closely related to that of the well known diepoxy compounds $C_{18}H_{30}O_2$ [4]. The other epimer is much less fragrant.

FIRMENICH & CIE,
Laboratoire de Recherches, Genève

BIBLIOGRAPHIE

[1] M. STOLL & M. HINDER, Helv. *33*, 1251 (1950).
[2] M. HINDER & M. STOLL, Helv. *33*, 1308 (1950).
[3] C. COLLIN-ASSELINEAU, E. LEDERER, D. MERCIER & J. POLONSKY, Bull. Soc. chim. France *1950*, 720.
[4] U. SCHEIDEGGER, K. SCHAFFNER & O. JEGER, Helv. *45*, 400 (1962).
[5] M. STOLL, La France et ses Parfums *8*, 227 (1965).
[6] a) E. DEMOLE, Helv. *47*, 319 (1964); b) *idem, ibid. 47*, 1766 (1964).
[7] H. R. SCHENK, H. GUTMANN, O. JEGER & L. RUZICKA, Helv. *35*, 817 (1952).
[8] N. N. SCHWARTZ & J. H. BLUMBERGS, J. org. Chemistry *29*, 1976 (1964).
[9] L. F. FIESER & M. FIESER, «Steroids», Reinhold Publ. Co., New-York 1959, pp. 14, 98.
[10] J. D. COCKER & T. G. HALSALL, J. chem. Soc. *1956*, 4262.
[11] L. RUZICKA & F. LARDON, Helv. *29*, 912 (1946); E. LEDERER, F. MARX, D. MERCIER & G. PEROT, Helv. *29*, 1354 (1946).
[12] M. STOLL & M. HINDER, Helv. *36*, 1984 (1953); E. S. ROTHMAN, M. E. WALL & C. R. EDDY, J. Amer. chem. Soc. *76*, 531 (1954); V. I. STENBERG & R. J. PERKINS, J. org. Chemistry *28*, 323 (1963).
[13] L. RUZICKA & M. M. JANOT, Helv. *14*, 645 (1931).
[14] M. HINDER & M. STOLL, Helv. *36*, 1995 (1953).
[15] L. A. KHEIFITS & I. S. AULTSCHENKO, Conférence donnée à Genève par S. VOITKEVITSCH le 17 novembre 1966.
[16] J. AMOORE, Ann. New-York Acad. Sci. *116*, 467 (1964).
[17] A. H. HOMEYER, F. C. WHITMORE & V. H. WALLINGFORD, J. Amer. chem. Soc. *55*, 4211 (1933).
[18] H. BRECHBÜHLER, H. BÜCHI, E. HATZ, J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, Helv. *48*, 1746 (1965).
[19] J. S. BARAN, J. org. Chemistry *25*, 257 (1960).
[20] E. HARDEGGER, H. FURTER & J. KISS, Helv. *41*, 2408 (1958).

135. Desaminierung von 6-Aminopenicillansäure

von **D. Hauser** und **H. P. Sigg**

(12. V. 67)

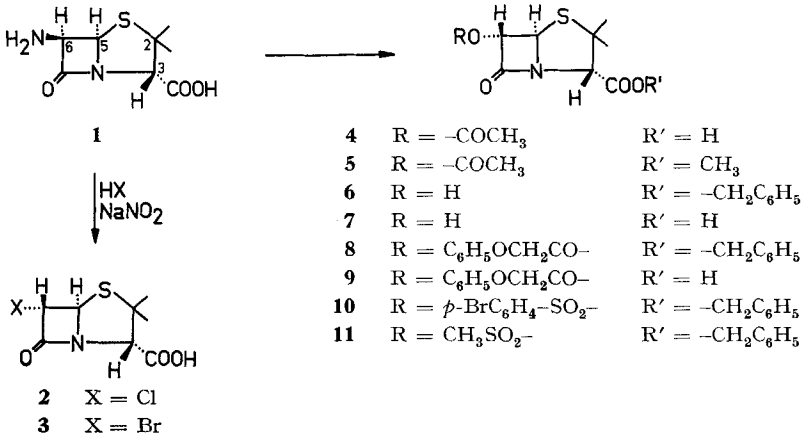
TESTA *et al.* [1] haben vor einiger Zeit die Desaminierung von 6-Aminopenicillansäure (6-APA) (**1**) mit Natriumnitrit in verdünnter Salz- oder Bromwasserstoffsäure beschrieben, wobei die Autoren 6-Chlor-, bzw. 6-Brom-penicillansäure (**2**, bzw. **3**) isolieren konnten.

Im folgenden berichten wir über Desaminierungsversuche, die zur Herstellung der 6-Hydroxypenicillansäure und deren Derivate geführt haben. Dieses Ziel konnte auf zwei verschiedenen Wegen erreicht werden: Durch Desaminierung von 6-APA (**1**) mit salpetriger Säure und durch Umlagerung eines Nitrosamids zum entsprechenden 6-Acyloxypenicillin.

A. Desaminierung mit Salpetriger Säure. Der Umsatz von 6-APA (**1**) mit Natriumnitrit in 90-proz. Essigsäure lieferte nach Chromatographie des komplexen Reaktions-

gemisches an Cellulose in geringer Ausbeute 6α-Acetoxy-penicillansäure (**4**). Die Strukturzuteilung erfolgte auf Grund der spektralen Daten. Im IR.-Spektrum von **4** ist die für alle Penicilline charakteristische Bande des β-Lactam-Ringes bei 1785 cm^{-1} erkennbar. Weitere Banden treten bei 1750 (Acetat) und 1720 cm^{-1} (Säure) auf. Das NMR.-Spektrum (siehe Tabelle) weist bei 1,57 und 1,64 ppm die Signale der geminalen Methylgruppen und bei 2,18 ppm ein für Acetate charakteristisches Singulett auf. Das Signal bei 4,57 ppm kann dem Proton an C-3 zugewiesen werden. Entscheidend für die Beurteilung der sterischen Lage der Acetoxygruppe ist das *AB*-System der Protonen an C-5 und C-6 bei 5,30 und 5,60 ppm (J = 1,5 Hz). Da die «natürlichen» Penicilline mit *cis*-ständigen Wasserstoffen eine Kopplungskonstante von 4 Hz aufweisen, entspricht der hier gefundene Wert von 1,5 Hz einer *trans*-Anordnung [2–4]. Durch Veresterung mit Diazomethan erhielt man aus **4** den Methylester **5**, der die entsprechenden spektralen Daten aufweist.

Die Desaminierung in 90-proz. Essigsäure verlief also wie diejenige in Halogenwasserstoffsäure [1] [4] unter Umkehrung der Konfiguration. Ob es sich hierbei um eine stereospezifische Reaktion handelt, kann nicht mit Sicherheit ausgesagt werden, da die Nebenprodukte nicht vollständig analysiert wurden. Immerhin dürfte die Einführung eines 6α-Substituenten begünstigt sein, da die β-Seite durch die eine Methylgruppe an C-2 relativ stark abgeschirmt wird. Es war deshalb anzunehmen, dass auch andere Desaminierungsversuche vornehmlich zu 6α-Substituenten und damit zur «unnatürlichen» Konfiguration führen würden.



1

4	R = $-COCH_3$	R' = H
5	R = $-COCH_3$	R' = CH_3
6	R = H	R' = $-CH_2C_6H_5$
7	R = H	R' = H
8	R = $C_6H_5OCH_2CO-$	R' = $-CH_2C_6H_5$
9	R = $C_6H_5OCH_2CO-$	R' = H
10	R = p-$BrC_6H_4-SO_2-$	R' = $-CH_2C_6H_5$
11	R = CH_3SO_2-	R' = $-CH_2C_6H_5$

2 X = Cl
3 X = Br

Als nächstes wurde eine Lösung von 6-APA (**1**) in 1N p-Toluolsulfonsäure mit einer wässerigen Lösung von Natriumnitrit versetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Phenyldiazomethan verestert, wobei wir in 22-proz. Ausbeute (bezogen auf 6-APA) ein kristallines Produkt der Zusammensetzung $C_{15}H_{17}O_4NS$ isolieren konnten. Das IR.-Spektrum der neuen Verbindung weist Banden bei 3560, 3420 (Hydroxylgruppe), 1780 (β-Lactam) und 1745 cm^{-1} (Ester) auf. Im NMR.-Spektrum treten bei 4,3 und 4,8 ppm breite, undeutlich strukturierte Signale und bei 5,30 ppm ein Dublett (J = 1,5 Hz) auf. Bei Zusatz von Deuteriumoxid verschwindet das Signal bei δ = 4,3, während sich dasjenige bei 4,8 ppm zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante

Zuordnung der H-Atome in den NMR.-Spektren[a])

Subst.	Methyl-Gr. an C-2[b])	C-3[b])	C-5+C-6	Benzyl-Protonen	aromatische Protonen	Diverse
4	1,57+1,64	4,57	5,30+5,60 *AB* (1,5)			1 Ac: 2,18 *S*; 1 COOH: 8,65 *S*
5	1,48+1,62	4,56	5,32+5,60 *AB* (1,5)			1 Ac: 2,18 *S*; 1 OMe: 3,80 *S*
6	1,38+1,53	4,52	5,30 *D* (1,5)+4,83 *M*	5,21 *S*	7,39 *S*	1 OH: ca. 4,3 *br*
7[c])	1,54+1,58	4,46	5,20+4,81 *AB* (1,5)			
8[d])	1,41+1,59	4,61	5,37+5,73 *AB* (1,5)	5,25 *S*	7,44 *S*+ ca. 7,1 *M*	1 CH_2: 4,77 *S*
9	1,57+1,63	4,58	5,34+5,71 *AB* (1,5)		ca. 7,1 *M*	1 CH_2: 4,75 *S*; 1 COOH: 8,2 *br*
10	1,38+1,53	4,53	5,30+5,33 *AB* (1,5)	5,20 *S*	7,39 *S*+ 7,80 *S*	
11	1,39+1,56	4,57	5,43+5,51 *AB* (1,5)	5,22 *S*	7,40 *S*	1 Ms: 3,19 *S*
13	1,42+1,58	4,52	5,59+5,83 *AB* (4)	5,22 *S*	7,41 *S*+ ca. 7,1 *M*	1 CH_2: 4,57 *S*
14	1,39+1,70	4,67	5,47+5,72 *AB* (4)	5,22 *S*	7,39 *S*+ ca. 7,1 *M*	1 CH_2: 5,50 *S*
15	1,38+1,63	4,43	6,19 *S*[e])	5,22 *S*	7,41 *S*	
16	1,43+1,62	4,46	4,58+5,54 *AB* (4)	5,21 *S*	7,41 *S*	1 NH_2: ca. 2,0 *br*

[a]) Chemische Verschiebungen in δ-Werten (ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS), $\delta = 0$, als internem Standard). Wo nicht anders vermerkt, alle Substanzen in $CDCl_3$ gelöst. In Klammern sind die *J*-Werte in Hz angegeben. Es gelten folgende Abkürzungen: *S* = Singulett, *D* = Dublett, *AB* = *AB*-Kopplungssystem, *M* = Multiplett, *br* = breites Signal.
[b]) alles Singulette [c]) aufgenommen in Aceton-d_6
[d]) vgl. Fig. [e]) entspricht 1 Proton.

von 1,5 Hz vereinfacht. Alle diese Daten lassen sich am besten mit der Struktur von 6α-Hydroxypenicillansäure-benzylester (**6**) vereinen.

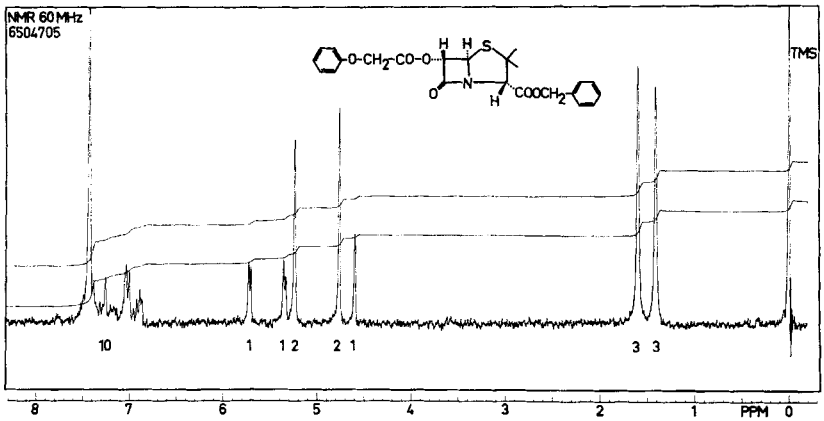
In der Folge haben wir versucht, die Hydroxysäure **7** in reiner Form aus dem Rohprodukt der Desaminierung zu isolieren, was uns aber trotz Anwendung der verschiedensten Reinigungsmethoden nicht gelang. Einzig durch Hydrogenolyse des Benzylesters **6** konnte die 6α-Hydroxypenicillansäure (**7**) in geringer Ausbeute kristallin gefasst werden, wobei die analytischen und spektralen Daten mit der vorgeschlagenen Struktur übereinstimmen.

Bei Verwendung von Perchlor-, Schwefel- oder Phosphorsäure anstelle von *p*-Toluolsulfonsäure führte die Desaminierung von 6-APA (**1**) zum gleichen Resultat.

Acylierung von **6** mit Phenoxyessigsäurechlorid lieferte **8**, das die erwarteten analytischen und spektralen Daten aufwies (vgl. Fig.). Die anschliessende hydrogenolytische Spaltung des Benzylesters **8** führte zur kristallinen 6α-(Phenoxy-acetoxy)-penicillansäure (**9**), einem Analogen von Phenoxymethyl-penicillin (Penicillin V), die als N-Äthylpiperidin-Salz charakterisiert wurde.

In der Absicht, durch nucleophile Substitution eines Sulfonates in die «natürliche» 6β-Reihe zu gelangen, haben wir **6** mit *p*-Brombenzolsulfochlorid bzw. Methansulfochlorid zum entsprechenden Brosylat **10** bzw. Mesylat **11** umgesetzt. Die geplante

Substitution liess sich aber experimentell nicht verwirklichen. Bei Anwendung milder Bedingungen erwiesen sich die Sulfonate **10** und **11** gegen nucleophile Reagenzien (Natrium-jodid, -acetat, -azid, -thioacetat, -thiophenolat) stabil, unter drastischeren Bedingungen trat Spaltung des β-Lactam-Ringes ein.



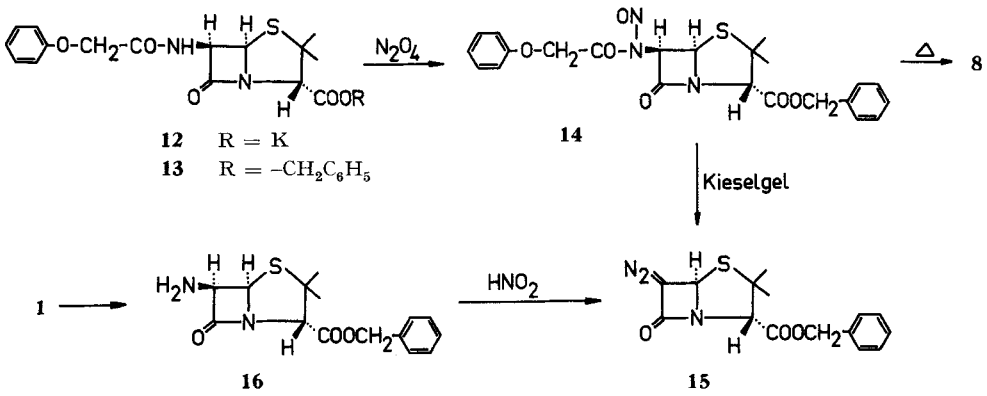
NMR.-Spektrum von 6α-(Phenoxy-acetoxy)-penicillansäure-benzylester (**8**) *in* $CDCl_3$

B. Nitrosamid-Umlagerung. WHITE [5] hat vor einigen Jahren eine neue Methode zur Desaminierung von aliphatischen Aminen eingeführt, die wir auf unser Problem übertragen haben. Zu diesem Zweck wurde aus dem Kaliumsalz von Penicillin V (**12**) nach bekannter Vorschrift [6] der Benzylester **13** hergestellt. Von den verschiedenen Methoden, die WHITE [5] zur Herstellung von Nitrosamiden vorgeschlagen hat, bewährte sich in unserem Fall diejenige mit N_2O_4 in Chloroform am besten. Allerdings gelang es nicht, diese Umsetzung quantitativ durchzuführen, so dass das Nitrosamid **14** stets noch von wenig Ausgangsmaterial begleitet war. Die Entstehung von **14** lässt sich gut im Dünnschichtchromatogramm und im IR.-Spektrum verfolgen. Während Penicillin-V-benzylester (**13**) bei 3400 (-NH-), 1790 (β-Lactam), 1745 (Ester) und 1695 cm^{-1} (Amid) absorbiert, fehlt beim Nitrosamid **14** die NH-Schwingung bei 3400 cm^{-1}, und die Amid-Bande hat sich von 1695 nach 1745 cm^{-1} verschoben.

Das Ausgangsmaterial (**13**) liess sich aus dem Nitrosamid **14** durch Hydrierung in Gegenwart von Palladium wieder zurückgewinnen. Die Verwendung von anderen Reduktionsmitteln, wie Zink oder Natriumdithionit, führte ebenfalls zum ursprünglichen Amid **13** und nicht zu einem substituierten Hydrazid (vgl. [7]).

Für die Umlagerung wurde das Nitrosamid **14** in Benzol gelöst und 24 Stunden bei 50° belassen. Bei der anschliessenden Chromatographie des Rohproduktes konnte als einzige einheitliche Komponente in ungefähr 20-proz. Ausbeute eine Verbindung isoliert werden, die auf Grund des dünnschichtchromatographischen Verhaltens und der spektralen Daten mit **8** identisch war.

Der Versuch, das Nitrosamid **14** chromatographisch zu reinigen, erbrachte eine interessante Verbindung. Sobald **14** mit Kieselgel in Berührung kam, traten intensive Gasentwicklung und Verfärbung des Gemisches ein. Anschliessende Eluation mit Chloroform lieferte ein gelbes, weitgehend einheitliches Öl, dem auf Grund der spektralen Daten die Struktur von 6-Diazopenicillansäure-benzylester (**15**) zukommen



12 R = K
13 R = $-CH_2C_6H_5$

14

16

15

dürfte[1]). Das IR.-Spektrum ist charakterisiert durch eine starke, sehr scharfe Bande bei 2100 cm^{-1} (Diazogruppe), sowie eine breite Bande bei 1760 cm^{-1} (β-Lactam und Ester). Im NMR.-Spektrum treten neben den Signalen der geminalen Methylgruppen (δ = 1,38 und 1,63) die Singulette der benzylischen (δ = 5,22) und aromatischen (δ = 7,41) Protonen auf. Bei 4,43 ppm erscheint das Signal des Wasserstoffatoms an C-3. Schliesslich tritt bei δ = 6,19 ein Singulett auf, das dem C-5-Proton zuzuordnen ist.

Um die Struktur der Diazo-Verbindung **15** sicherzustellen, haben wir den bereits beschriebenen [9] Benzylester **16** in Anlehnung an eine Vorschrift [10] zur Synthese von Azaserin diazotiert. Chromatographie des Rohproduktes lieferte in kleiner Ausbeute ein Öl, das dieselben spektralen Daten wie **15** aufwies.

C. Biologische Aktivitäten. Alle neuen, hier beschriebenen Verbindungen zeigten im Agar-Diffusionstest bei einer Konzentration von 0,001 g/ml keine hemmende Wirkung gegen eine Auswahl Gram-positiver und -negativer Bakterien.

Experimenteller Teil

unter Mitarbeit von G. Bamert, B. Dixon-Biedermann, A. Kunz und P. Meier

Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. – Die NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-Spektrometer A-60 aufgenommen. – Zur Säulenchromatographie diente, wo nichts anders vermerkt, Kieselgel Merck der Korngrösse 0,2–0,5 bzw. 0,05–0,2 mm. – Übliche Aufarbeitung bedeutet Waschen der Extraktionslösung (Essigester, Äther, Chloroform, Methylenchlorid) mit Hydrogencarbonat-Lösung, 2N HCl (nur bei Anwesenheit basischer Reaktionspartner) und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen im Vakuum.

6α-Acetoxypenicillansäure (**4**). Zu einer gekühlten Suspension von 2,16 g (0,01 Mol) 6-Aminopenicillansäure (**1**) in 40 ml Eisessig wurde bei 0° unter Rühren eine Lösung von 2,8 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser getropft. Nach 1 Std. wurde das Gemisch in Äther aufgenommen. Zweimaliges Waschen mit Wasser, Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung ergab 720 mg Rohprodukt. 520 mg davon wurden an 52 g Cellulose chromatographiert. Mit Chloroform-Alkohol (1:1) eluierte man 115 mg amorphe 6α-Acetoxypenicillansäure. IR.-Spektrum(CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3500, 1785, 1750, 1720 cm^{-1}.

6α-Acetoxypenicillansäure-methylester (**5**). 200 mg des oben erhaltenen Rohproduktes wurden in Äther gelöst und mit Diazomethan verestert. Die Ätherlösung wurde eingedampft und der Rück-

[1]) Kürzlich ist die Verwendung von Aluminiumoxid bei der Herstellung von α-Diazo-carbonyl-Verbindungen beschrieben worden [8].

stand an 7 g Kieselgel chromatographiert. Mit Chloroform wurden 54 mg dünnschichtchromatographisch einheitliches **5** eluiert. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1780, 1745 cm^{-1}.

6α-Hydroxypenicillansäure (**7**). – *a) Aus 6-Aminopenicillansäure* (**1**). 4,32 g (0,02 Mol) **1** wurden bei 0° in 55 ml 1 N Perchlorsäure gelöst. Zu dieser Lösung wurden im Verlauf von 30 Min. unter Rühren bei 0° 2,0 g (0,029 Mol) Natriumnitrit in 25 ml Wasser getropft. Anschliessend wurde dreimal mit je 250 ml Äther extrahiert. Die Ätherphasen wurden zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abgedampft: 2,26 g amorphes Rohprodukt. IR.-Spektrum (Rohprodukt in Tetrahydrofuran): u. a. Banden bei 1780, 1740 cm^{-1}.

Die Verwendung von Phosphor-, Schwefel- oder *p*-Toluolsulfonsäure an Stelle von Perchlorsäure führte zum selben Rohprodukt.

b) Aus 6α-Hydroxypenicillansäure-benzylester (**6**). 0,50 g **6** wurde in 80 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 700 mg Palladium auf Bariumcarbonat (30%) während 5 Std. bei 60° und 5 atü hydriert. Das Gemisch wurde anschliessend filtriert, mit Essigester verdünnt und mit 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässerige Phase wurde mit Äther überschichtet und in der Kälte auf pH = 2 angesäuert. Waschen der Ätherlösung mit Wasser, Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat und Einengen ergab 72 mg 6α-Hydroxypenicillansäure (**7**), die nach Umkristallisation aus Methylenchlorid einen Smp. von 172–175° (Zers.) hatte. $[\alpha]_D^{20} = +236°$ (c = 0,53 in Methanol). IR.-Spektrum (Tetrahydrofuran): u. a. Banden bei 1780, 1740 cm^{-1}.

$C_8H_{11}O_4NS$ (217,2) Ber. C 44,2 H 5,1 N 6,4% Gef. C 44,2 H 5,1 N 6,0%

Aus dem Neutralteil resultierten 393 mg Ausgangsmaterial **6**.

6α-Hydroxypenicillansäure-benzylester (**6**). Phenyldiazomethan wurde nach YATES & SHAPIRO [11] mit folgenden Abänderungen hergestellt: Die ätherische Lösung von Phenyldiazomethan, die man nach obiger Vorschrift erhielt, wurde im Rotationsverdampfer bei Raumtemperatur abgedampft. Der rote, ölige, mit wenig Wasser vermischte Rückstand wurde in Pentan gelöst, wobei das als Nebenprodukt entstandene Benzilazin kristallin ausfiel. Das Wasser wurde anschliessend in einem Scheidetrichter abgetrennt und das Nebenprodukt abfiltriert. Die so erhaltene Pentanlösung wurde direkt zur Veresterung eingesetzt.

2,26 g rohe 6α-Hydroxypenicillansäure (**7**) wurden in Äther (evtl. unter Zusatz von Methylenchlorid) gelöst und im Verlauf von ungefähr 1 Std. portionenweise mit einer Lösung von Phenyldiazomethan in Pentan versetzt, bis die orange Farbe blieb und keine Stickstoff-Entwicklung mehr beobachtet wurde. Das Gemisch dampfte man anschliessend ab. Der Rückstand wurde aus Methylenchlorid-Pentan umkristallisiert. Es resultierten 1,33 g 6α-Hydroxypenicillansäure-benzylester (**6**) vom Smp. 157–160°. Ausbeute: 22% d. Th., bezogen auf 6-Aminopenicillansäure. $[\alpha]_D^{20} = +191°$ (c = 0,53 in Methanol). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3560, 3420, 1780, 1745, 1600 (schwach), 1495, 1200, 1180 cm^{-1}.

$C_{15}H_{17}O_4NS$	Ber. C 58,8	H 5,2	O 21,0	N 4,6	S 10,4%
(307,4)	Gef. ,, 58,8	,, 5,7	,, 20,8	,, 4,4	,, 10,7%

6α-(Phenoxy-acetoxy)-penicillansäure-benzylester (**8**). 6,25 g (0,037 Mol) Phenoxyessigsäurechlorid wurden unter Kühlen in 500 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Darauf wurden 5,1 ml (0,037 Mol) Triäthylamin und 7,50 g (0,024 Mol) 6α-Hydroxypenicillansäure-benzylester (**6**), gelöst in 300 ml trockenem Methylenchlorid, zugegeben. Nach 3 Std. Stehen bei 25° wurde die Lösung einmal mit 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Man erhielt 12,3 g Rohprodukt, das an 350 g Kieselgel chromatographiert wurde. Eluation mit Chloroform und Umkristallisation der reinen Fraktionen aus Methanol-Äthanol ergab 6,40 g 6α-(Phenoxy-acetoxy)-penicillansäure-benzylester vom Smp. 75–76°. $[\alpha]_D^{20} = +135°$ (c = 0,54 in Methanol). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1790, 1745, 1600, 1590, 1495, 1200, 1165 cm^{-1}.

$C_{23}H_{23}O_6NS$	Ber. C 62,6	H 5,3	O 21,7	N 3,2	S 7,3%
(441,5)	Gef. ,, 62,9	,, 5,3	,, 21,3	,, 3,2	,, 7,3%

6α-(Phenoxy-acetoxy)-penicillansäure (**9**). 2,0 g 6α-(Phenoxy-acetoxy)-penicillansäure-benzylester (**8**) wurden in 300 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 4,0 g Palladium auf Bariumcarbonat (30%) während 8 Std. bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Das Gemisch wurde anschliessend filtriert und mit kalter 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die

wässerige Phase wurde mit Äther überschichtet und in der Kälte auf pH = 2 angesäuert. Waschen der Ätherlösung mit Wasser, Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat und Einengen ergab 1,65 g Rohprodukt. Umkristallisation aus Benzol lieferte reine 6α-(Phenoxy-acetoxy)-penicillansäure vom Smp. 127–128° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = +147°$ (c = 0,53 in Methanol). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3560, 3460, 1790, 1750 (Schulter), 1725, 1600, 1590, 1495, 1165 cm^{-1}.

$C_{16}H_{17}O_6NS$ (351,4) Ber. C 54,8 H 4,9 N 4,0 S 9,1% Gef. C 55,2 H 4,9 N 3,7 S 8,8%

Durch Zugeben eines Überschusses von N-Äthylpiperidin zu einer ätherischen Lösung von **9** erhielt man das N-Äthylpiperidin-Salz von **9**, das nach einmaligem Umfällen aus Aceton-Äther bei 133–136° schmolz. $[\alpha]_D^{20} = +133°$ (c = 0,53 in Wasser).

$C_{23}H_{32}O_6N_2S$	Ber. C 59,5	H 6,9	O 20,7	N 6,0	S 6,9%
(464,6)	Gef. ,, 59,2	,, 7,4	,, 20,6	,, 6,1	,, 6,9%

6α-Brosyloxypenicillansäure-benzylester (***10***). Eine Lösung von 614 mg (0,002 Mol) Hydroxyester **6** in 10 ml Chloroform und 1 ml Dimethylformamid wurde mit 535 mg (0,0021 Mol) *p*-Brombenzolsulfochlorid in 10 ml Chloroform versetzt. Dann gab man unter Rühren und Kühlen 0,31 ml (0,0021 Mol) Triäthylamin zu. Nach 4 Std. Stehen bei 25° wurde das Gemisch mit Chloroform verdünnt mit 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und anschliessend abgedampft: 1,2 g Rohprodukt, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Chloroform wurden 550 mg dünnschichtchromatographisch einheitliches Öl eluiert, das als 6α-Brosyloxypenicillansäure-benzylester identifiziert wurde. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1790, 1745, 1575, 1495, 1470, 1450, 1390, 1380, 1190, 1175 cm^{-1}.

$C_{21}H_{20}O_6NBrS_2$ (526,4) Ber. C 47,9 H 3,8 N 2,7 S 12,2% Gef. C 47,7 H 3,6 N 2,3 S 12,6%

6α-Mesyloxypenicillansäure-benzylester (***11***). 2,02 g (0,0066 Mol) Hydroxyester **6** wurden in 30 ml Chloroform und 1,5 ml Dimethylformamid gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 0,52 ml (0,0066 Mol) Methansulfochlorid in 20 ml Chloroform und anschliessend unter Rühren und Kühlen 0,92 ml (0,0066 Mol) Triäthylamin gegeben. Nach 4 Std. Stehen bei 25° wurde die Lösung mit Chloroform verdünnt, zweimal mit 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Umkristallisation des Rohproduktes aus Methanol-Äthanol lieferte 2,16 g 6α-Mesyloxypenicillansäure-benzylester vom Smp 98–99°. $[\alpha]_D^{20} = +152°$ (c = 0,50 in Methanol). IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1790, 1745, 1600 (schwach), 1495, 1450, 1370, 1180 cm^{-1}.

$C_{16}H_{19}O_6NS$ (385,5) Ber. C 49,9 H 5,0 N 3,6 S 16,6% Gef. C 50,2 H 5,1 N 3,6 S 16,8%

*Reaktionen des Mesylates **11** mit nucleophilen Reagenzien.* – *a) Mit Natriumthioacetat in Thioessigsäure:* 5 ml Thioessigsäure wurden vorsichtig mit 600 mg Natriumhydrid versetzt, wobei sich sofort ein Niederschlag bildete. Nach Zugabe von 386 mg des Mesylates **11** wurde das Reaktionsgemisch 4 Std. bei 25° gerührt. Anschliessend wurde die Thioessigsäure im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde mit 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Im IR.-Spektrum des Rohproduktes war keine Bande bei 1780 cm^{-1} (β-Lactam) vorhanden.

b) Mit Thioessigsäure: 150 mg Mesylat **11** wurden in 5 ml Thioessigsäure gelöst und 5 Std. bei 25° stehengelassen. Übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, das im IR.-Spektrum keine Absorptionsbande bei 1780 cm^{-1} aufwies.

c) Mit Natriumthioacetat in Dimethylformamid: 193 mg Mesylat **11** wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 300 mg Natriumthioacetat (hergestellt aus Thioessigsäure und Natriumhydrid, Abfiltrieren des Niederschlages und Waschen mit Äther) versetzt. Nach 24 Std. bei 25° wurde wie üblich aufgearbeitet. Auf Grund von IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm lag Ausgangsmaterial vor.

d) Mit Natriumacetat in Essigsäure: 150 mg Mesylat **11** wurden in 10 ml Eisessig gelöst und mit 150 mg wasserfreiem Natriumacetat versetzt. Man liess vorerst 18 Std. bei 25° stehen. Da nach Dünnschichtchromatogramm keine Reaktion eingetreten war, wurde das Gemisch noch 3 Std. bei 80° gehalten. Übliche Aufarbeitung lieferte ein Reaktionsprodukt, das im IR.-Spektrum keine Bande bei 1780 cm^{-1} aufwies.

e) Mit Natriumthiophenolat in Dimethylformamid: 50 mg Mesylat **11** und 50 mg Natriumthiophenolat wurden in 2 ml Dimethylformamid 72 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Übliche Aufarbeitung lieferte 27 mg Rohprodukt, das im IR.-Spektrum keine Absorption bei 1780 cm^{-1} aufwies.

*Reaktionen des Brosylates **10** mit nucleophilen Reagenzien. – a) Mit Natriumjodid:* 70 mg Brosylat **10** wurden in 3 ml Dimethylformamid gelöst, mit 70 mg NaJ in 3 ml Dimethylformamid versetzt und dann 16 Std. bei 90° gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Übliche Aufarbeitung lieferte 65 mg Rohprodukt, das auf Grund von IR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm als Ausgangsmaterial identifiziert wurde.

b) Mit Natriumacetat: Zu einer Lösung von 50 mg Brosylat **10** in 5 ml Dimethylformamid wurde eine Suspension von 50 mg Natriumacetat in 2 ml Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde vorerst eine Std. bei 50° und anschliessend 30 Min. bei 100° gehalten. Da im Dünnschichtchromatogramm keine Veränderung festzustellen war, wurde noch 30 Min. auf 150° erwärmt. Dies führte zu einem komplexen Reaktionsgemisch, das nicht weiter untersucht wurde.

c) Mit Natriumazid: 50 mg Brosylat **10** und 19 mg Natriumazid wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 45 Min. bei 100° gehalten. Im Dünnschichtchromatogramm war neben Ausgangsmaterial ein komplexes Gemisch von Produkten zu erkennen.

Penicillin-V-benzylester (***13***). 26,4 g Kaliumsalz von Penicillin V (**12**) wurden in 100 ml Dimethylformamid suspendiert, mit 60 ml Benzylbromid versetzt und anschliessend 2 Std. bei 25° gerührt [6]. Darauf goss man das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahierte zweimal mit Äther. Die organische Phase wurde mit 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung ergab 36 g Rückstand, der an Kieselgel chromatographiert wurde. Umkristallisation der reinen Fraktionen aus Methanol lieferte 16,9 g Penicillin-V-benzylester vom Smp. 71–72°. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 3400, 1790, 1745, 1695, 1600, 1590, 1520, 1495 cm^{-1}.

$C_{23}H_{24}O_5N_2S$	Ber.	C 62,7	H 5,5	O 18,2	N 6,4	S 7,3%
(440,5)	Gef.	,, 62,4	,, 5,4	,, 18,3	,, 6,3	,, 7,4%

*Nitrosamid **14***. 35 ml einer 26,4-proz. Lösung von N_2O_4 in Chloroform wurden bei – 5° mit 24 g wasserfreiem Natriumacetat versetzt. Anschliessend wurden im Verlauf von 20 Min. unter Rühren 8,0 g Penicillin-V-benzylester (**13**) in 90 ml Chloroform zugetropft. Dann gab man noch 35 ml der N_2O_4-Lösung in einer Portion dazu und rührte weitere 30 Min. bei – 5°. Darauf wurde das Reaktionsgemisch mit Chloroform verdünnt, einmal mit 1 N Kaliumhydrogencarbonat-Lösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und darauf eingeengt. Es resultierten 9,8 g amorphes Nitrosamid **14**, das nach Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum noch wenig Ausgangsmaterial enthielt. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 1790, 1745, 1605, 1545, 1505 cm^{-1}.

*Reduktion des Nitrosamids **14**. – a) Katalytisch:* 300 mg Nitrosamid **14** wurden in 20 ml Essigester gelöst und in Gegenwart von 200 mg Palladium auf Kohle (10%) bei 25° und Normaldruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde nach 2 Std. filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand enthielt nach Dünnschichtchromatogramm und IR.-Spektrum fast ausschliesslich *Penicillin-V-benzylester* (***13***). Eine analoge Hydrierung in Eisessig führte zum gleichen Resultat.

b) Mit Zink: 500 mg Nitrosamid **14** wurden in 10 ml Eisessig gelöst, mit 500 mg Zinkstaub versetzt und anschliessend 2 Std. bei 25° gerührt. Darauf wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel ergab 250 mg Kristalle, die nach Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit Penicillin-V-benzylester (**13**) identisch waren.

c) Mit Natriumdithionit: 300 mg Nitrosamid **14** wurden in einem Gemisch von 10 ml Methanol und 2 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 300 mg $Na_2S_2O_4$ wurde 60 Min. bei 25° gerührt. Anschliessend goss man das Reaktionsgemisch auf Wasser und extrahierte mit Chloroform. Trocknen und Eindampfen der organischen Phase ergab Kristalle, die nach Smp., Misch-Smp. und Dünnschichtchromatogramm als Penicillin-V-benzylester (**13**) identifiziert wurden.

*Pyrolyse des Nitrosamids **14***. 3,0 g Nitrosamid **14** wurden in 90 ml Benzol gelöst und 24 Std. bei 50° gehalten. Anschliessend wurde die Lösung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Eluation mit Chloroform-Methanol (49:1) ergab 400 mg eines dünnschicht-

chromatographisch einheitlichen Öls, das auf Grund der IR.- und NMR.-Spektren als 6α-(*Phenoxyacetoxy*)-*penicillansäure-benzylester* (***8***) identifiziert wurde.

Die nachfolgend eluierten Chromatogramm-Fraktionen wurden nicht weiter untersucht, da es sich um komplexe Gemische handelte.

Behandlung des Nitrosamids ***14*** *mit Kieselgel.* 4,7 g Nitrosamid **14** wurden in 500 ml Chloroform gelöst und in Gegenwart von 140 g Kieselgel 30 Min bei 25° gerührt. Anschliessend wurde das Gemisch filtriert und das Kieselgel mit Chloroform gewaschen. Eindampfen des Filtrates lieferte 580 mg Öl, das an 18 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Chloroform wurden 240 mg eines dünnschichtchromatographisch weitgehend sauberen, gelben Öls eluiert. Auf Grund der spektralen Daten dürfte es sich um 6-*Diazopenicillansäure-benzylester* (***15***) handeln. IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u. a. Banden bei 2100, 1760 (breit), 1600, 1400 cm^{-1}.

6-Diazopenicillansäure-benzylester (***15***). 146 mg (0,0037 Mol) des Oxalsäure-Salzes von 6-Aminopenicillansäure-benzylester (**16**) [9] wurden in 25 ml Wasser und 8 ml Aceton gelöst. Dann wurden unter Rühren 38 mg (0,0055 Mol) Natriumnitrit in wenig Wasser zugegeben, wobei der pH von 2,5 auf 3,5 stieg. Nach einer Stunde wurde das Reaktionsgemisch wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 93 mg Rohprodukt, das an 2,7 g Kieselgel chromatographiert wurde. Mit Chloroform eluierte man 25 mg eines gelben, dünnschichtchromatographisch einheitlichen Öls, bei dem es sich auf Grund der Spektren um 6-Diazopenicillansäure-benzylester handelte.

SUMMARY

The synthesis of 6α-acyloxy-penicillanic acids either by deamination of 6-aminopenicillanic acid or by rearrangement of N-nitroso-penicillins is described.

Pharmazeutisch-chemische Forschungslaboratorien
SANDOZ AG, Basel

LITERATURVERZEICHNIS

[1] G. CIGNARELLA, G. PIFFERI & E. TESTA, J. org. Chemistry *27*, 2668 (1962).
[2] G. F. H. GREEN, J. E. PAGE & S. E. STANIFORTH, J. chem. Soc. *1965*, 1595; Chem. Commun. *1966*, 597.
[3] K. D. BARROW & T. M. SPOTSWOOD, Tetrahedron Letters *1965*, 3325.
[4] I. MCMILLAN & R. J. STOODLEY, Tetrahedron Letters *1966*, 1205.
[5] E. H. WHITE, J. Amer. chem. Soc. *77*, 6008, 6011, 6014 (1955).
[6] A. W. CHOW, N. M. HALL & J. R. E. HOOVER, J. org. Chemistry *27*, 1381 (1962).
[7] S. MARBURG, J. org. Chemistry *30*, 2834 (1965).
[8] J. M. MUCHOWSKI, Tetrahedron Letters *1966*, 1773.
[9] Belg. Patent 634374 (1964).
[10] E. D. NICOLAIDES, R. D. WESTLAND & E. L. WITTLE, J. Amer. chem. Soc. *76*, 2890 (1954).
[11] P. YATES & B. L. SHAPIRO, J. org. Chemistry *23*, 759 (1958).