

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Barnekow, G. Winkelmann & H. Zähler*, Arch. Mikrobiol. (in Vorbereitung).
- [2] *W. Keller-Schierlein, V. Prelog & H. Zähler*, Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe (Ed. *L. Zechmeister*) 22, 279 (1964).
- [3] *K. B. Mullis, J. R. Pollack & J. B. Neilands*, Biochemistry 10, 4894 (1971).
- [4] *W.-D. Linke, A. Cruieger & H. Diekmann*, Arch. Mikrobiol. 85, 44 (1972).
- [5] *F. Gibson & D. I. Magrath*, Biochim. biophys. Acta 192, 175 (1969).
- [6] *C. L. Atkin & J. B. Neilands*, Biochemistry 7, 3734 (1968); *T. Anke & H. Diekmann*, FEBS Letters 27, 259 (1972).
- [7] *H. Diekmann*, Arch. Mikrobiol. 73, 65 (1970).
- [8] *W. Keller-Schierlein & H. Diekmann*, Helv. 53, 2035 (1970).
- [9] *W. Keller-Schierlein & B. Maurer*, Helv. 52, 603 (1969).
- [10] *B. Maurer & W. Keller-Schierlein*, Helv. 52, 388 (1969).
- [11] *E. Bayer & K. Schmidt*, Tetrahedron Letters 1973, 2051.
- [12] *V. Prelog & A. Walser*, Helv. 45, 631 (1962).
- [13] *W. Keller-Schierlein, P. Mertens, V. Prelog & A. Walser*, Helv. 48, 710 (1965).
- [14] *H. Meister*, Liebigs Ann. Chem. 679, 83 (1964); *E. Schmidt, A. Ascherl & L. Mayer*, Ber. deutsch. chem. Ges. 58, 2430 (1925).
- [15] *W. Keller-Schierlein, J. Widmer & B. Maurer*, Helv. 55, 198 (1972).
- [16] *A. L. Remizov & G. A. Tsuethova*, Akad. Nauk SSSR, Otdelye Obšč. i Techn. Chim. 1965, 129; Chem. Abstr. 65, 614a (1966).
- [17] *W. Keller-Schierlein*, Helv. 46, 1920 (1963); *W. Keller-Schierlein, H. Zähler, V. Pünter-Streit & H. Bär*, Biochem. Z. 341, 378 (1965).
- [18] *Y. Isowa, T. Takashima, M. Ohmori, H. Kurita, M. Sato & K. Mori*, Bull. chem. Soc. Japan 45, 1467 (1972).
- [19] *R. Muntwyler & W. Keller-Schierlein*, Helv. 55, 2071 (1972).
- [20] *J. T. Hays, G. F. Hager, H. M. Engelmann & H. M. Spurlin*, J. Amer. chem. Soc. 73, 5369 (1951); *C. H. Hoffman, A. F. Wagner, A. N. Wilson, E. Walton, C. H. Shunk, D. E. Wolf, F. W. Holly & K. Folkers*, J. Amer. chem. Soc. 79, 2316 (1957).
- [21] *I. Heilbron, E. R. H. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon*, J. chem. Soc. 1949, 1823.
- [22] *J. W. Cornforth, R. H. Cornforth, G. Popjak & I. Y. Gore*, Biochem. J. 69, 146 (1958).

208. Azidiniumsalze<sup>1)</sup>

12. Mitteilung [1]

**Das ambidente reaktive Verhalten des  
2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-Ions gegenüber Nucleophilen**

von **Heinz Balli**

Institut für Farbenchemie der Universität Basel  
Chemisches Institut der Universität Marburg a. d. Lahn

(9. VIII. 74)

*Zusammenfassung:* Die Reaktivität von «harten» und «weichen» Nucleophilen (Hydroxid, Methoxid, Dimethylamin, 2-Imino-3-äthyl-benzthiazolin, Triphenylphosphin, Carbanionen, Azid, Cyanid, Arylsulfonat, 3-Äthyl-benzthiazolin-2-yliden, 3-Methyl-benzthiazolinon-(2)-hydrazon)

<sup>1)</sup> *Anmerkung der Redaktion:* Dieser Name ist nicht in den IUPAC-Regeln der organischen Nomenklatur zu finden. Seine Ableitung wird in der 1. Mitt. Liebigs Ann. Chem. 647, 1 (1961) dargelegt. Um den Zusammenhang mit früheren Abhandlungen der gleichen Reihe zu wahren, wird auf Wunsch von Prof. *Balli* der Titel «Azidiniumsalze» beibehalten.

gegenüber dem ambidenten elektrophilen 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-Ion wird untersucht. Das reaktive Verhalten lässt sich mit Hilfe des HSAB-Konzepts von *Pearson* deuten.

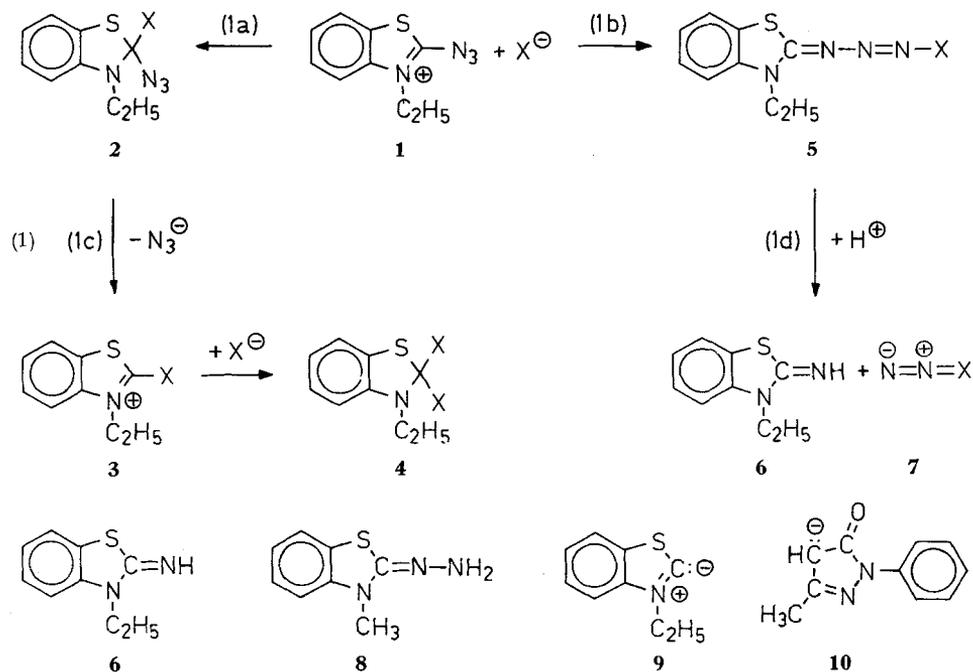
**Problemstellung.** – Wie bereits kurz mitgeteilt [2], zeigen heterocyclische Azidinium-Ionen, z.B. **1**, gegenüber Nucleophilen X ein ambidentes reaktives Verhalten (1):

Die nucleophile Addition von X an **1** kann entweder auf dem Wege (1a) am «Carbenium-Ion» **1a** (vgl. S. 178) erfolgen und führt über **2** zum Substitutionsprodukt **3**, das bei genügend grosser Elektrophilie ein weiteres Nucleophil X zu **4** anlagert; sie kann aber auch auf dem Weg (1b) am «Azenium-Ion» **1b** (vgl. S. 178) eintreten, wobei häufig die Triazene **5** als Endprodukte entstehen. Bei geeigneter Struktur des Nucleophils X werden Folgereaktionen, z.B. (**1d**), zu Diazoverbindungen **7** [3] beobachtet.

Das allgemeine Interesse an der Reaktivität ambidenter Ionen [4] bewog uns, das Verhalten des ambidenten Elektrophils **1** näher zu untersuchen, um Struktur-Reaktivitäts-Beziehungen zwischen **1** und den Nucleophilen X aufzuzeigen.

Folgende Nucleophile wurden in diese vergleichende Untersuchung einbezogen: Hydroxid-Ion, Methoxid-Ion, Azid-Ion, Cyanid-Ion, *p*-Toluolsulfinat-Ion, Dimethylamin, Triphenylphosphin, 2-Imino-3-äthyl-benzthiazolin (**6**) [5], 2-Hydrazono-3-methyl-benzthiazolin (**8**) [6] [7], 3-Äthyl-benzthiazolin-2-yliden (**9**) [8] und das Anion **10** des 2-Phenyl-5-methyl- $\Delta^6$ -pyrazolin-3-ons [9].

Das ambidente Elektrophil **1** wurde in Form des 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborats **11** eingesetzt.



**Ergebnisse.** – **11** reagiert schon bei Raumtemperatur spontan mit verdünnter Natronlauge. Einziges Produkt dieser alkalischen Hydrolyse des Azidiniumsalzes **11** ist 2-Oxo-3-äthyl-benzthiazolin (**12**) [5].

Der Umsatz mit Natriummethoxid in Methanol führt zu 2,2-Dimethoxy-3-äthyl-benzthiazolin **13**, der Umsatz mit 2-Imino-3-äthyl-benzthiazolin (**6**) zu Bis-[3-äthyl-benzthiazol-(2)]-azamonomethincyanin-tetrafluorborat (**14**) [5].

Bei der Reaktion von **11** mit Dimethylamin in Wasser/Dimethylformamid bei 0° entsteht zunächst das Zwischenprodukt der nucleophilen Substitution: 2-Azido-2-dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolin (**15**). Es lässt sich isolieren und analysieren. Seine Konstitution wird durch die Elementaranalyse, das Infrarot-Spektrum ( $\nu_{N_2}$ : 2050  $\text{cm}^{-1}$ ), sowie durch die säurekatalysierte Rückspaltung in die Edukte erhärtet. Die Umwandlung in 2-Dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolium-azid **16**, das Endprodukt der Substitution, gelingt leicht durch Lösen in feuchtem Chloroform bei 50° und Fällung mit Toluol. Das Azid-Ion in **16** lässt sich mit Silbernitrat titrieren. Der IR-Spektrenvergleich von **16** mit einem auf unabhängigem Wege hergestellten 2-Dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat (**16'**) zeigt Identität der Kationen.

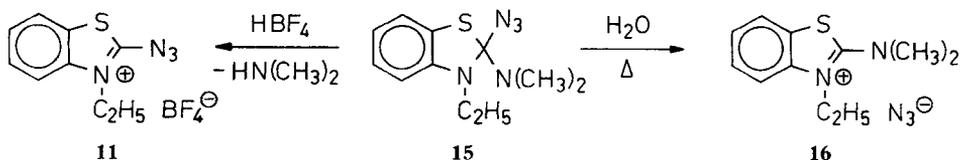
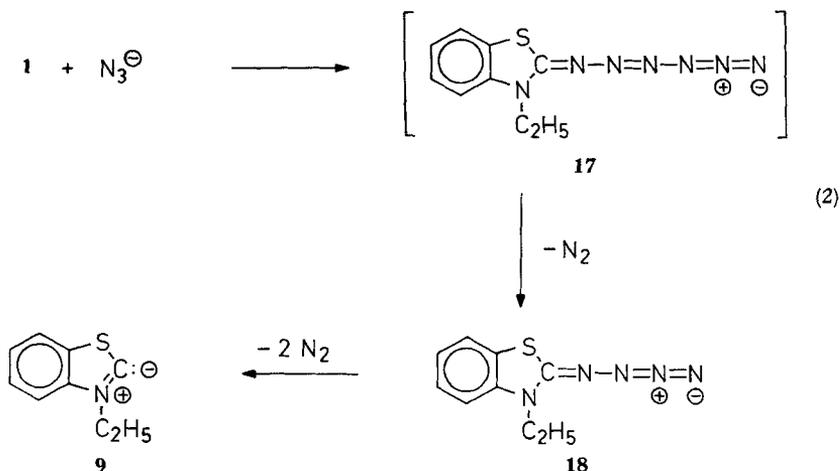


Tabelle 1. Reaktionsprodukte aus 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat **11** und «hartem» Nucleophilen X

Nucleophil X	Produkt	Medium	Reaktionstemperatur
Hydroxid-Ion	2-Oxo-3-äthyl-benzthiazolin <b>12</b> [5]	2N Natronlauge	25°
Methoxid-Ion	2,2-Dimethoxy-3-äthyl-benzthiazolin <b>13</b>	Natriummethylat/ Methanol	25°
2-Imino-3-äthyl-benzthiazolin	Bis-[3-äthyl-benzthiazol-(2)]-azamono-methincyanin-tetrafluorborat <b>14</b> [5]	Dimethylformamid	100°
Dimethylamin	2-Azido-2-dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolin <b>15</b> 2-Dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolium-azid <b>16</b>	Dimethylamin/Wasser Chloroform/Wasser	0° 50°
Azid-Ion	2-Tetrazo-3-äthyl-benzthiazolin <b>18</b> [5] [8] [10]	Natriumazid/Dimethylformamid	- 50°

Die Reaktion des Azid-Ions mit **11** in einem aprotisch dipolaren Lösungsmittel (z.B. Dimethylformamid oder Acetonitril) bei -50° führt – vermutlich über 2-Hexazo-3-äthyl-benzthiazolin (**17**) [10] – zu 2-Tetrazo-3-äthyl-benzthiazolin (**18**) [5] [8] [10], dem ersten Vertreter einer Tetrazoverbindung, die bei Raumtemperatur in das nucleophile Carben 3-Äthyl-benzthiazolin-2-yliden (**9**) [8] [10] [11] und Stickstoff zerfällt (2):

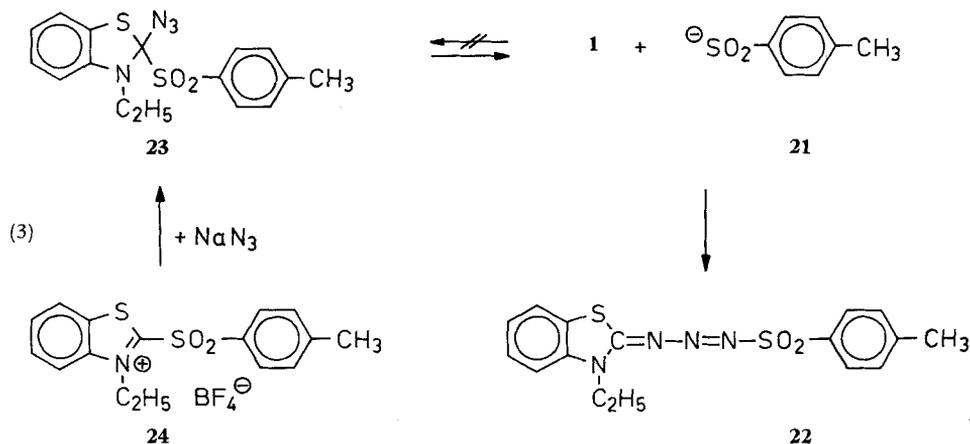


Wie bereits erwähnt, führt die Addition «weicher» Nucleophile X an **1** nach (1b) zu Triazenderivaten:

Bei der Addition von Cyanid-Ionen bildet sich in hoher Ausbeute 1-Cyano-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen (**19**), bei der Addition von Triphenylphosphin das 1-Triphenylphosphonio-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen-tetrafluoroborat (**20**):

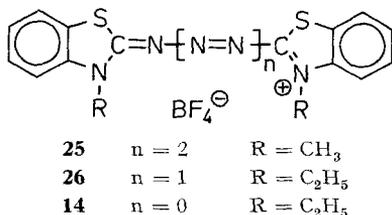


Das weiche *p*-Toluolsulfonat-Ion **21** addiert sich zu 1-(*p*-Toluolsulfonyl)-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen (**22**). Die thermodynamische Kontrolle dieser Additionsreaktion lässt sich an folgendem Experiment zeigen (3):



Versucht man das thermodynamisch instabile und damit «verbotene» Additionsprodukt **23** auf einem Umweg aus **24** und Azid-Ionen herzustellen, so beobachtet man allein die Bildung von **22**.

Im Gegensatz zum Imin **6** ist das Hydrazon **8** in die Gruppe der weichen Nucleophile einzustufen, wie das niedrige Oxydationspotential [6] erwarten lässt. Daher führt auch seine Reaktion mit **1** ( $\text{CH}_3$  statt  $\text{C}_2\text{H}_5$ ) primär zur Addition am Azeniumstickstoff, gefolgt von einer Oxydation zum Pentaazapentamethincyanin **25** [7]. Das aus der Reaktion (2) herstellbare nucleophile Carben **9** addiert sich zum Triaza-trimethincyanin **26** [11] [12]:

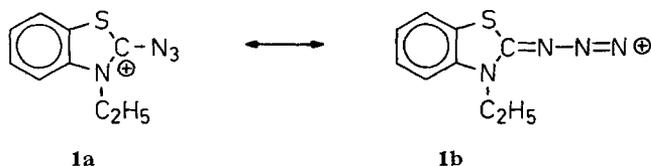


Auch der Primärschritt der Diazogruppenübertragung heterocyclischer Azidiumsalsze [3] [13] auf die weichen Anionen reaktiver Methylenverbindungen, z.B. auf **10** [9], fällt in diese Gruppe.

**Diskussion.** – Das reaktive Verhalten des ambidenten Kations **1** gegenüber Nucleophilen lässt sich unter Heranziehung des «Konzepts der harten und weichen Säuren und Basen (HSAB)» von *Pearson* [14] verstehen. Dem ambidenten Kation **1** müssen zwei elektrophile Reaktionsstellen unterschiedlicher «Härte» zugeordnet werden: Grenzstruktur **1a** verdeutlicht das harte Zentrum «Carbenium-Ion», Grenzstruktur **1b** das weiche Zentrum «Azenium-Ion».

Tabelle 2. Reaktionsprodukte aus 2-Azido-3-äthyl (bzw. -3-methyl)-benzthiazolium-tetrafluorborat **11** und «weichen» Nucleophilen X

Nucleophil X	Produkt	Medium	Reaktionstemperatur
Cyanid-Ion	1-Cyano-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen <b>19</b>	Wasser	25°
Triphenylphosphin	1-Triphenylphosphonium-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen-tetrafluorborat <b>20</b>	Aceton	25°
<i>p</i> -Toluolsulfonat-Ion	1-( <i>p</i> -Toluolsulfonyl)-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen <b>22</b>	Dimethylformamid/ Wasser	25°
2-Hydrazono-3-methyl-benzthiazolin <b>8</b>	Bis-[(3-methyl-benzthiazol-(2))-pentaazapentamethincyanin-tetrafluorborat <b>25</b> [7]	Dimethylformamid/ Ameisensäure	
3-Äthyl-benzthiazolinylliden <b>9</b>	Bis-[3-äthyl-benzthiazol-(2)]-triazatrimethin-cyanin-tetrafluorborat <b>26</b> [11] [12]	Dimethylformamid	25°
2-Phenyl-5-methyl-pyrazolin-3-onat-Ion	2-Phenyl-5-methyl-4-diazo- $\Delta^5$ -pyrazolin-3-on [9]	Dimethylformamid/ Wasser	25°



Die untersuchten Nucleophile X lassen sich in zwei Gruppen aufteilen: «Harte Basen»: vgl. Nucleophile der Tab. 1; «Weiche Basen»: vgl. Nucleophile der Tab. 2.

In Übereinstimmung mit dem HSAB-Konzept reagieren «Harte Basen» mit dem «harten», «weiche Basen» mit dem «weichen» elektrophilen Zentrum von **1**.

Eine scheinbare Ausnahme zeigt die Reaktion des Azid-Ions. Man erwartet nach dem HSAB-Konzept eine Reaktion nach Weg (1a), die zu einem Austausch der Azidogruppe unter Regenerierung des Azidinium-Ions **1** führen würde. Tatsächlich findet vor der Reaktion nach (1b) ein solcher schneller Austausch statt, was mittels <sup>15</sup>N-markierter Azidogruppe bewiesen wurde [10]. Der thermodynamisch günstigere Reaktionsweg ist aber (1b), führt er doch über 2-Hexazo-3-äthyl-benzthiazolin unter N<sub>2</sub>-Eliminierung zu stabileren Folgeprodukten [10].

Der Verfasser dankt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für eine Sachbeihilfe, Frau *Irene Gipp* (Chemotechnikerin) für zuverlässige experimentelle Mithilfe.

### Experimenteller Teil

**2,2-Dimethoxy-3-äthyl-benzthiazolin (13)**. Man löst 0,28 g Natrium in 20 ml trockenem Methanol, gibt nach Kühlung auf 0° 2,92 g (10 mmol) 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat (**11**) – suspendiert in 30 ml trockenem Methanol – unter Schütteln hinzu und entfernt das Lösungsmittel bei Raumtemperatur (Vakuum) im Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird mit 10 ml Benzol ausgezogen, der Extrakt nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels im Kugelrohr destilliert: 1,5 g gelbliches Öl, laut gas-chromatographischer Analyse ein Gemisch aus 75% **13** und 21% 2-Oxo-3-äthyl-benzthiazolin (**12**). Wandelt sich beim Stehenlassen zunehmend in **12** um. Das Gemisch wird durch präparative Gas-Chromatographie aufgetrennt.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (225,3) Ber. C 58,64 H 6,71 N 6,22% Gef. C 58,90 H 6,70 N 6,44%

**2-Azido-2-dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolin (15)**. Man löst 2,92 g (10 mmol) 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat in 50 ccm Dimethylformamid unter Zusatz von 30 g Würfelis und giesst die kalte Lösung unter Schütteln zu 50 ml einer vorgekühlten 10proz. wässrigen Lösung von Dimethylamin. Nach einiger Zeit wird der ausgefallene, schwach gelbliche Niederschlag abgesaugt und gut mit Eiswasser ausgewaschen. Eine schnelle Trocknung im Vakuum (über Kieselgel) ist erforderlich: 1,60 g (64%) fahlgelbe Blättchen, schwer löslich in Wasser. Smp. 76–80° (Zers.). IR. (KBr): ν<sub>N<sub>3</sub></sub> = 2043 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>S (249,3) Ber. C 53,00 H 6,06 N 28,03% Gef. C 53,04 H 6,12 N 27,30%

**2-Dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolium-azid-dihydrat (16)**. 0,249 g (1 mmol) 2-Azido-2-dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolin (**15**) wird in 5 ml Chloroform (wasserhaltig) in der Wärme gelöst und nach Filtration der Lösung mit Toluol versetzt. Der schwach rosa gefärbte Niederschlag wird abgesaugt und mit Chloroform/Toluol 1:5 gewaschen: 0,150 g (52%) weisse Nadeln, leicht löslich in Wasser. Smp. 112–114° (aus Chloroform/Toluol). IR. (KBr): ν<sub>N<sub>3</sub></sub> = 2016 cm<sup>-1</sup>.

C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>S · 2H<sub>2</sub>O (285,3) Ber. C 46,30 H 6,71 N 24,55% Gef. C 46,37 H 6,52 N 25,24

**2-Dimethylamino-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat (16')**, 5,08 g (30 mmol) 2-Chlorbenzthiazol und 10 ml 40proz. wässrige Dimethylaminlösung werden in 30 ml Äthanol 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 50 ml Wasser dispergiert und mit 20 ml 2N Natronlauge versetzt. Durch Ausziehen mit Methylenechlorid und

Eindampfen der organischen Phase im Vakuum erhält man rohes 2-Dimethylamino-benzthiazol, welches in 15 ml Äthylenchlorid gelöst und unter Zugabe von 8 g Triäthylxonium-fluorborat äthyliert wird. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Umkristallisation aus Methanol erhält man 5,00 g (56,5%) weisse Kristalle, Smp. 129–130°.

$C_{11}H_{15}BF_4N_2S$  (294,1) Ber. C 44,94 H 5,14 N 9,53% Gef. C 45,14 H 4,94 N 9,75%

1-(*p*-Toluolsulfonyl)-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen (**22**). Unter Rühren lässt man zu einer wässrigen Lösung von 25 mmol Natrium-*p*-toluolsulfinat die Lösung von 20 mmol 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat in Dimethylformamid/Wasser hinzutropfen, saugt nach einiger Zeit den ausgefallenen, gelben Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser und trocknet über Silicagel: 6,61 g (92%) gelbe Blättchen (aus Dimethylformamid/Wasser), Smp. 130–133° (Zers.)  
 $C_{16}H_{16}N_4O_2S_2$  (360,4) Ber. C 53,31 H 4,48 N 15,54% Gef. C. 53,23 H 4,84 N 15,80%

1-Triphenylphosphonio-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen-tetrafluorborat (**20**). Man rührt bei 0° eine Suspension von 2,92 g (10 mmol) 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat und 2,62 g (10 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml Aceton 2 Std. lang, saugt den gebildeten gelben Niederschlag ab und wäscht mit Aceton: 2,50 g (54%) gelbe Prismen, Smp. 164–167 (Zers.)

$C_{27}H_{24}BF_4N_4PS$  (554,1) Ber. C 58,5 H 4,30 N 10,1% Gef. C 58,9 H 4,25 N 10,4%

1-Cyano-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen (**19**). 1,46 g (5 mmol) 2-Azido-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat, in Wasser gelöst, werden zu einer wässrigen Lösung von 0,5 g Natriumcyanid gegeben, der ausgefallene Niederschlag nach dem Trocknen aus Äthanol umkristallisiert: 0,80 g (70%) gelbe Nadeln, Smp. 233–234° (Zers.).

$C_{10}H_9N_5S$  (231,3) Ber. C 51,92 H 3,93 N 30,28% Gef. C 52,03 H 3,99 N 30,27%

2-(*p*-Toluolsulfonyl)-benzthiazol (**27**). Eine Dispersion von 8,47 g (0,05 mol) 2-Chlorbenzthiazol und 8,90 g (0,05 mol) Natrium-*p*-toluolsulfinat in 40 ml Dimethylformamid wird unter Rühren 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Man versetzt die Reaktionsmischung mit heissem Wasser bis zur beginnenden Trübung und lässt unter Rühren erkalten und auskristallisieren. Das abgeseugte Rohprodukt wird mit Methanol/Wasser ausgewaschen und getrocknet: 7,70 g (53%) gelbliche Prismen, Smp. 149–150° (aus Äthanol).

$C_{14}H_{11}NO_2S$  (289,2) Ber. C 58,11 H 3,83 N 4,84% Gef. C 57,91 H 3,66 N 4,78%

2-(*p*-Toluolsulfonyl)-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat (**24**). 1,45 g (5 mmol) 2-(*p*-Toluolsulfonyl)-benzthiazol und 1,50 g Triäthylxonium-fluorborat werden in 10 ml trockenem Äthylenchlorid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird der langsam kristallisierende Rückstand aus wenig Äthylenchlorid/Äther umkristallisiert: 1,42 g (70%) farblose Prismen, Smp. 150–160° (Zers.).

$C_{16}H_{16}BF_4NO_2S_2$  (405,2) Ber. C 47,41 H 3,98 N 3,46% Gef. C 47,42 H 3,85 N 3,12%

1-(*p*-Toluolsulfonyl)-3-(3-äthyl-benzthiazolin-2-yliden)-triazen (**22**) aus 2-(*p*-Toluolsulfonyl)-3-äthyl-benzthiazolium-tetrafluorborat (**24**). Man löst das Rohprodukt von **24** in 25 ml Acetonitril, gibt unter Rühren 0,5 g Natriumazid hinzu und versetzt nach einigen Min. mit 5 ml Wasser. Aus der gelbgefärbten Lösung scheiden sich bei langsamer Zugabe von weiteren 20 ml Wasser gelbe Nadeln aus: 1,42 g (70%), Smp. 129–131° (Zers.) (aus Dimethylformamid/Wasser). Ein Misch-Smp. mit authentischen Material **22** zeigte keine Depression.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 11. Mitteilung: *B. Hellrung & H. Balli*, *Helv. 57*, 1185 (1974).
- [2] *H. Balli*, *Angew. Chem.* **82**, 86 (1970).
- [3] *H. Balli & V. Müller*, *Angew. Chem.* **76**, 573 (1964).
- [4] *S. Hüinig*, *Angew. Chem.* **76**, 400 (1964); *R. Gompfer*, *ibid.* **76**, 412 (1964).
- [5] *H. Balli*, *Liebigs Ann. Chem.* **647**, 11 (1961).
- [6] *S. Hüinig, H. Balli, H. Nöther & H. Geiger*, *Liebigs Ann. Chem.* **628**, 56 (1959).
- [7] *S. Hüinig, H. Balli & H. Quast*, *Angew. Chem.* **74**, 28 (1962); *S. Hüinig & H. Quast*, *Liebigs Ann. Chem.* **711**, 139 (1968).
- [8] *H. Balli*, *Chimia* **22**, 49 (1968).
- [9] *H. Balli & R. Gipp*, *Liebigs Ann. Chem.* **699**, 133 (1966).

- [10] *W. Kalk*, Diplomarbeit Universität Marburg 1967.  
 [11] *H. Balli*, *Textilveredlung* 4, 37 (1969).  
 [12] *H. Balli & F. Kersting*, *Liebigs Ann. Chem.* 663, 96 (1963).  
 [13] *M. Regitz*, *Angew. Chem.* 79, 786 (1967).  
 [14] *R. G. Pearson*, "Hard and soft acids and bases", Dowden, Hutchinson & Ross, Inc., Stroudsburg 1973.

## 209. Neue $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Über Derivate der 3-Hydroxy-7-amino-ceph-3-em-4-carbonsäure

Modifikationen von Antibiotika, 10. Mitteilung [1]

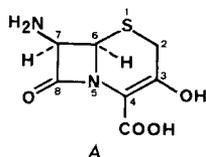
von **Riccardo Scartazzini** und **Hans Bickel**

Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, Basel

(8. VII. 74)

*Summary.* 3-Hydroxy-ceph-3-em-esters **5 a–c**, versatile intermediates for the preparation of new  $\beta$ -lactam antibiotics, were obtained by ozonolysis of the corresponding 3-methyldene-esters **3 a–c**. Reduction and elimination gave the 3-unsubstituted ester **13**; derivatives **16 a–c** and **20–22** resulted from O-alkylation. The 3-methoxy-esters **16 a–c** were converted into the corresponding acids **23 a–d**. Several other transformations of the  $\beta$ -ketoester system are described.

Im folgenden berichten wir über neuartige Cephalosporine, die sich formal von der bis anhin unbekanntem 7-Amino-3-hydroxy-ceph-3-em-4-carbonsäure **A** ableiten\*).



Zu deren Darstellung verwendeten wir als Ausgangsmaterial 3-Methyldencephamverbindungen des Typs **2** (vgl. *Schema 1*). Solche sind vor kurzem von japanischen und amerikanischen [2] Autoren beschrieben worden. **2a** (Smp. 162–163°) und **2c** (Smp. 190°) erhielten wir in mässiger Ausbeute unter Berücksichtigung der Angaben von *Ochiai et al.* aus den entsprechenden 7-N-Acyl-aminocephalosporansäuren **1a** und **1c** durch Reduktion mit Chrom(II)-acetat in Dimethylsulfoxid<sup>1)</sup>. Etwas bessere Ausbeuten (39%) liessen sich bei der Darstellung von **2b** (Smp. 185–188°) erreichen. In diesem Falle wurde das Äthanolaminsalz der 7-Phenoxyacetamidocephalosporansäure **1b** in Phosphatpuffer (pH 6,5) mit Aluminium-amalgam reduziert<sup>2)</sup>. Die 3-Methyldencephamsäuren **2** wurden mit Diphenyldiazomethan in die entsprechenden Benzhydrylester **3a** (Smp. 151–153°), **3b** und **3c** (Smp. 156–158°)

\*) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen sind von *R. R. Chauvette & P. A. Pennington*, *J. Amer. chem. Soc.* 96, 4986 (1974), ähnliche Verbindungen beschrieben worden (vgl. dazu auch [9]).

1) Die Strukturen dieser wie auch sämtlicher nachfolgend beschriebenen Verbindungen ergeben sich zweifelsfrei aus den mikroanalytischen und spektroskopischen Daten (vgl. exper. Teil).

2) Wir danken Herrn Dr. *B. Fechtig* aus unseren Laboratorien für die Arbeitsvorschrift.