

## β-内酰胺族抗菌素的研究\*

### III. 7-脒硫乙酰胺基头孢菌素酸亚砷衍生物的立体定向合成

苏盛惠 屠健德 王文梅 徐光漪

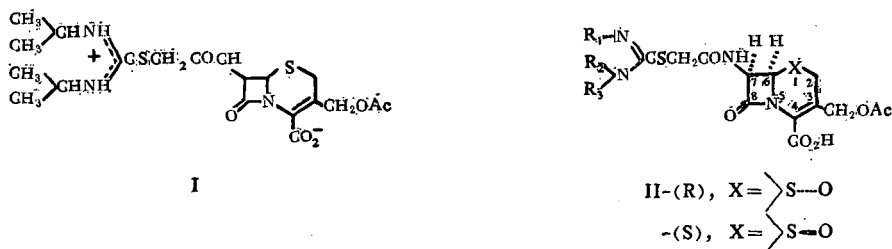
(上海医药工业研究院)

**提要** 为寻找更有效的新头孢菌素衍生物,本文报道了具脒硫基侧链的头孢菌素酸(R)和(S)型亚砷的立体定向合成。(S)-型亚砷衍生物 II-(S)系将化合物 V 直接用过酸氧化,再与各种取代硫脲缩合而得。若将 7-ACA 转化为 Schiff 碱再行氧化则可立体定向地合成(R)-型亚砷 VII,继而水解,酰化得 IX。最后与各种取代硫脲缩合可得(R)-亚砷衍生物 II-(R)。所得各中间体及产物的立体化学均经 <sup>1</sup>H 核磁共振予以证实。

**关键词** β-内酰胺抗菌素; 头孢菌素; 头孢烯氧化物; 头孢菌素类立体定向氧化

硫脒头孢菌素 I 系一临床有效的广谱抗菌素。它对革兰氏阳性菌,特别是耐药金黄色葡萄球菌和肠球菌作用尤为明显<sup>(2)</sup>,但对革兰氏阴性菌的活性却不够理想。De Koning 等曾报道头孢菌素衍生物氧化为(R)-型亚砷后,它对革兰氏阴性菌的抗菌作用要比原先的硫化物强<sup>(3)</sup>。Gottstein 又报道了半合成青霉素海他西林的(R)-型亚砷比其(S)-型亚砷具有更强的抗菌活性<sup>(4)</sup>。为此,我们以立体定向的方法<sup>(3)</sup>设计和合成了若干含脒硫基侧链的头孢菌素(R)-型亚砷 II-(R),以寻找在抗革兰氏阴性菌方面更有效的新头孢菌素。为了探讨亚砷的立体化学特点以及构型与抗菌作用的关系,我们同时合成了相应的(S)-型亚砷衍生物 II-(S)。

II-(R)、II-(S)衍生物均可从 7-氨基头孢菌素酸(III,简称 7-ACA)为起始原料进行合成。由于 7-ACA 的 C<sub>7</sub>-氨基与四氢噻嗪环上的硫均在 β-内酰胺环的同一侧,故无论直接



用过氧乙酸氧化成 IV 或先以溴乙酰溴酰化为 V 再行过酸氧化成 VI,此二亚砷的构型都是(S)-型的。从表 1 所列中间体 V, VI 的 <sup>1</sup>H 核磁共振数据可知: VI 中 C<sub>6</sub>-H 因受亚砷基去屏蔽磁各向异性效应影响,其化学位移较之 V 向高磁场移动 0.17 ppm。同时,此化合物亚砷基的氧原子可与 C<sub>7</sub>-位酰胺基上的氢形成稳定的分子内氢键以致减弱了酰胺与溶剂(DMSO-d<sub>6</sub>)之间的氢键,故 VI 酰胺上质子的化学位移较之 V 向高磁场移动 0.67 ppm;同样由于分子内氢键的生成,使 C<sub>7</sub>-位酰胺键邻近的-CH<sub>2</sub>-的质子成为不等价的 AB 型。上述结果均为中间体

本文于 1981 年 5 月 26 日收到。

\* 前报见文献(1)

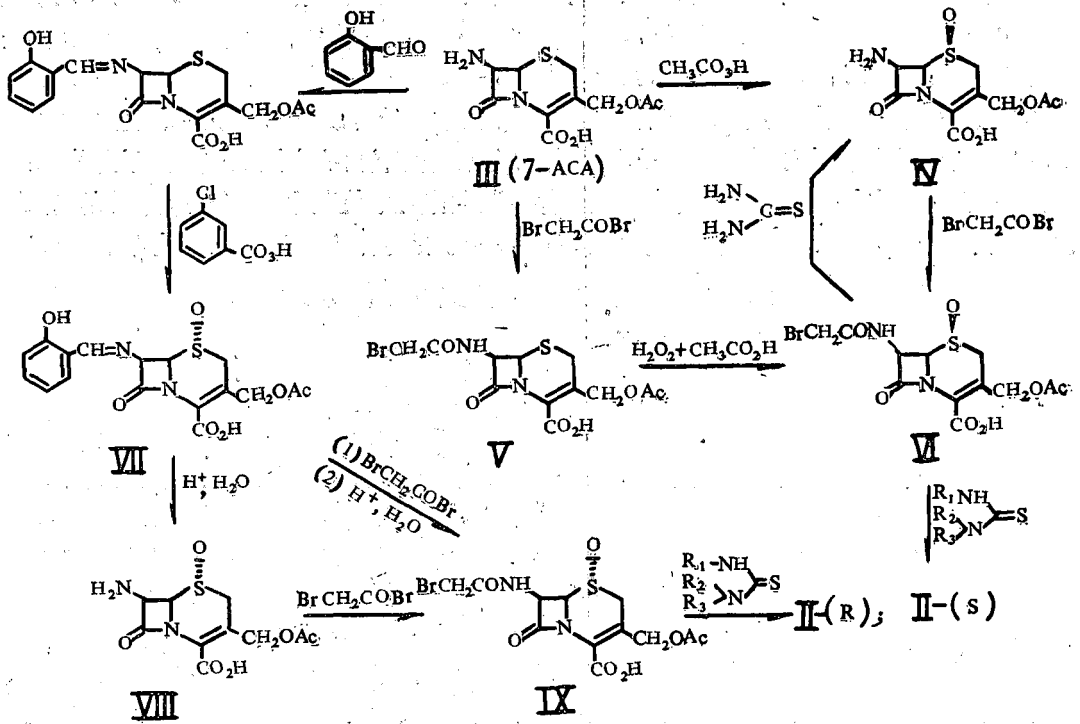


表 1 关键中间体V、VI、IX的理化常数及分析结果\*

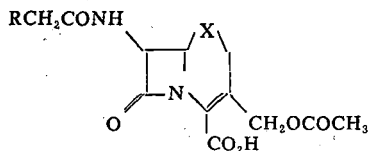
化合物	熔点 $^{\circ}\text{C}$	红外光谱 $\nu_{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$^1\text{H}$ 核磁共振谱 $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$ (ppm)					分子式	元素分析		
			$\text{C}_7\text{-H}$	$\text{C}_6\text{-H}$	$\text{C}_5\text{-CH}_2\text{-}$	$\text{C}_2\text{-H}$	$\text{-CONH-}$		$\text{BrCH}_2\text{CO-}$	计算值 (%)	实验值 (%)
V	172~ 174 (分解)	1770, 1743, 1705, 1660	5.75 q, 1H $J_1=5\text{Hz}$ $J_2=7\text{Hz}$	5.17 d, 1H $J=5\text{Hz}$	5.05 4.76 5.05 4.76 q, 2H AB, $J=12\text{Hz}$	3.69 3.58 3.69 3.58 q, 2H AB, $J=18\text{Hz}$	9.40 d, 1H $J=7\text{Hz}$	4.00 s, 2H	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{SBr}$	C, 36.75 H, 3.31 N, 20.39	C, 37.54 H, 3.10 N, 20.43
VI	144~ 146 (分解)	1760, 1715, 1675, 1642, 1025	5.90 q, 1H $J_1=5\text{Hz}$ $J_2=7\text{Hz}$	5.00 d, 1H $J=5\text{Hz}$	5.27 4.69 5.27 4.69 q, 2H AB, $J=12\text{Hz}$	3.96 3.68 3.96 3.68 q, 2H AB, $J=18\text{Hz}$	8.73 d, 1H $J=7\text{Hz}$	4.24 4.16 4.24 4.16 q, 2H AB, $J=12\text{Hz}$	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7\text{SBr}$	C, 35.21 H, 3.18 N, 6.85 Br, 19.56 S, 7.82	C, 34.82 H, 3.51 N, 6.58 Br, 19.56 S, 7.70
IX	158~ 160 (分解)	1770, 1700, 1678, 1650, 1000	6.00 q, 1H $J_1=5\text{Hz}$ $J_2=7\text{Hz}$	5.40 d, 1H $J=5\text{Hz}$	5.06 4.66 5.06 4.66 q, 2H AB, $J=12\text{Hz}$	4.39 3.91 4.39 3.91 q, 2H AB, $J=17\text{Hz}$	9.10 d, 1H $J=7\text{Hz}$	4.05 s, 2H	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7\text{SBr}$	C, 35.21 H, 3.18 N, 6.85	C, 35.69 H, 3.25 N, 6.51

\* V为已知化合物<sup>(1)</sup>, 其他未见文献报道

VI的亚砷基具有(S)-构型提供了依据。此外,将IV溴乙酰化可生成VI,而将VI以硫脲处理又可生成IV。故可认为IV的亚砷基也是(S)-构型的。Cooper等曾指出,具有仲酰胺侧链的青霉素衍生物,用过氧化氢时系先与过酸形成氢键,然后按试剂接近控制的方式进行氧化,所得

的亚砷全是(S)-型<sup>(5)</sup>。据此可认为对化合物 III、V 以过氧乙酸氧化生成的 IV 与 VI 为(S)-构型是合理的。鉴于 VI 的亚砷基可与 C<sub>7</sub> 位酰胺上质子形成分子内氢键, 如欲合成 (R)-型亚砷, 则必须克服形成分子内氢键的条件。现将 7-ACA 先与水杨醛处理得-Schiff 碱, 使 C<sub>7</sub> 位氮上的氢全被取代, 然后进行氧化, 这便可立体定向地合成 Schiff 碱(R)-型亚砷 VII。VII 的热力学稳定性是由于消除了分子内氢键的形成条件, 氧化的成键轨道取向于立体障碍较小的  $\alpha$  面所致。这与青霉素衍生物在类似条件下以立体化学控制生成(R)-型亚砷的结果一致<sup>(6)</sup> VII 的酸水解, 得 7-ACA(R)-型亚砷 VIII, 继而酰化可得 7-溴乙酰氨基头孢菌素酸(R)-

表 2 7-(N,N'-取代脒硫乙酰胺基)头孢菌素酸亚砷衍生物



代号	R	X	熔点* °C	代号	R	X	熔点* °C
II-(S) <sub>1</sub>			144~8 (分解)	II-(R) <sub>1</sub>			102~5 (分解)
II-(S) <sub>2</sub>			102~8 (分解)	II-(R) <sub>2</sub>			128~30 (分解)
II-(S) <sub>3</sub>			95~100 (分解)	II-(R) <sub>3</sub>			104~8 (分解)
II-(S) <sub>4</sub>			119~21 (分解)	II-(R) <sub>4</sub>			92~5 (分解)
II-(S) <sub>5</sub>			137~9 (分解)	II-(R) <sub>5</sub>			132~7 (分解)
II-(S) <sub>6</sub>			160 (分解)	II-(R) <sub>6</sub>			164~8 (分解)
II-(S) <sub>7</sub>			72~4 (分解)	II-(R) <sub>7</sub>			134~8 (分解)
II-(S) <sub>8</sub>			140~6 (分解)				

\* 各化合物均有满意的红外光谱, <sup>1</sup>H核磁共振谱及薄层层析结果。

亚砒 IX。与 V 相比,表 1 所列 IX 的 C<sub>6</sub>-H 的化学位移因受亚砒基去屏蔽磁各向异性效应影响而向低场移位 0.23 ppm; 且 C<sub>7</sub> 位酰胺上质子由于仅可形成分子间氢键或溶剂化氢键, 致使其化学位移比 VI 向低场移动 0.37 ppm, 同时酰胺邻近的 -CH<sub>2</sub>- 仍为等价。这都可证实 IX 是 (R)-构型亚砒。此外, 若以化合物 VII 直接酰化、水解也同样可得 IX。将关键中间体 VI、IX 分别用各种不同取代的硫脲衍生物按前报的通法<sup>(1)</sup> 进行亲核取代, 便可顺利地合成一系列新的 II-(R)、II-(S) 的衍生物 (表 2)。所合成的 15 个 R 型及 S-型亚砒衍生物均进行了体外微生物试验工作, 表明它们对革兰氏阳性菌均具有一定程度的抗菌作用, 其中 R-型亚砒衍生物较相应的 S-型亚砒衍生物的抗菌作用更好<sup>(6)</sup>, 但它们对革兰氏阴性菌的作用却都不理想。

## 实 验 部 分

文中所列熔点均未校正。<sup>1</sup>H 核磁共振谱系用 Perkin-Elmer R-32 型 90 兆周仪器测定。红外光谱系用 Unicam SP-200 型仪器测定。薄层层析采用 EM 的硅胶 HF-254 制板, 展开剂主要为正丁醇-丙酮-乙醚-水 (14:4.5:4.5:5) 等。

### 7-氨基头孢菌素酸 (S)-亚砒 IV

将 2.7 g (0.01 M) 7-ACA III 及 1.9 g (0.01 M) 对-甲苯磺酸混悬于 5 ml 水中, 冷至 0°C, 滴加 4 g 20% 过氧乙酸, 15°C 以下搅拌一小时, 脱色过滤, 以 5% NaHCO<sub>3</sub> 溶液调节 pH 2~2.5, 析出微黄色结晶 1.4 g, 产率 48.6%。熔点 ~260°C (分解)。红外光谱  $\nu_{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>): 1775 ( $\beta$ -内酰胺), 1720 (-OAc), 1620 (-COO<sup>-</sup>), 1025, 1042 ( $\text{S} \rightarrow \text{O}$ )。 <sup>1</sup>H 核磁共振谱  $\delta$ CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (ppm): 2.30 (s, 3 H, -OCOCH<sub>3</sub>), 4.47, 4.04 (q-AB, 2 H, C<sub>2</sub>-H), 5.21, 5.64 (q-AB, 2 H, C<sub>3</sub>-H), 5.43 (d, 1 H, C<sub>6</sub>-H), 5.74 (d, 1 H, C<sub>7</sub>-H)。

### 7-溴乙酰氨基头孢菌素酸 (S)-亚砒 VI

甲法 将 2g (0.005 M) V 混悬于 50 ml 二氯甲烷中, 冷却下加入 31% 过氧化氢溶液 0.72 ml (0.0065 M) 和 1.2 ml (2.4 g, 0.02 M) 冰醋酸于 25°C 搅拌 24 小时, 过滤, 滤饼用少量丙酮洗涤即得白色结晶 1.5 g, 产率 72%。以丙酮-乙醚重结晶可得纯品, 物理常数及分析结果见表 1。

乙法 将 0.57 g (0.002 M) IV 混悬于 5 ml 水中, 加 0.57 g 碳酸氢钠使溶解, 再加 5 ml 丙酮, 冷至 0°C, 将 0.26 ml (0.6 g, 0.003 M) 溴乙酰溴迅速加入, 室温搅拌 1 小时, 脱色过滤, 滤液用 6 N 盐酸调节 pH 至 1。以乙酸乙酯提取, 经水洗, MgSO<sub>4</sub> 干燥, 除去溶剂, 以丙酮石油醚结晶, 得白色结晶 0.2 g, 产率 25%。熔点 144°C (分解)。所得结晶 VI 的薄层层析及红外光谱与甲法所得的一致。

将上述两法所得的 VI 0.4 g (0.001 M) 混悬于 10 ml 水中, 加入 0.09 g 碳酸氢钠溶解, 再加 0.12 g 硫脲 (0.0015 M) 于室温搅拌 30 分钟, 冷却, 滤集白色结晶, 以水、丙酮洗涤得 0.25 g 白色结晶。熔点高于 250°C。经薄层层析及红外光谱证实为 IV, 产率 87%。

### 7-(邻-羟基苯甲叉亚胺基)头孢菌素酸

取 16.3 g (0.06 M) III 与 43.5 g (0.36 M) 水杨醛混合于 250 ml 甲醇中加热回流 30 分钟, 固体全部溶解, 脱色过滤, 滤液减压除去甲醇, 残物加石油醚析出结晶, 以石油醚洗涤数次, 得淡黄色结晶性粉末 14 g, 产率 62%。薄层层析示单一成分。红外光谱  $\nu_{\text{KBr}}$  (cm<sup>-1</sup>) 1760 ( $\beta$ -内酰胺), 1720 (-OAc), 1700 ( $\text{C}=\text{NH}$ ), 1615 (-COO<sup>-</sup>)。

### 7-(邻-羟基苯甲叉亚胺基)头孢菌素酸 (R)-亚砒 VII

将 3.76 g (0.01 M) 7-(邻-羟基苯甲叉亚胺基)头孢菌素酸溶解于 20 ml 四氢呋喃中, 冷

至 0°C 以下, 取 2.43 g (含量 85%, 0.012 M) 间-氯过氧苯甲酸的 5ml 四氢呋喃溶液慢慢滴入, 保持温度在 10°C 以下, 加完后在 10°C 以下搅拌 1 小时, 过滤, 滤液除去部分溶剂, 加入乙醚, 析出油状物, 以乙醚覆盖研磨成粉末状固体, 干燥得淡黄色固体 VII 2 g, 产率 51%。红外光谱  $\nu_{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1780 ( $\beta$ -内酰胺), 1725 (-OAc), 1710 ( $\text{C}=\text{NH}^+$ ), 1615 ( $-\text{COO}^-$ ), 1050, 1030 ( $\text{S}\rightarrow\text{O}$ )。 $^1\text{H}$ 核磁共振谱  $\delta_{\text{DMSO-d}_6}$  (ppm) 2.10 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ), 3.84, 4.32 (q-AB, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.75, 5.18 (q-AB, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.32 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.93 (d, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ ), 7.00~7.90 (m, 4H, 苯环上质子), 8.98 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ )。

#### 7-氨基头孢菌素酸(R)-亚砷 VIII

将 10g (0.026 M) VII 溶解于 30ml 4N 盐酸, 0°C 以下搅拌 1 小时, 以乙醚提取, 除去水杨醛。水层脱色过滤, 滤液于 0°C 搅拌下, 以 40% 氢氧化钠溶液调节 pH 到 2, 冷却滤集析出之固体, 水洗得微黄色结晶 3.8 g, 产率 50%。熔点 146~148°C (分解)。红外光谱  $\nu_{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1800 ( $\beta$ -内酰胺), 1732 (-OAc), 1615 ( $-\text{COO}^-$ ), 1060 ( $\text{S}\rightarrow\text{O}$ )。 $^1\text{H}$ 核磁共振谱  $\delta_{\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}}$  (ppm) 2.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ), 4.12, 4.74 (q-AB, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 5.18, 5.55 (q-AB, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.38 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.83 (d, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ )。

#### 7-溴乙酰胺基头孢菌素酸(R)-亚砷 IX

甲法 将 2 g (0.007 M) VIII 悬浮于 10ml 水中, 0°C 加入 2.3 g (0.028 M) 固体碳酸氢钠, 待全部溶解后再加 10 ml 丙酮, 于 -2°C 剧烈搅拌下将 0.91 ml (2.1 g, 0.01 M) 溴乙酰溴分次加入, 30 分钟后再加 1.2 g 固体碳酸氢钠和 0.6 ml 溴乙酰溴, 反应 30 分钟后以乙酸乙酯洗涤 4 次, 水层脱色过滤, 冷至 0°C 以 6 N 盐酸酸化到 pH=1, 以乙酸乙酯提取三次, 提取液以饱和食盐水洗涤,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 除去大部分溶剂, 以乙醚冲入析出 500 mg 白色结晶性粉末 IX, 产率 18%。物理常数及分析结果见表 1。

乙法 取 400 mg (0.01 M) VII 溶于 10 ml 水, 5 ml 丙酮及 250 mg (0.03 M) 碳酸氢钠的溶液中, 冷至 0°C, 在剧烈搅拌下将 0.13 ml (303 mg, 0.0015 M) 溴乙酰溴一次快速加入, 继续搅拌 1.5 小时后, 加少量 6 N 盐酸使成强酸性, 10 分钟后再以固体碳酸氢钠调 pH 至 8, 以乙酸乙酯提取 4 次, 弃去, 水层再以 6 N 盐酸酸化到 pH=1, 以乙酸乙酯抽提 3 次, 提取液水洗,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 除去大部分溶剂, 加入乙醚, 析出微黄色固体 100 mg, 产率 24%。经薄层层析及红外光谱证实, 此结晶与甲法所得的 IX 一致。

#### 7-(N, N'-取代脒硫乙酰胺基)头孢菌素酸(S)-亚砷 II-(S)

将 0.001 M VI 混悬于 5 ml 二氯甲烷中, 另将 0.14 ml (0.1 g, 0.001 M) 三乙胺加入, 使成澄清溶液。另取 0.001 M N, N'-取代硫脒衍生物溶于 5 ml 二氯甲烷 (必要时稍加二甲基甲酰胺溶解), 再加入到上述三乙胺盐溶液中, 于水浴上回流 0.5~1 小时, 加入 5ml 丙酮, 冷却, 滤集生成的结晶, 以二氯甲烷、丙酮洗涤, 即得表 2 所列的 II-(S)<sub>1</sub>~II-(S)<sub>8</sub>。衍生物的游离酸或内盐。产率 40~50%。

II-S<sub>4</sub> 的红外光谱  $\nu_{\text{KBr}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1770 ( $\beta$ -内酰胺), 1720 (-OAc), 1670 ( $-\text{CONH}-$ ), 1610 ( $-\text{CO}_2^-$ ), 1020 ( $\text{S}\rightarrow\text{O}$ )。 $^1\text{H}$ 核磁共振谱  $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$  (ppm) 2.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}-$ ), 1.90~2.30

(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.54, (t, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 4.07 (s, 2H,  $-\text{SCH}_2\text{CO}-$ ), 3.65, 3.93 (q-AB, 2H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ), 4.94, 5.08 (q-AB, 2H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ), 5.00 (d, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ), 5.95 (d, 1H,  $\text{C}_7\text{-H}$ )。

#### 7-(N, N'-取代脒硫乙酰胺基)头孢菌素酸(R)-亚砷 II-(R)

将 0.001 M IX 混悬于 10 ml 二氯甲烷中,加入 0.14 ml(0.1 g, 0.001 M)三乙胺,使固体溶解成澄清溶液。另取 0.001 M N,N'-取代硫脲衍生物加到上述溶液中(必要时先用少量二甲基甲酰胺溶解后再加入)。加热回流 30 分钟至 1 小时,冷却析出固体(若得油状物,则用二氯甲烷、丙酮使之固化),以二氯甲烷、丙酮洗涤,得表 2 所列的 II-(R)<sub>1</sub>~II-(R)<sub>7</sub> 衍生物的游离酸或内盐,产率 35~71%。

II-R<sub>1</sub> 的红外光谱  $\nu_{\text{KBr}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1780 ( $\beta$ -内酰胺), 1725 (-OAc), 1660 (-CONH-), 1605 (-CO<sub>2</sub><sup>-</sup>), 1035( $\text{S} \rightarrow \text{O}$ )。<sup>1</sup>H 核磁共振谱  $\delta_{\text{D}_2\text{O}}$ (ppm): 1.32(d, 12H,  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH-}$ ), 2.15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>CO-), 3.67, 4.37(q-AB, 2 H, C<sub>2</sub>-H), 4.12(s, 2 H, -CH<sub>2</sub>CO-), 4.78、5.00 (q-AB, 2 H, C<sub>3</sub>-H), 5.02(d, 1 H, C<sub>6</sub>-H), 5.72(d, 1 H, C<sub>7</sub>-H)。

致谢 红外光谱及元素分析由我院分析室及合成药室分析组协助测定,特此致谢。

### 参 考 文 献

1. 苏盛惠等:  $\beta$ -内酰胺族抗菌素的研究 II. 7-脒硫乙酰胺基头孢菌素衍生物的合成. 药学报 16:494, 1981
2. Tai Tze-ying, et al: Clinical and laboratory studies of a new cephalosporin derivative—cefathiamidine. *Chinese Med J* 92:26, 1979
3. De Koning J J, et al: *Recent Advances in the Chemistry of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*. Special Publication No. 28, Elks J ed, p 161, The Chemical Society, London, 1977
4. Gottstein W J, et al: Hetacillin (R)- and (S)-sulfoxides. Synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem* 21:240, 1978
5. Cooper R D G, et al: Chemical interconversion of the  $\beta$ -lactam Antibiotics. *Accounts Chem Res* 6:32, 1973
6. Wang Wen-mei, et al: Studies on new cephalosporins I. Structure-activity relationships among 7  $\beta$ -amino-dithioacetamidocephalosporanic acid derivatives. in press

## STUDIES ON $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS

### III. THE STEREOSPECIFIC SYNTHESIS OF 7-AMIDINOTHIOACETAMIDOCEPHALOSPORANIC ACID SULFOXIDE DERIVATIVES

SU Sheng-hui, TU Jian-de, WANG Wen-mei and XU Guang-yi

*(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industrial Research)*

#### ABSTRACT

In order to find more active new cephalosporins a series of R- and S-sulfoxides of 7-(N, N'-substituted amidinothioacetamido) cephalosporanic acid was synthesized stereospecifically. The S-form sulfoxides II-S were prepared by oxidation of intermediate V with hydrogen peroxide and acetic acid and then condensation with a variety of substituted thiourea. The R-form sulfoxides II-R were prepared by several steps. After conversion of 7-ACA III into corresponding Schiff's base the R-form sulfoxide of the Schiff's base was formed by oxidation. The intermediate IX was obtained by hydrolysis and acylation. The desired derivatives II-R could be prepared by condensation conveniently with N, N'-substituted thiourea.

The stereochemistry of new cephalosporanic acid derivatives and intermediates has been identified by means of  $^1\text{H}$  NMR.

**Key words**  $\beta$ -Lactam antibiotics; Cephalosporin; Cephemoxide; Stereospecific oxidation of cephalosporins.