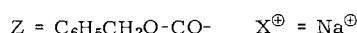
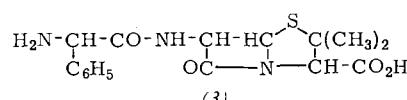
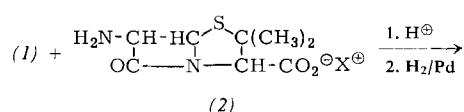
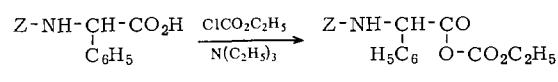


**Synthese von 6-[ $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenylacetyl]-amino]-penicillansäure unter Verwendung von  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen als Aminoschutzgruppen**

Von Prof. Dr. Elisabeth Dane [1] und Dipl.-Chem. T. Dockner

Institut für Organische Chemie der Universität München

Doyle et al. [2] haben 6-[ $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenylacetyl]-amino]-penicillansäure [(3), Ampicillin] auf folgendem Weg dargestellt:



Die zur Entfernung der Schutzgruppe erforderliche katalytische Hydrierung ist allerdings bei der S-haltigen Verbindung mit Nachteilen verbunden.

Wir fanden, daß bei der Synthese von (3) auch  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen als Aminoschutzgruppen [3] verwendet werden können.

D- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenylessigsäure, gelöst in methanolischer Kalilauge, ergab mit Benzoylaceton, Acetylacetone und Acetessigsäureäthylester die Kaliumsalze (4a) bis (4c). Zur Darstellung von (4a) mußte einige Std. auf 60 °C erhitzt werden. Acetylacetone reagierte bei Raumtemperatur in einigen Stunden, Acetessigester bei kurzem Erwärmen der Lösung.

$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CO}_2\text{K}$	R	Zers.-P. [°C]	Ausb. [%]
$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}$	(4a)	231–234	95
$\text{CH}_3$	(4b)	222–224	80
$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	(4c)	229–233	84

Die Kaliumsalze wurden bei –5 bis –10 °C in Tetrahydrofuran [(4a), (4b) in Suspension, (4c) in Lösung] mit Pivaloychlort zu den Anhydriden umgesetzt. Zur Lösung der Anhydride fügte man eine Lösung des Triäthylammonium-Salzes (2),  $\text{X}^\oplus = [\text{HN}(\text{C}_2\text{H}_5)_3]^\oplus$ , in Chloroform. Die beim Einengen hinterbleibenden ölichen Produkte wurden in  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung aufgenommen. Durch Zusatz von 1 N HCl wurde der pH-Wert unter Rühren allmählich auf 2 gebracht. Die aus (4a) gebildete 6-[ $\alpha$ -Benzoylacetylamino- $\alpha$ -phenylacetyl]-amino]-penicillansäure (Zers.-P. = 138–147 °C, Ausb. 63 %) fiel dabei aus. Die Schutzgruppe ließ sich durch Einleiten von  $\text{CO}_2$  in eine Lösung der Verbindung in Chloroform, das mit Wasser unterschichtet war, abspalten. Die aus (4b) und (4c) gebildeten N-geschützten Verbindungen haben wir nicht isoliert. Die Schutzgruppen wurden in der sauren Lösung abgespalten. Nach dem Ausäthern wurde der pH-Wert der wäßrigen Phase mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf 5 gebracht. Aus der eingeengten Lösung kristallisierte (3) bei 4 °C. Die Ausbeute, bezogen auf (2),  $\text{X}^\oplus = \text{H}^\ominus$ , betrug 50 bis

60 %. Die aus (4c) erhaltene Verbindung hatte im mikrobiologischen Test die charakteristische Wirksamkeit gegen *E. coli*.

Eingegangen am 31. Januar 1964 [Z 678]

[1] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und der Farbenfabriken Bayer AG. für die Unterstützung dieser Arbeit.

[2] F. P. Doyle, G. R. Fosker, J. H. C. Nayler u. H. Smith, J. chem. Soc. (London) 1962, 1440.

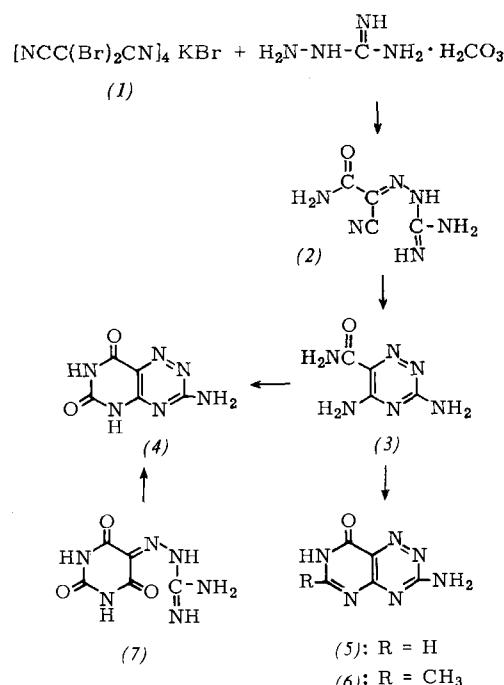
[3] E. Dane, F. Drees, P. Konrad u. T. Dockner, Angew. Chem. 74, 873 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 658 (1962); DBP 1143516 (27. April 1961) und Auslandspatente, Farbenfabriken Bayer AG., Erf.: E. Dane, F. Drees u. P. Konrad.

**Die Synthese von Pyrimido[4.5-e]-as.-triazinen (6-Azapteridinen) [1]**

Von Prof. Dr. E. C. Taylor und Robert W. Morrison, Jr. [2]

Department of Chemistry, Princeton University,  
Princeton, New Jersey (USA)

Die Antibiotika Toxoflavin und Fervenulin, die kürzlich als Derivate des Pyrimido[5.4-e]-as.-triazins (7-Azapteridins) erkannt wurden [3], sind chemisch mit den physiologisch wichtigen Pteridinen und Allooxazinen verwandt. Wir beschäftigen uns mit analogen Systemen unter dem Gesichtspunkt evtl. antibiotischer, antiviraler und antimitotischer Wirksamkeit. Wir fanden zwei unabhängige Methoden zur Synthese des isomeren Ringsystems des Pyrimido[4.5-e]-as.-triazins (6-Azapteridins). Bei der Umsetzung von Dibrom-malodinitril (KBr-Komplex) (1) [4] mit Aminoguanidin-hydrogencarbonat in Äthanol entstand (2), das durch Erhitzen in Wasser, Dimethylformamid oder 2-Äthoxy-äthanol zu 3,5-Diamino-6-aminocarbonyl-as.-triazin (3) [5] cyclisiert wurde. (3) und Kohlensäurediäthylester in Gegenwart von Natriumäthylat



in Äthanol lieferten 3-Amino-6,8-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrimido[4.5-e]-as.-triazin (4) [6],  $F_p = 360$  °C. Ähnlich wie mit Kohlensäureester kann (3) mit Formamid, Acetamid oder Essigester zu den Derivaten (5) bzw. (6) mit unsubstituierter bzw. methylierter 6-Stellung umgesetzt werden.

Die Struktur von (4) wurde durch Synthese auf unabhängigen Wege bewiesen. Aus Alloxan und Aminoguanidinhydrogencarbonat wurde (7) erhalten, das in verdünntem Ammoniak zu (4) cyclisierte [7].

Eingegangen am 11. Februar 1964 [Z 680]

[1] Die Arbeit wurde gefördert durch Zuwendungen des National Cancer Institute des National Institutes of Health, Public Health Service (Grant No. CA-02251) an die Universität Princeton.

[2] NIH Predoctoral Fellow 1961–1964.

[3] G. Doyle Daves, Jr., R. K. Robins u. C. C. Cheng, J. Amer. chem. Soc. 84, 1724 (1962); dort weitere Literatur.

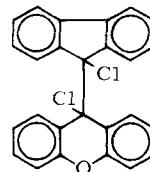
[4] R. A. Carboni, Org. Syntheses 39, 64 (1959).

[5] Diese Verbindung ist früher auf einem weniger direkten Wege von H. M. Taylor, (Dissertation, University of North Carolina, 1959; Univ. Microfilms, L. C. card. no. MIC 59–5587) hergestellt worden; sie wurde aber nicht für weitere Synthesen benutzt.

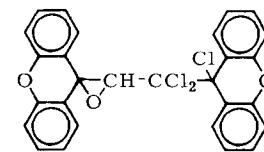
[6] Die Verbindung (4) wollen L. Heinisch, W. Ozegowski u. M. Mühlstädt, Chem. Ber. 97, 5 (1964) durch Einwirkung von Ammoniak auf 3-Äthylmercapto-6,8-dioxo-6,7,8-tetrahydropyrimido[4,5-e]-as-triazin (hergestellt aus Alloxan und S-Äthyl-isothiocarbazid-hydrochlorid) erhalten haben. Die Autoren erhielten ihr Produkt nur als Hydrat, während wir keine Schwierigkeit hatten, (4) in wasserfreier Form zu gewinnen. Die Identität der beiden Produkte muß dahingestellt bleiben.

[7] In früheren Versuchen, diese Cyclisierung mit stärkeren Basen herbeizuführen, wurde nur der erste Ring ebenfalls gespalten [5].

Diazofluoren und Diphenyl-diazomethan reagierten unter den gegebenen Bedingungen weder mit  $\text{CHCl}_3$  noch mit  $\text{CCl}_4$ . Das etwas reaktivere Phenyl-benzyl-diazomethan wurde lediglich unter Bildung von über 90 % Ketazin zersetzt. Diazoxanthen und Chloral setzten sich in Benzol unter Stickstoffentwicklung zu einer Verbindung  $\text{C}_{28}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{O}_3$  um (Zersetzung oberhalb 180 °C), für die wir Formel (6) vorschlagen. Das IR-Spektrum von (6) in Nujol oder  $\text{CCl}_4$  weist keine Carbonylbande auf.



(5)



(6)

Eingegangen am 13. Februar 1964 [Z 668]

Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht.

[\*] Die soeben erschienene Veröffentlichung von H. Reimlinger, Chem. Ber. 97, 339 (1964), hat uns veranlaßt, einen Teil unserer Ergebnisse bekanntzugeben.

[1] A. Schönberg u. M. M. Sidky, J. Amer. chem. Soc. 81, 2262 (1959).

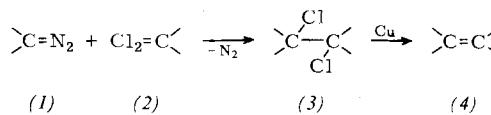
[2] 4,4'-Dimethoxy-diphenyl-methylenxanthen erhielten wir auch durch Umsetzung von 4,4'-Dimethoxy-diphenyl-diazomethan mit Xanthion und Entschwefelung des entstandenen Äthylen-sulfides mit Kupferpulver.

## Über Umsetzungen von Diaryl-diazomethanen mit Halogen-Verbindungen [\*]

Von Prof. Dr. A. Schönberg und Dipl.-Chem. E. Frese

Fakultät für Allgemeine Ingenieurwissenschaften  
der Technischen Universität Berlin

Wir fanden, daß Diaryl-diazomethane (1) sich in Benzol oder Benzin ohne Bestrahlung und ohne Zersetzungskatalysatoren bei Raumtemperatur mit einigen Halogen-Verbindungen lebhaft umsetzen, z. B. mit Diaryl-dichlormethanen (2).



Die 1,2-Dichloräthane (3) ließen sich in siedendem Benzin (100–140 °C) mit Kupferpulver leicht in die Äthylene (4) (ca. 90 % Ausbeute) überführen.

Beispielsweise erhielten wir aus Diazofluoren und 9,9-Dichlorxanthen in 75 % Ausbeute das 9-(o-Biphenylen-chlor-methyl)-9-chlorxanthen (5),  $\text{Fp} = 176^\circ\text{C}$ , das in o-Biphenylen-methylen-xanthen [1] umgewandelt wurde; aus 4,4'-Dimethoxy-diphenyl-diazomethan und 9,9-Dichlorxanthen das 9-(4,4'-Dimethoxy-diphenyl-chlormethyl)-9-chlorxanthen,  $\text{Fp} = 76^\circ\text{C}$ , [umgelöst aus absolutem Benzin (60–70 °C) unter  $\text{N}_2$ , Ausbeute ca. 50 %], und daraus das 4,4'-Dimethoxy-diphenyl-methylenxanthen [2],  $\text{Fp} = 179^\circ\text{C}$  (aus Chloroform/Äthan). Das mit Kupferpulver behandelte Reaktionsprodukt aus Diazoxanthen und 9,9-Dibromfluoren ergab ebenfalls o-Biphenylen-methylen-xanthen.

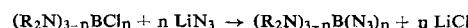
Das sehr reaktive Diazoxanthen reagierte exotherm bei Raumtemperatur und ohne Bestrahlung mit überschüssigem  $\text{CCl}_4$ ; 9,9'-Dichlor-dixanthyl,  $\text{Fp} = 203^\circ\text{C}$  (aus Benzin (90–100 °C)) konnte in ca. 35 % Ausbeute isoliert werden. Mit Kupferpulver ließ es sich fast quantitativ in das bekannte Dixanthyl überführen. Ebenso leicht verlief die Umsetzung von Diazoxanthen und überschüssigem  $\text{CHCl}_3$ ; das entstandene 9-Chlor-dixanthyl wurde mit Äthanol in 9-Äthoxy-dixanthyl,  $\text{Fp} = 145^\circ\text{C}$  (aus Äthanol, Ausbeute ca. 50 %), umgewandelt.

## Amidoborazole [1]

Von Dr. P. I. Paetzold und cand. chem. Gert Maier

Institut für Anorganische Chemie der Universität München

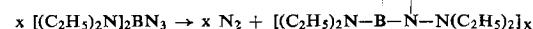
Dialkylamido-borazole bilden sich aus Dialkylamido-borochloriden und Lithiumazid bei 20-stündigem Röhren in siedendem Benzol in fast quantitativer Ausbeute. Sie werden durch Destillation im Wasserstrahl-Vakuum isoliert.



Verbindung	R	n	$K_p$ [°C/12 Torr]	$v_1$ [cm $^{-1}$ ]	$v_2$ [cm $^{-1}$ ]
(1)	CH <sub>3</sub>	1	40	2151	1531
(2)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1	90–93	2137	1495
(3)	CH <sub>3</sub>	2	53–55	2146	1534
(4)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	75–77	2155	1504

Dialkylamido-borazole sind farblose, äußerst hydrolyseempfindliche Flüssigkeiten, die thermisch stabiler sind als Diarylborazole [2] und sich unzersetzt destillieren lassen. Die asymmetrischen Azid-Valenzschwingungen ( $v_1$ ) liegen bei höheren Werten als bei Diarylboraziden, die BN-Valenzschwingungen der Bor-Amid-Bindung ( $v_2$ ) liegen im erwarteten Bereich.

Beim 17-stündigen Erhitzen von (1) im Einschlüßrohr auf 270 °C entstehen pro Mol (1) 1 Mol Stickstoff und 1 Mol Dimethylamin neben unlöslichen Harzen; bei tieferen Temperaturen wird der Stickstoff nicht vollständig abgespalten. Um 1 Mol (2) quantitativ zu zersetzen, muß 18 h auf 280 °C erhitzt werden; neben 1 Mol Stickstoff entstehen dabei 0,15 Mol Bor-trisdiäthylamid und braune Produkte, aus denen sich keine einheitlichen Substanzen isolieren lassen, die aber bei der Verseifung 10 % 1,1-Diäthylhydrazin ergeben, bezogen auf eine Umlagerung nach



bei der eine Diäthylamino-Gruppe vom Bor- an das Stickstoff-Atom wandert; analoge Reaktionen von Dichlorborazid [3] und Diphenylborazid [4] führen zu sehr hohen Ausbeuten an Umlagerungsprodukt.