

Immonium-Ions [(1), R² = Neopentyl] im S_N2-Alkylierungsschritt – eine nach Schema 1 ablaufende Veresterung von Carbonsäuren mit solchen Alkoholen vermitteln kann, deren Alkoxy-immonium-Ionen (1) rasch alkylieren. Wir haben diese Möglichkeit an einigen Aminosäure-Derivaten für p-Dodecyl-benzylalkohol (3) und p-Methoxy-benzylalkohol (4) geprüft; die Resultate sind in Tabelle 1 mitgeteilt.

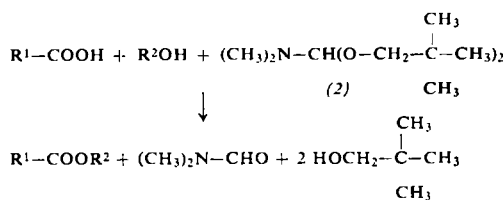


Tabelle 1. Veresterung von Carbonsäuren mit 1,1-Äquivalenten (3) oder (4) durch 1,3 Äquivalente (2) bei Raumtemperatur.

| R ¹ ---COOH [Mol/l] | | R ² OH | Lösungsmittel | Zeit [h] | R ¹ ---COOR ² | | |
|------------------------------------|------|-------------------|---------------------------------|----------|-------------------------------------|--|---------------|
| | | | | | Fp [°C] | [α] _D [°] | Ausb. [a] [%] |
| N-DOBC-Phe [b] | 0,16 | (3) | CH ₂ Cl ₂ | 46 | 91 | +4,2 (CHCl ₃) | 90 |
| N-DOBC-Ala | 0,15 | (3) | CH ₂ Cl ₂ | 43 | 70 | −1 (CHCl ₃) | 83 |
| N-DOBC-Gly | 0,15 | (3) | CH ₂ Cl ₂ | 47 | 76 | | 86 |
| N-DOBC-Gly-Gly | 0,15 | (3) | CH ₂ Cl ₂ | 144 | 118 | | 72 |
| N-DOBC-Gly-Gly-Gly | 0,10 | (3) | Benzol | [c] | 160 | | 75 |
| N-DOBC-Phe-Ala | 0,22 | (3) | CH ₂ Cl ₂ | 53 | 108 | +3,0 (CHCl ₃) | 78 |
| N-DOBC-Phe | 0,12 | (4) | CH ₂ Cl ₂ | 41 | 61 | −7,6 (C ₂ H ₅ OH) | 80 |
| N-DOBC-Val | 0,24 | (4) | CH ₂ Cl ₂ | 47 | 42 | −14,3 (C ₂ H ₅ OH) | 73 |
| N-DOBC-Gly | 0,24 | (4) | CH ₂ Cl ₂ | 47 | 69 | | 75 |
| N-Z-Gly [b] | 0,26 | (4) | CHCl ₃ | 47 | 61 | | 74 |
| H ₂ C ₆ COOH | 0,19 | — | CH ₂ Cl ₂ | 46 | | | 96 [d] |

[a] Kristallisiertes, dünn-schicht-chromatographisch einheitliches Material.

[b] DOBC = CH₃---(CH₂)₉---O---C₆H₄---CH₂---O---CO---Z = C₆H₅---CH₂---O---CO---.

[c] Wegen Schwerlöslichkeit 48 h bei 80 °C und anschließend 72 h bei Raumtemperatur behandelt.

[d] Unveränderte Benzoesäure.

Das Verfahren hat gegenüber der Verwendung der von (3) oder (4) abgeleiteten DMF-acetale den Vorteil, praktisch nur ein Äquivalent des Alkohols zu benötigen und im optimalen Fall nur flüchtige Nebenprodukte zu liefern.

Eingegangen am 21. Oktober 1963 [Z 606]

[1] H. Brechbühler, H. Büchi, E. Hatz, J. Schreiber u. A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 75, 296 (1963).

[2] H. Brechbühler, Dissertation, ETH Zürich (1963).

[3] H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 75, 297 (1963).

[4] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön u. G. Stopp, *Liebigs Ann. Chem.* 641, 1 (1961).

[5] Vgl. F. Cramer u. H.-J. Baldauf, *Chem. Ber.* 92, 370 (1959).

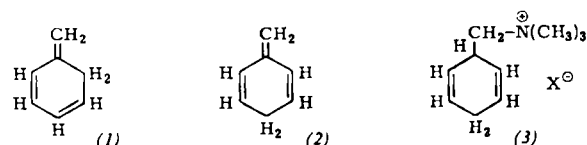
1-Methylen-cyclohexadien-(2.5)

Von Prof. Dr. H. Plieninger und Dipl.-Chem. W. Maier-Borst

Organisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg

Die Existenz der beiden Toluol-Isomeren (1) und (2) schien lange äußerst unwahrscheinlich [1]. Kürzlich wurde jedoch 5-Methylen-cyclohexadien-(1.3) (1) von W. J. Bailey und R. A. Baylouny [2] als eine Verbindung erkannt, die bei tiefer Temperatur und in verd. Lösung durchaus beständig ist.

Wir haben jetzt das 1-Methylen-cyclohexadien-(2.5) (2) aus 1.4-Dihydrobenzoesäure über das Säurechlorid, Dimethylamid, Reduktion zu N-Dimethyl-1.4-dihydrobenzylamin und Methylierung zum quartären Salz (3) darstellen können.



Letzteres wird mit gepulvertem KOH erhitzt, und die entstandenen Dämpfe in gekühlten Äther geleitet.

Man erhält eine Lösung mit UV-Absorption bei 242 mμ mit Schulter bei 247 mμ, log ε 4,4 (Berechnung der Konzentration durch Umlagerung in Toluol); außerdem entsteht Toluol. Mit Spuren von Mineralsäure verschwindet die Absorption bei 242 mμ, wobei sich die Toluol-Menge erhöht. (2) ließ sich durch präparative Gaschromatographie soweit anreichern, daß ein NMR-Spektrum aufgenommen werden

konnte. Man erkennt das geforderte Protonenverhältnis von 4:2:2. Die vier vinylichen Protonen am Ring geben Signale zwischen 3,7 und 4,5 τ, die Exomethylen-Gruppe bei 5,35 τ und die Protonen am gesättigten Kohlenstoffatom bei 7,06 τ. Eine Verwechslung mit (1) ist ausgeschlossen, da dieses ein Absorptionsmaximum bei 303 mμ aufweist.

Eingegangen am 21. Oktober 1963 [Z 607]

[1] E. C. Horning, *Chem. Rev.* 33, 89 (1943).

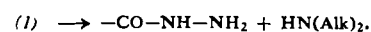
[2] W. J. Bailey u. R. A. Baylouny, *J. org. Chemistry* 27, 3476 (1962).

Verhalten von Säureamiden gegen Natriumhydrazid

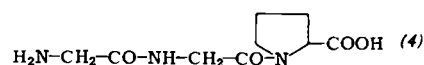
Von Doz. Dr. Th. Kauffmann und Dipl.-Ing. J. Sobel

Institut für Organische Chemie der TH Darmstadt

Wie Versuche mit N-Caproyl-piperidin, N-Benzoyl-piperidin [1], N-Benzyl-pyrrolidon-(2), Glycyl-L-prolin und Glycyl-L-4-hydroxyprolin zeigen, werden N,N-dialkylierte Säureamide [Gruppe -CO-N(Alk)₂ (1)] durch 1 stdg. Einwirkung von Natriumhydrazid in hydrazinhaltigem Äther bei ≈0 °C und anschließende Hydrolyse mit Wasser praktisch quantitativ gespalten [2].



Amide (z. B. Pyrrolidon-(2), Diglycyl-glycin bzw. Capronsäureamid, Asparagin) mit den Gruppen -CO-NH-Alk (2) und -CO-NH₂ (3), die mesomere Anionen bilden können, sind unter diesen Bedingungen beständig. – Die Erwartung, daß sich dementsprechend Amide, die neben (1) die Gruppe (2) oder (3) enthalten, mit Natriumhydrazid selektiv an (1)



spalten lassen, wurde für die Kombination (1) + (2) bewiesen: Bei $\frac{3}{4}$ stdg. Umsetzung mit Natriumhydrazid in hydrazinhaltigem Äther bei 0 °C und anschließender Wasserzugabe ging Diglycyl-L-prolin (4) praktisch ganz in Diglycylhydrazid und Prolin [3] über; Glycinhydrazid entstand nur in Spuren.

Versuche zur selektiven Spaltung von Proteinen an den Aminosäuren Prolin und 4-Hydroxy-prolin erscheinen aussichtsreich, da im wasserfreien Hydrazin [4] ein für Natriumhydrazid und Proteine gleichermaßen geeignetes Lösungsmittel zur Verfügung steht und die natürlichen Aminosäuren

– mit Ausnahme der S-haltigen – bei 0 °C gegen Natriumhydrazid beständig sind.

Eingegangen am 24. Oktober 1963 [Z 605]

[1] Neben Benzoyl-hydrazin entsteht auch symm. Dibenzoyl-hydrazin.

[2] Analoge Spaltungsversuche mit Natriumamid in Äther bei 0 °C bzw. 35 °C waren erfolglos.

[3] Ob dabei Racemisierung des L-Prolins eintritt, ist noch ungeklärt.

[4] Wasserfreies Hydrazin spaltet Peptid-Bindungen bei 0 °C äußerst langsam.

VERSAMMLUNGSBERICHTE

III. Internationaler Kongreß für Chemotherapie

Vom 22. bis 27. Juli fand in Stuttgart der III. Internationale Kongreß für Chemotherapie, verbunden mit der ersten Generalversammlung der „Internationalen Gesellschaft für Chemotherapie“ statt. Der Kongreß brachte mit über 1000 Wissenschaftlern aus 43 Ländern und 376 Vorträgen einen großen Zuwachs für die erst vor wenigen Jahren gegründete Gesellschaft. Die früheren Tagungen fanden 1959 in Genf mit rund 400 Teilnehmern und 18 Vorträgen sowie 1961 in Neapel mit 600 Teilnehmern und 186 Vorträgen statt.

Die Themen des Kongresses befaßten sich vor allem mit der Chemotherapie bakterieller Infektionen (einschließlich Tuberkulose), der Chemotherapie der Viruserkrankungen und der Chemotherapie von Neoplasmen. Daneben standen die Chemoprophylaxe und Chemotherapie von Strahlenschäden, die Chemotherapie der Tropenkrankheiten und die Chemotherapie von Autoimmunkrankheiten auf dem Programm. Außerdem wurden in geringerem Umfang die Chemotherapie der Mykosen und der Hämochromatosen und u.a. auch die Zusammenhänge zwischen Chemotherapie und Embryopathien behandelt. Außerhalb des eigentlichen Programms standen Fragen der Kontrolle der Chemotherapeutica und besonders des internationalen Informationsaustausches über Antibiotica.

Während in einem großen Teil der Vorträge die Fragen der praktischen Anwendung der Chemotherapeutica, ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen, ihrer Dosierungen, der Möglichkeiten von Kombinationstherapien, der Umgehung von Resistenzerscheinungen, der Verteilung der Chemotherapeutica im Gewebe, der experimentellen Bestimmungsmethoden usw., behandelt wurden, befaßte sich ein anderer großer Teil der Beiträge mit der wissenschaftlichen Fundierung der Chemotherapie, also mit der Erforschung der biochemischen Wirkungsweise, der Pharmakokinetik, den Ursachen der Resistenzbildung und der Verbesserung der Prüfmethoden. Ein dritter, kleinerer Teil der Vorträge war der Vorstellung neuer Chemotherapeutica gewidmet. Nur auf diesen Teil wird näher eingegangen; einige der neueren Präparate sollen mit ihren spezifischen Wirkungen zusammengestellt werden [*].

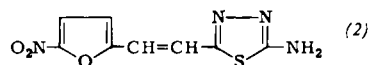
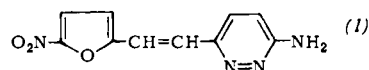
Neue Chemotherapeutica zur Behandlung bakterieller Infektionen

Bei den Chemotherapeutica zur Behandlung bakterieller Infektionen wurde über neuere Nitrofuranyl-Verbindungen und Sulfonamide sowie über verschiedene weitere synthetische Verbindungen und über einige neue Antibiotica berichtet.

Zwei neue Nitrofurane, die unter den Bezeichnungen HB 115 (1) und HB 126 (2) auf ihre baktericide und bakterio-

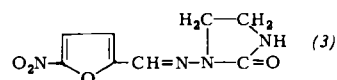
[*] Die Vorträge des Kongresses erscheinen vollständig im Gg. Thieme-Verlag, Stuttgart, etwa Frühjahr 1964.

statische Wirkung in vitro und in vivo untersucht wurden, wurden von W. Vömel (Mannheim) beschrieben. Diese besitzen gegenüber den bekannten Nitrofuranen erheblich (um 1 bis 2 Zehnerpotenzen) größere antibakterielle Aktivität in vitro, die bei äußerlicher Anwendung ausgenutzt werden kann. Bei oraler Gabe erhält man hohe antibakterielle



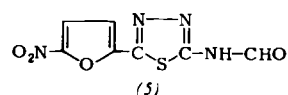
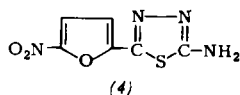
Aktivität in den Exkrementen; beide Substanzen sind daher vorwiegend zur Bekämpfung von Harnweg- und Darminfektionen geeignet. Wirksame Blut- und Gewebespiegel gegen allgemeine bakterielle Infektionen werden mit ihnen nicht erzielt.

J. R. O'Connor und Mitarbeiter (Norwich) stellten ebenfalls eine neue harnwirksame Nitrofuran-Verbindung, NF 246, (3), vor. Diese unterscheidet sich von Furadantin durch einen



Imidazolidinonring an Stelle des Hydantoinrings. NF 246 eignet sich besonders zur Behandlung chronischer Harnwegsinfektionen, die sich im Gegensatz zu den akuten Infektionen nur schwer angehen lassen.

Von K. Skagius (Uppsala) und anderen Autoren wurde über Untersuchungen mit 5-(5'-Nitro-2'-furyl)-2-amino-1,3,4-thia-



diazolen berichtet. Am wirksamsten erwiesen sich das 2-Amino-5-(5'-nitro-2'-furyl)-1,3,4-thiadiazol (4) und das 2-Formylamino-5-(5'-nitro-2'-furyl)-1,3,4-thiadiazol (5), die unter den Prüfbezeichnungen Ph 778/1B und Ph 778/78 getestet wurden. Sie haben sich z. T. mit recht gutem Erfolg zur Behandlung von Darminfektionen durch Coli-Bakterien, Salmonellen und Shigellen bewährt.

In den Referaten über neuere Sulfonamide wurde u.a. von E. Jeney und T. Zsolnai (Debrecen) über die bakteriostatischen und fungistatischen Wirkungen von N-Aryl-methan- und N-Aryl-3,4-dichlorbenzol-sulfamiden berichtet. Einige dieser Verbindungen, die im N-Aryl-Ring in m- und/oder