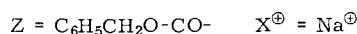
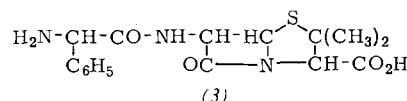
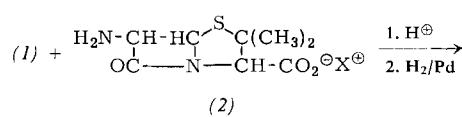
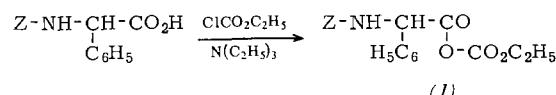


**Synthese von 6-[(D- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -phenylacetyl)-amino]-penicillansäure unter Verwendung von  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen als Aminoschutzgruppen**

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

Institut für Organische Chemie der Universität München

Doyle et al. [2] haben 6-[(D- $\alpha$ -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- $\alpha$ -phenylsäure, gelöst in methanolischer Kallilauge, ergab mit Benzoylacetone, 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. [%]
	$\text{C}_6\text{H}_5$	231–234	95
	$\text{CH}_3$	222–224	80
	$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	229–233	84

Die Kaliumsalze wurden bei -5 bis -10 °C in Tetrahydrofuran [(4a), (4b) in Suspension, (4c) in Lösung] mit Pivaloylchlorid 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-[( $\alpha$ -Benzoylacetonylamino- $\alpha$ -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 eingegangenen Lösung kristallisierte (3) bei 4 °C. Die Ausbeute, bezogen auf (2),  $\text{X}^\oplus = \text{H}^\oplus$ , 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.

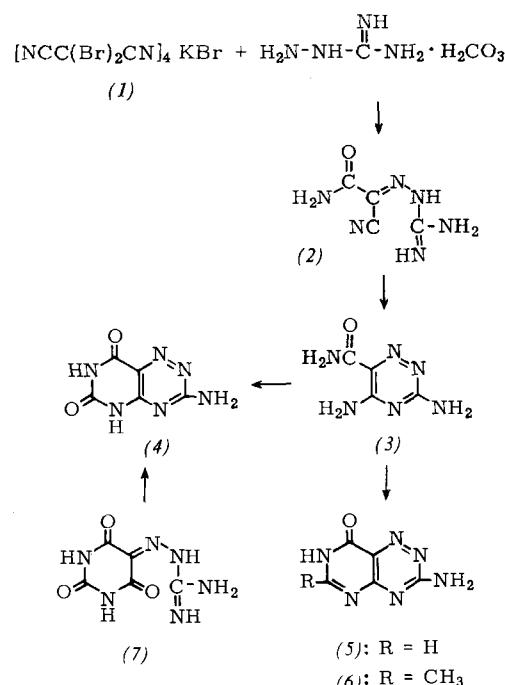
[3] E. Dane, F. Drees, P. Konrad u. T. Dockner, Angew. Chem. 74, 873 (1962); Angew. Chem. internat. Edit. 1, 658 (1962); DBP 1143516 (27. April 1961) und Auslandspatente, Farbenfabriken Bayer AG., Erf.: E. Dane, F. Drees u. P. Konrad.

**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],  $\text{F}_p = 360^\circ\text{C}$ . 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.