like C_2-H and $-\text{NHCO}_2\text{Et}$), 6.83, 7.30 (each 2H, d, $J=9$, arom. H), 6.87 (1H, d, $J=8$, $-\text{CONH}-$), 7.23 (5H, s, arom. H). CMR (CDCl_3) δ : 14.6 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 16.8 (C_3-CH_3), 43.3 ($\text{PhCH}_2\text{CONH}-$), 53.1 (C_2), 55.2 ($-\text{OCH}_3$), 58.8, 59.3 (C_6 or C_7), 61.9 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 68.0 ($-\text{COOCH}_2-$), 114.0, 126.8, 127.4, 128.9, 129.3, 130.5, 134.6, 160 (each arom. C), 123.6 (C_4), 134.0 (C_3), 155.7 ($-\text{NHCOOEt}$), 162.3 (C_8), 164.6 ($-\text{COOCH}_2-$), 171.1 ($\text{PhCH}_2\text{CO}-$). MS m/e : 521, 401, 202, 175, 121, 91.

5 の CF_3COOH 分解: Lactone 体 (7 or 7') の生成 5 222 mg (0.405 mmol) を CF_3COOH 6 ml 中氷冷下 20 min 攪拌、 CF_3COOH を減圧留去、残渣を AcOEt に溶かし石油エーテルを加えて析出する不溶分をろ別、ろ液より溶媒を減圧留去、残渣 (105 mg) をエーテル-石油エーテルで再結晶し粉末状物質 (80°C 付近より融けはじめ以後明確な融点を示さず) の 3,10-dioxo-6-ethoxycarbonylamino-5-methyl-9 β -phenylacetamido-4-oxa-7-thia-1-azatricyclo[6.2.0.1^{2,5}]decane (7) or 3,9-dioxo-10-ethoxycarbonylamino-10-methyl-8 β -phenylacetamido-4-oxa-6-thia-1-azatricyclo[5.2.0.1^{2,5}]decane (7') 36 mg (20.8%) を得た。Anal. Calcd $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C, 53.26; H, 5.18; N, 9.81. Found: C, 53.28; H, 5.17; N, 9.54. (7 と仮定して帰属) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1810 (β -lactone), 1780 (β -lactam), 1720 (NHCOOEt), 1660 (CONH). PMR (CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.55 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 3.61 (2H, s, $\text{PhCH}_2\text{CONH}-$), 4.10 (2H, q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.47, 5.70 (each 1H, s, C_2-H or C_6-H), 5.05 (1H, d, $J=4$, C_8-H), 5.47 (1H, dd, $J=4$, $J=8$, C_9-H), 5.57 (1H, s, $-\text{NHCOOEt}$), 6.80 (1H, br, $\text{PhCH}_2\text{CO}-\text{NH}-$), 7.27 (5H, s, arom. H). MS m/e : 419 (M^+), 374, 245, 227, 199, 175, 160, 156, 127, 118, 102, 99, 91.

5 の加水分解によるカルボン酸ナトリウム塩 (6)³⁰⁾ の生成 5 68.4 mg (0.125 mmol), pyridine 4 ml, 水 2 ml および 0.1 N NaOH 1.25 ml を混合し、氷冷下 1 h 攪拌し、室温で減圧乾固、残渣に AcOEt と水を加えてふりまぜ、水溶液より水を減圧留去し黄色固体 36.2 mg (64.3%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760 (β -lactam), 1660 (CONH, NCOO), 1610 (COO^-).

5 の加水分解および HCl 処理による 7 or 7' の生成 5 243.8 mg (0.444 mmol), pyridine 10 ml, 水 6 ml および 0.1 N NaOH 4.44 ml の混液を氷冷下 4.5 h 攪拌し室温で減圧乾固。残渣に水および AcOEt を加えふりまぜ、水溶液に 0.1 N HCl 4.44 ml を加か pH 2.7 とし、 AcOEt で抽出。抽出液を減圧乾固、油状の残渣 (65.0 mg) を EtOH 20 ml に溶かし、水 10 ml を加え、0.1 N NaOH 0.82 ml を加えると pH 8.1 となった。³¹⁾ 室温で

EtOH を減圧留去し水溶液となし, AcOEt で抽出, 抽出液を減圧乾固, ゴム状の残渣を AcOEt-石油エーテルで再結晶し粉末状物質 27.2 mg (14.3%) を得た. これの IR および PMR は 7 or 7' のそれと一致した.

謝辞 本研究に関し, 御助言と御鞭達を賜りました九州大学薬学部 浜名政和教授に, 本論文に関し御校閲を賜りました東京理科大学薬学部 梅澤文輔教授に, 本研究に関し御助言と御協力を賜りました日研化学株式会社常務取締役 横井初夫氏, 取締役大宮研究所所長 畠山務博士, 元常務取締役 富岡龍雄博士ならびに実験に際し種々御協力を頂きました当研究所有機合成研究室の諸氏に深く感謝の意を表します.

引用文献および注

- 1) R.D. Cooper, P.V. Demarco, C.F. Murphy, L.A. Spangle, *J. Chem. Soc. (C)*, **1970**, 340.
- 2) D.O. Spry, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3717.
- 3) A. Balsamo, P. Crotti, B. Macchia, F. Macchia, G. Mannini, E. Drad, A. Forgione, *J. Org. Chem.*, **41**, 2150 (1976).
- 4) W.A. Slusarchyk, H.E. Applegate, C.M. Cimarusti, J.E. Dolfini, P. Funke, M. Puar, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1886 (1978).
- 5) G.I. Wright, C.W. Ashbrook, C.W. Goodson, T. G.V. Kaiser, E.M. Van Heyningen, *J. Med. Chem.*, **14**, 420 (1971).
- 6) D.O. Spry, U.S. Patent, 3843640 (1974).
- 7) 小澤健志, 原 健, 石本祐男, 日特開昭 51-80890.
- 8) 小澤健志, 原 健, 石本祐男, 日特開昭 51-88987.
- 9) G.V. Kaiser, G.W. Ashbrook, T. Goodson, I.G. Wright, E.M. Van Heyningen, *J. Med. Chem.*, **14**, 426 (1971).
- 10) 小篠輝章, 村上増雄, 伊坂一郎, 日特開昭 49-48690.
- 11) A. Yoshida, S. Oida, E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2507 (1975).
- 12) D.O. Spry, *J. Org. Chem.*, **40**, 2411 (1975).
- 13) R. Scartazzini, H. Pefer, H. Bickel, K. Heusler, R.B. Woodward, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 408 (1972).
- 14) 紙谷 孝, 寺地 務, 橋本真志, 中田 修, 奥 照夫, 日特開昭 50-36485; *idem, ibid.*, 昭 49-116089.
- 15) R.B. Morin, B.G. Jackson, R.A. Mueller, E.R. Lavagnino, W.B. Scanlon, S.L. Andrew, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1401 (1969).
- 16) E. Van Heyningen, L.K. Ahern, *J. Med. Chem.*, **11**, 933 (1968).
- 17) B.M. Bain, E.P. Tilely, Ger. Offen, 2043155 (1971).
- 18) J.A. Webber, E.M. Van Heyningen, R.T. Vasileff, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5674 (1969).
- 19) M.M. Campbell, A. Henderson, S.T. Ray, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1979**, 1659.
- 20) E.H. Flynn, (ed.), "Cephalosporins and Penicillins," Academic Press, New York and London, 1973, pp. 347-348.
- 21) D.O. Spry, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 164.
- 22) W. Lwowski, T.J. Maricich, T.W. Mattingly, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1200 (1963).
- 23) W. Lwowski, T.J. Maricich, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3630 (1965).
- 24) 次の文献中の sulfide 系 cephem (45 化合物) の C_8-CH_3 の signal をまとめたもの (1つの例外¹¹⁾あり);
a) Ref^{1,3,4,5,11,15,17,19}; b) N.V. Ellerton, W.F. Paradise, P.E. Sandford, Ger. Offen, 2011376 (1970);
c) K. Ninomiya, T. Shioiri, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 2711 (1976); d) R.R. Chauvette, P.A. Pennington, C.W. Ryan, R.D.G. Cooper, F.L. José, I.G. Wright, E.M. Van Heyningen, G.W. Huffman, *J. Org. Chem.*, **36**, 1259 (1971); e) D.H. Bremner, M.M. Campbell, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1977**, 2298; f) 小野章二, 田中 務, 杉 正孝, 吉田恒正, 伊藤述弘, 松原貞和, 石本祐男, 日特開昭 52-31091; g) 石丸寿和, 日特開昭 51-19787.
- 25) 通常 β -lactam の IR の吸収位置は $1885-1820\text{ cm}^{-1(a)}$ であり, 7' 構造の特徴である二環系有橋飽和 γ -lactone の代表化合物の IR の吸収位置は $1755-1778\text{ cm}^{-1(b-f)}$ である. ただし γ -lactone で 1813 cm^{-1} の例外²⁾も報告されている. a) C.J. Pouchert (ed.), "The Aldrich Library of Infrared Spectra, Ed. II," Aldrich Chem. Co. Inc. Wisconsin, 1975; b) 白井秀明, 八代 有, 桑山知成, 薬誌, **93**, 1371 (1973);

- c) 沼田 敦, 大野孝正, 入江 寛, 上尾庄次郎, 薬誌, **88**, 1151 (1969); d) 納谷洋子, 小竹無二雄, 日化, **91**, 275 (1970); e) A. Mondon, G. Aumann, *Chem. Ber.*, **105**, 1459 (1972); f) A. de Groot, J.A. Boerma, J. de Valk, H. Wynberg, *J. Org. Chem.*, **33**, 4025 (1968); g) T. Tsushima, H. Tanida, *J. Org. Chem.*, **45**, 3205 (1980).
- 26) V.I. Markov, S.I. Burmistrov, *Zh. Obshch. Khim.*, **35**, 153 (1965).
- 27) 融点は未補正. 旋光度は DIP-180 (日本分光), 元素分析は Perkin Elmer-240 型, UV スペクトルは Spectrophotometer Model 200-20 (日立), IR スペクトルは IRA-1 型 (日本分光), PMR スペクトルは PMX-60 型 (日本電子), CMR スペクトルは FX-60 型 (日本電子) および Mass スペクトルは JMS-O1SG 型 (日本電子) を用い測定した. 化学シフトは tetramethylsilane よりの δ 値 (ppm) で示し, J 値はヘルツ (Hz) で示した (略記 s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, br=broad, sh=shoulder).
- 28) Z. Arnold, M. Kornilov, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **29**, 645 (1964).
- 29) $-\text{COOCH}_2-$ の s と重っているが記載のごとく多重度を推定した.
- 30) **4** および **6** の S.A. 209 P, S.A. 193 (penicillin resistant), B.S. PCI 219, E.C. NIHJ に対する抗菌活性は微弱であった.
- 31) カルボン酸として 0.1 N NaOH の計算容は 1.50 ml である.