

F. Eiden und J. Dusemund

Synthese und Eigenschaften von Thioxantheno-1.4-diazepinon-1.8.8-trioxiden¹⁾

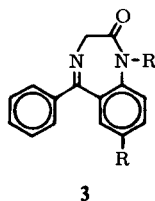
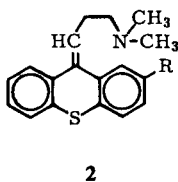
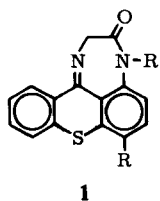
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 14. Juli 1970)

Thioxantheno-1.4-diazepinon-1.8.8-trioxide (15 a, b) können aus 1-Amino-thioxanthonoxim-10.10-dioxiden (13 a, b) durch Reaktion mit Chloracetylchlorid und Erhitzen der so gebildeten Amide (14 a, b) in Alkohol, ggf. unter Zusatz von Natronlauge, dargestellt werden.

Thioxantheno-1.4-diazepinone-1.8.8-trioxides

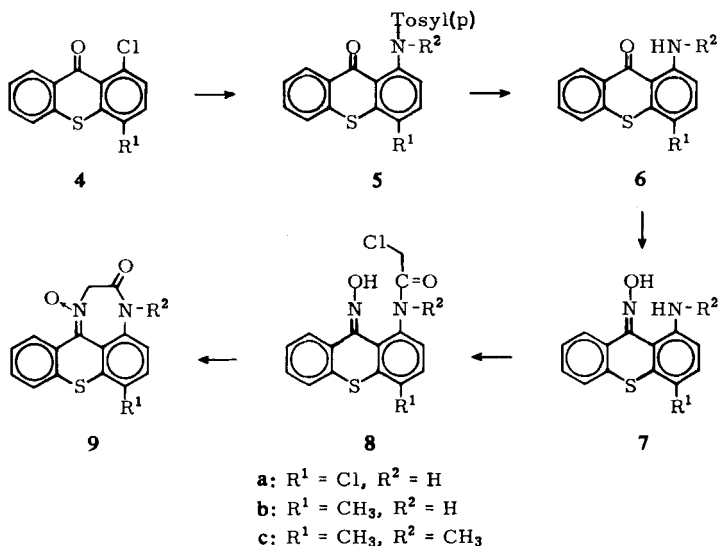
Thioxantheno-1.4-diazepinone-1.8.8-trioxides (15 a, b) can be obtained from 1-amino-thioxanthonoxime-10.10-dioxides (13 a, b) by reaction with chloroacetyl chloride and heating the formed amides (14 a, b) in alcohol, if necessary under addition of sodium hydroxide.

Wir planten die Synthese von Thioxantheno-1.4-diazepinonen (1), die als Kombination der neuroleptisch wirksamen Aminoalkylden-thioxanthen-Derivate (2)²⁾ mit den als Tranquillizer bewährten 1.4-Benzodiazepinonen (3)³⁾ pharmakologisch interessant sein sollten.

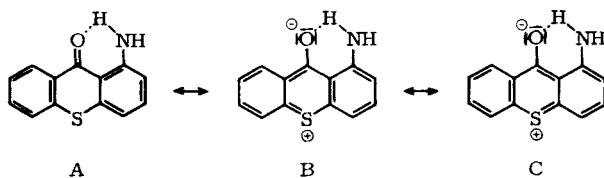


1. Mitt. über Xantheno-diazepine.
2. P. V. Petersen und J. Møller Nielsen in M. Gordon, Psychopharmacological Agents, Vol. 1, S. 301, Academic Press, New York und London, 1964.
3. L. H. Sternbach, L. O. Randall und S. R. Gustafson in M. Gordon, Psychopharmacological Agents²⁾, S. 138; S. J. Childress und M. J. Gluckman, J. pharmac. Sci. 53, 577 (1964); G. A. Archer und L. H. Sternbach, Chem. Reviews 68, 747 (1968).

Zur Synthese von **1** schien uns die Reaktion eines über **4** → **5** → **6** dargestellten 1-Amino-thioxanthons (7) mit Chloracetylchlorid zum Chloracetamid-Derivat **8** und anschließendes Cyclisieren zum Nitron **9** eine brauchbare Methode.



Die Amino-thioxanthone **6 a–c** konnten mit zufriedenstellenden Ausbeuten hergestellt werden, jedoch gelang es uns trotz vielfacher Bemühungen nicht, die entsprechenden Oxime (**7**) zu synthetisieren. Xanthone und Thioxanthone sind phenylloge Carbonsäure-Derivate, wie mit den Grenzformeln A, B und C gezeigt werden kann; Schwierigkeiten bei der Oxim-Bildung von Verbindungen dieser Art sind in der Literatur mehrfach beschrieben worden⁴⁾.

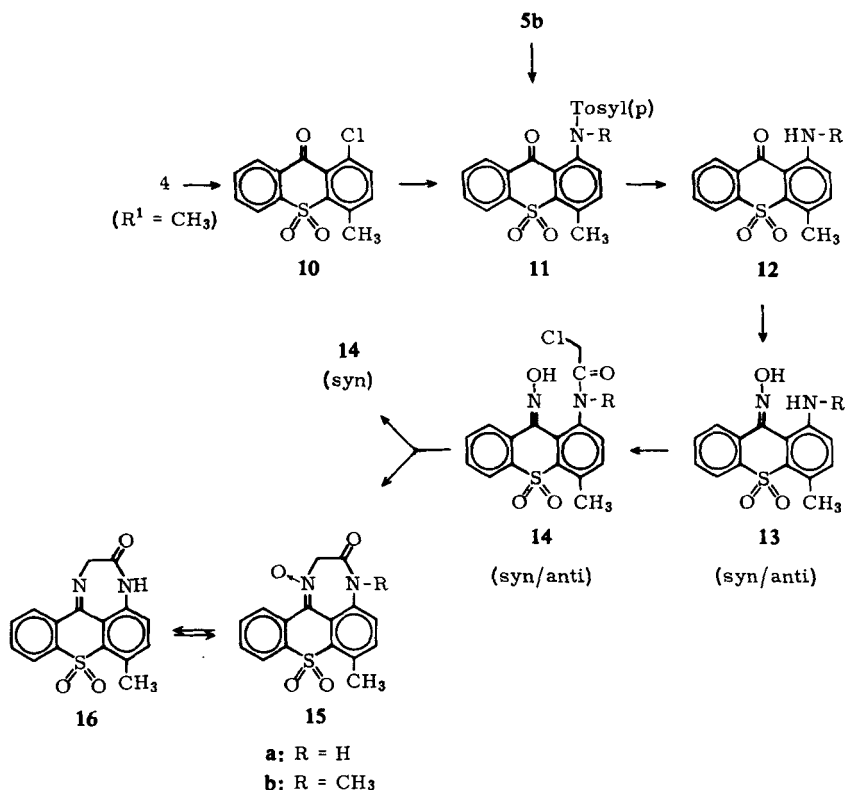


Bei einem Sulfon des Typs **12** sollte jedoch eine Thiopyryliumionen-Bildung nicht möglich, der Versuch einer Oxim-Synthese somit aussichtsreich sein.

4 St. Wawzonek in R. C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Vol. 2, S. 431, J. Wiley u. Sons, New York 1951; F. M. Dean, *Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds*, S. 267, Butterworths, London 1963.

Daher stellten wir die Sulfone **12 a** und **b** auf dem in Schema 2 beschriebenen Weg her und setzten sie mit Hydroxylamin um.

Die Kondensationsprodukte **13 a** und **b** waren, ebenso wie die daraus hergestellten Amide **14 a** und **b**, den Dünnschichtchromatogrammen nach, Gemische von jeweils zwei Substanzen, die als syn- und anti-Oxime identifiziert werden konnten⁵⁾.



Aus dem Isomeren-Gemisch **14 b** konnte durch vorsichtige Extraktion mit warmem Alkohol das anti-Oxim gewonnen werden, das sich beim Behandeln mit Natronlauge in **15 b** umwandelte.

Die Isomerengemische **14 a** und **b** ließen sich durch Behandeln mit Natronlauge, **14 b** auch durch Rückflußerhitzen in Äthanol zu den gewünschten Thioxantheno-1,8,8-trioxiden **15 a** bzw. **b** umsetzen. Als Nebenprodukte wurden die syn-Oxime **14 a** und **b** isoliert.

5 Über das Reaktionsverhalten von Halogenacetamido-benzophenonoximen siehe A. Stempel, J. Donovan, E. Reeder und L. H. Sternbach, J. org. Chemistry 32, 2417 (1967).

Das IR-Spektrum von **15 a** zeigt die zu erwartenden Banden bei 3200 (NH), 1690 (Amid-carbonyl), 1280 (N-Oxid) und 1310/cm (SO_2); eine Amid-II-Bande fehlt.

Auch das NMR-Spektrum von **15 a** (Abb.) stimmt gut mit der angegebenen Struktur überein. Das bei 4.8 ppm für zwei Protonen auftretende AB-Signal beweist die Nichtäquivalenz der Methylenprotonen und damit den nichtebenen Bau des Diazepin-Ringes⁶.

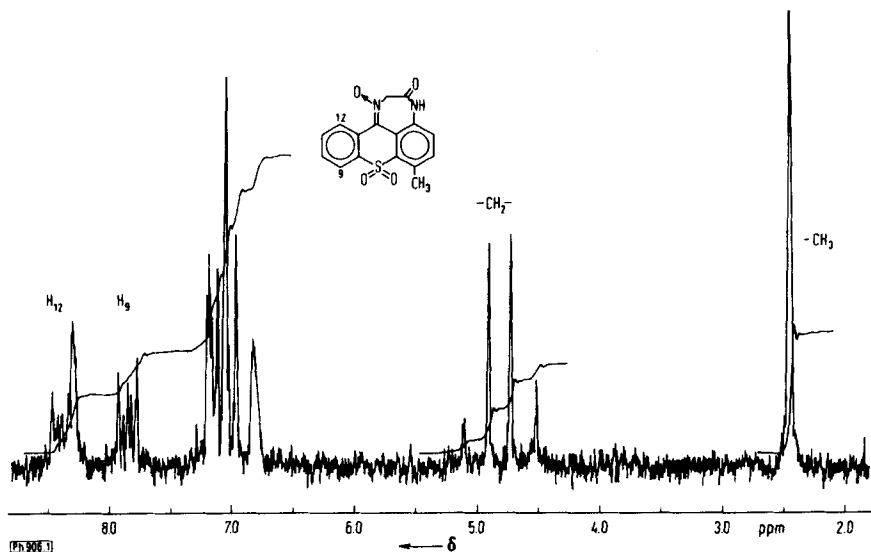


Abb.: NMR-Spektrum von **15 a** (in Pyridin- d_5)

Das Massenspektrum von **15 a** zeigt eine Molekülionspitze bei m/e 328 und Peaks bei m/e 312, 311, 284 und 283 an, die sich durch Abspalten von O, OH und CO erklären lassen.

Auch die Spektren von **15 b** passen gut zur vorgeschlagenen Formel (siehe exper. Teil).

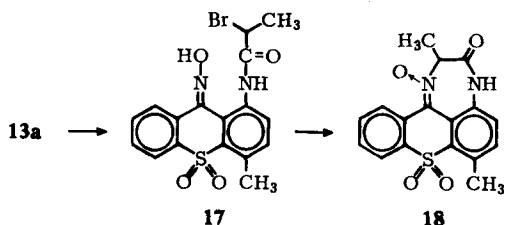
15 a löst sich leicht in Natronlauge und fällt beim Ansäuern unverändert wieder aus – hier macht sich offensichtlich der Einfluß der Nitrongruppe auf die NH-Acidität bemerkbar. Erwartungsgemäß löst sich das N-Methyl-Derivat **15 b** in Natronlauge nicht. Durch Einwirken von Dimethylsulfat läßt sich **15 a** in **15 b** umwandeln. Durch Reaktion von **15 a** mit Phosphortrichlorid entsteht das Azomethin **16**, aus dem mit *m*-Chlorperbenzoesäure wiederum **15 a** gebildet werden kann.

Das IR-Spektrum von **16** zeigt eine Amid-carbonyl-Bande bei 1700/cm; die im Spektrum von **15 a** bei 1280/cm auftretende N-Oxid-Bande fehlt hier. Das NMR-Spektrum (in Pyridin- d_5) von **16** zeigt bei 35° für die beiden Methylenprotonen des Diazepin-Ringes ein breites Singulett, das bei –36° in ein AB-Signal umgewandelt wird⁶.

Das Massenspektrum von **16** ähnelt dem von **15 a**: Spitzen bei m/e 312 (Molekülion), 311, 284, 283.

6 Über Konformations-Untersuchungen an Thioxantheno-diazepinonen berichten wir an anderer Stelle.

13 a setzte sich mit α -Brompropionylbromid zum Amid **17** um, das mit Natronlauge das 2-Methyl-thioxantheno-diazepinon-trioxid **18** bildete. IR-, NMR- und Massenspektren beweisen die vorgeschlagenen Formeln (siehe exper. Teil).



Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die finanzielle Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Prof. Dr. G. Manecke (Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin) für die Aufnahme der Massenspektren.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Linstrom-Gerät (nicht kor.); UV-Spektren: Spektralphotometer M4QII; IR-Spektren: Photometer 237 (Perkin-Elmer), in KBr; NMR-Spektren: A60A (Varian), Tetramethylsilan bzw. Hexamethyldisiloxan als innerer Standard, Angabe der chemischen Verschiebung: in ppm nach der δ -Skala; Massenspektren: M 66 (Varian); Elementaranalysen: Analysenabteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin und Fa. I. Beetz, Kronach/Ofr.; Mol.-Gew.-Bestimmungen: Dampfdruck-Osmometer Mechrolab und Knauer.

1-p-Tosylamido-4-chlor-thioxanthon (5 a)⁷⁾

8.8 g 1.4-Dichlor-thioxanthon (4, R = Cl), 12 g p-Toluolsulfamid und 5.0 g Kaliumacetat wurden in 60 ml Nitrobenzol mit einer Spur Kupferbronze 8 – 9 Std. auf 220° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die schmutzig-braune Lösung mit 100 ml Äthanol versetzt, der entstandene kristalline Niederschlag abgesaugt, mehrmals mit Aceton gewaschen und aus Eisessig umkristallisiert. Gelbe Nadeln Schmp. 215–216°, Ausbeute: 76 % d. Th.

$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3\text{S}_2$ (415.9)	Ber.: C 57.76	H 3.39	N 3.36
	Gef.: C 58.03	H 3.58	N 3.33

1-p-Tosylamido-N,4-dimethyl-thioxanthon (5 c)

9.3 g **5 b** wurden mit 23.6 ml 1 N Natriummethylatlösung versetzt. I. Vak. wurde dann bis zur Trockne eingengt, der Rückstand mit 50 ml Dimethylformamid aufgenommen und 23 g Methyljodid hinzugefügt. Nach 24 Std. wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der feste Rückstand mit Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Aus Benzol/Petroläther farblose Nadeln, Schmp. 176–178°, Ausbeute: 97 % d. Th.

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ (409.5)	Ber.: C 64.53	H 4.67	N 3.58
	Gef.: C 64.98	H 5.11	N 3.19

⁷⁾ Darstellung hier nicht beschriebener 1-Amino-thioxanthon: F. Ullmann und O. v. Glenck, Ber. dtsh. chem. Ges. **49**, 2487 (1916) sowie S. Archer und C. M. Suter, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4296 (1952).

1-Amino-thioxanthon-Derivate 6 a, c

20 g p-Tosylamidothioxanthon wurden in 200 ml Schwefelsäure 2 Std. auf 70–80° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die tiefrote Lösung auf Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Ammoniak und Wasser gewaschen und umkristallisiert.

1-Amino-4-chlor-thioxanthon (6 a)

Gelbe, verfilzte Nadeln aus Äthanol/Aktivkohle, Schmp. 194–196°. Ausbeute: 60 % d. Th.

$C_{13}H_8ClNOS$ (261.7)	Ber.: C 59.66	H 3.08	N 5.35
	Gef.: C 59.91	H 3.07	N 5.35

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon (6 c)

Aus Ligroin orangegelbe Nadeln, Schmp. 114–115°. Ausbeute: 65 % d. Th. NMR ($CDCl_3$): 8.44 (2H, m, H_8 und NH); 7.4 (3H, m); 7.2 (1H, d, $J = 8$ Hz, H_2); 6.4 (1H, d, $J = 8$ Hz, H_3); 2.94 (3H, s, N- CH_3) und 2.5 ppm (3H, s, CH_3).

$C_{15}H_{13}NOS$ (255.3)	Ber.: C 70.56	H 5.13	N 5.48
	Gef.: C 70.60	H 4.89	N 5.59

1-p-Tosylamido-4-methyl-thioxanthon-10.10-dioxid (11 a)

Aus **5 b**: Zu einer 80° heißen Lösung von 1 g **5 b** in 10 ml Eisessig wurden innerhalb von 2 Std. 4 ml Wasserstoffperoxid (30 %) getropft. Nach dem Erkalten wurde der Niederschlag abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Zitronengelbe Kristalle, Schmp. 201–204°. Ausbeute: 74 % d. Th.

$C_{21}H_{17}NO_5S_2$ (427.5)	Ber.: C 59.00	H 4.01	N 3.27
	Gef.: C 59.09	H 4.28	N 3.17

Aus **4 R**¹= CH_3 : Analog der Darstellung von **5 b** aus **10**. Aus Aceton gelbe Nadeln, Schmp. 202–204°. Ausbeute: 60 % d. Th.

1-p-Tosylamido-N, 4-dimethyl-thioxanthon-10.10-dioxid (11 b)

11 b wurde analog der für **11 a** angegebenen Vorschrift gewonnen. Aus Aceton/Petroläther gelborangefarbene Nadeln, Schmp. 191–194°. Ausbeute: 70 % d. Th. IR (KBr): 1670/cm ($C=O$)

$C_{22}H_{19}NO_5S_2$ (441.5)	Ber.: C 59.85	H 4.34	N 3.17
	Gef.: C 59.16	H 4.41	N 2.91

1-Amino-thioxanthon-10.10-dioxide 12 a, b

Analog der Vorschrift zur Darstellung von **6 a, c**.

1-Amino-4-methyl-thioxanthon-10.10-dioxid (12 a)

Aus wäßrigem Aceton rote Nadeln, Schmp. 192–194°. Ausbeute: 84 % d. Th.

$C_{14}H_{11}NO_3S$ (273.3)	Ber.: C 61.53	H 4.06	N 5.12	S 11.73
	Gef.: C 61.44	H 4.20	N 5.13	S 11.62

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthon-10.10-dioxid (12 b)

Tiefrote Nadeln aus Ligroin oder $CHCl_3$ /Petroläther, Schmp. 162–164°. Ausbeute: 70 % d. Th. UV (Äthanol): λ_{max} (ϵ) 234 (23000); 288 (6450); 454 (9100) nm

$C_{15}H_{13}NO_3S$ (287.3)	Ber.: C 62.70	H 4.56	N 4.87
	Gef.: C 62.63	H 4.65	N 4.73

1-Amino-4-methyl-thioxanthonoxim-10.10-dioxide 13 a, b

Eine Lösung von 20 g des Aminoketons **12 a** bzw. **b** in absol. Äthanol oder Dioxan wurde mit einer äthanol. Hydroxylamin-Lösung 5 Std. unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. bis auf die Hälfte seines Vol. eingedampft und das Gemisch in Eiswasser gegeben. Aus der klaren Lösung schied sich nach Zugabe von verd. Salzsäure das Reaktionsprodukt ab, das abgenutscht, zur Reinigung in *n* NaOH gelöst und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt wurde. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und das Oximisomeren-Gemisch durch Ansäuern ausgefällt.

1-Amino-4-methyl-thioxanthonoxim-10.10-dioxid (13 a)

Aus Dioxangelbe-gelbrote Nadeln vom Schmp. 265–270° (Zers.). Ausbeute: 70 % d. Th. Massenspektrum: *m/e* 288, 271, 270, 253, 220, 195, 165, 77, 63, 44, 28, 18, 17.

$C_{14}H_{12}N_2O_3S$ (288.3)	Ber.: C 58.32	H 4.20	N 9.72	S 11.12
	Gef.: C 58.30	H 4.72	N 9.75	S 10.83

1-Methylamino-4-methyl-thioxanthonoxim-10.10-dioxid (13 b)

Aus wäßrigem Äthanol gelbe Kristalle vom Schmp. 234–239° (Zers.). Ausbeute: 60 % d. Th. UV (Äthanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$; 216 (39000); 387 (3200) nm. IR (KBr): 3490 (NH, OH, breit), 1620 (C=N), 1520, 1315 und 1290/cm (SO₂).

$C_{15}H_{14}N_2O_3S$ (302.4)	Ber.: C 59.59	H 4.67	N 9.26
	Gef.: C 58.92	H 4.77	N 9.52

1-Chloracetamido-4-methyl-thioxanthonoxim-10.10-dioxid (14 a)

Zu 8.65 g **13 a** und 8.0 g Kaliumcarbonat in 500 ml absol. Dioxan wurden innerhalb von 30 Min. unter Rühren 4 g Chloracetylchlorid in 30 ml Dioxan zutropft. Nach 20 Std. Rühren wurde die Suspension auf 50° erwärmt, abgesaugt, i. Vak. schonend eingeeengt (auf etwa 200 ml) und auf Eiswasser gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 208–213° (Zers.). Ausbeute: 80 % d. Th.

$C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$ (364.8)	Ber.: C 52.68	H 3.59	N 7.68
	Gef.: C 52.75	H 3.35	N 7.50

1-(N-Methyl-chloracetamido)-4-methyl-thioxanthonoxim-10.10-dioxid (14 b)

Zu einer Suspension von 910 mg **13 b** und 1 g Kaliumcarbonat in 40 ml Dioxan wurden im Verlauf von 10 Min. 400 mg Chloracetylchlorid in 10 ml Dioxan getropft. Nach 12 Std. Rühren wurde abgesaugt, das Filtrat i. Vak. schonend auf die Hälfte des Vol. eingeeengt und auf Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ein kleiner T. des Rohproduktes wurde in warmem Äthanol (40°) gelöst, filtriert und mit Wasser versetzt. Beim Erkalten kristallisierte das anti-Isomer in farblosen Nadeln aus. Schmp. 164°; bei 166° rekristallisiert die Schmelze, bei 245–255° tritt Zersetzung ein. UV (Äthanol): $\lambda_{\max}(\epsilon)$; 218 (37600); 293 (5000) nm.

$C_{17}H_{15}ClN_2O_4S$ (378.8)	Ber.: C 53.90	H 3.99	N 7.39
	Gef.: C 53.61	H 4.33	N 7.60

Wurde das Rohprodukt in siedendem Äthanol gelöst, kristallisierte beim Erkalten das Diazepinon **15 b** aus. Aus der Mutterlauge erhielt man nach Zugabe von Wasser das syn-Isomer in farblosen Nadeln vom Schmp. 230–232°. UV (Äthanol: $\lambda_{\max}(\epsilon)$: 219 (39000); 291 (5900) nm.

Ber.:	C 53.90	H 3.99	Cl 9.34
Gef.:	C 53.70	H 3.93	Cl 9.49

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (15 a)

Zu einer Lösung von 1.36 g NaOH in 14 ml Wasser und 300 ml Äthanol (95 %) wurden unter Rühren 7.3 g **14 a** gegeben. Nach 5 Std. wurden 600 ml Wasser hinzugefügt. Beim Ansäuern der klaren Lösung mit 10proz. Salzsäure fiel ein Gemisch von **14 a**-syn und **15 a** aus, das abgesaugt, gewaschen und getrocknet wurde. Das Rohprodukt löste sich in heißem Dioxan, aus dem beim Erkalten das Diazepinon **15 a** in farblosen Würfeln ausfiel. Schmp. 268–269° (Zers.). Ausbeute: 35 % d. Th. UV (Dioxan): $\lambda_{\max}(\epsilon)$: 219 (38000); 323 (7600); 348 (5600) nm.

$C_{16}H_{12}N_2O_4S$	Ber.:	C 58.53	H 3.68	N 8.53	S 9.77	Mol.-Gew. 328.3
	Gef.:	C 58.64	H 3.78	N 8.54	S 9.95	Mol.-Gew. 328 (ms)

Aus der Mutterlauge kristallisierte das syn-Isomer **14 a** nach Zusatz von Wasser in farblosen Nadeln aus. Schmp. 208–210° (Zers.).

$C_{16}H_{13}ClN_2O_4S$ (364.8)	Ber.:	C 52.68	H 3.59
	Gef.:	C 52.83	H 3.76

4,7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-1,8,8-trioxid (15 b)

Aus **14 b**: 800 mg des rohen anti/syn-Gemisches von **14 b** wurden in 50 ml Äthanol so lange unter Rückfluß erhitzt, bis eine klare Lösung entstanden war (10 Min.). Beim Abkühlen kristallisierte das Diazepinon **15 b** in farblosen Nadeln aus. Schmp. 260–261° (Zers.). Ausbeute: 30 % d. Th.

Aus **15 a**: 328 mg **15 a** wurden zu einer Lösung von 25 mg Natrium in 5 ml Methanol und 10 ml Dimethylformamid (gereinigt über Aluminiumoxid sauer „Woelm“) gegeben. Nach Zusatz von 0.3 ml Dimethylsulfat färbte sich die Lösung zunächst rot, nach dem Umschütteln gelb, und nach 3 Minuten fiel **15 b** in blaßgelben Kristallen aus, die nach 2 Std. abgesaugt, mit Wasser und Aceton gewaschen und aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert wurden: farblose Nadeln vom Schmp. 262° (Zers.). Ausbeute: 63 % d. Th. UV (Dioxan): $\lambda_{\max}(\epsilon)$: 210 (32400); 326–318 (breit, 4900) nm. IR (KBr): NH-Bande fehlt, 1700 (Amid-carbonyl), 1310 (SO_2) und 1265/cm (N-Oxid). NMR (Pyridin- d_5): 2.9 (s), 3.45 (s), 5.15 ppm (q) (3:3:2).

$C_{17}H_{14}N_2O_4S$ (342.4)	Ber.:	C 59.63	H 4.12	N 8.18	S 9.37
	Gef.:	C 59.43	H 4.35	N 8.06	S 9.30

7-Methyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno(1,9-ef)-1,4-diazepin-3-on-8,8-dioxid (16)

Eine Suspension von 656 mg **15 a** in 200 ml Chloroform und 2.5 ml PCl_3 wurde 4 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde auf Eiswasser gegossen, mit 10proz. NaOH neutralisiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und mit Petroläther versetzt: 420 mg (67 %). Schmp. 294–299° (Zers.).

$C_{16}H_{12}N_2O_3S$	Ber.:	C 61.52	H 3.87	N 8.97	S 10.27	Mol.-Gew. 312.3
	Gef.:	C 61.43	H 4.21	N 9.34	S 10.24	Mol.-Gew. 312 (ms)

2.7-Dimethyl-3,4-dihydro-2H-thioxantheno-(1.9-ef)-1.4-diazepin-3-on-1.8.8-trioxid (18)

Eine Lösung von 1.2 g α -Brompropionylbromid in 10 ml Dioxan wurde innerhalb von 15 Min. zu einer lebhaft gerührten Suspension von 1.6 g **12 a** in 150 ml Dioxan getropft. Nach 12 Std. wurde abgesaugt, das Filtrat auf Eiswasser gegossen, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

Das Rohprodukt **17** wurde mit 1.5 g NaOH in 100 ml 85proz. Äthanol 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 100 ml Wasser und 20 ml 10proz. Salzsäure versetzt, der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Dioxan/Petroläther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 283–285° (Zers.). Ausbeute: 20 % d. Th. UV (Dioxan): λ max (ϵ): 222 (39800); 230, breit (9800); 252, breit (10700). IR (KBr): 3200 (NH), 1710 (Amidcarbonyl), 1280/cm (N-Oxid). NMR (DMFA- d_6): 1.58 (d), 2.8 (s), 4.92 ppm (q) (3:3:1).

$C_{17}H_{14}N_2O_4S$	Ber.:	C 59.63	H 4.12	N 8.18	S 9.37	Mol.-Gew. 342.4
	Gef.:	C 59.53	H 3.85	N 8.40	S 8.92	Mol.-Gew. 342 (ms)

Anschrift: Prof. Dr. F. Eiden, 8 München 2, Sophienstr. 10

[Ph 906]

M. Schorr und W. Schmitt

Synthese von 6-(Aminomethylphenoxyacetylamino)-penicillansäuren*)

Aus den Farbwerken Hoechst AG vormals Meister Lucius u. Brüning
(Eingegangen am 23. Juli 1970).

Ausgehend von den Formylphenoxyessigsäuren (**7**, **8** und **9**) wurden die Aminomethylphenoxyessigsäuren (**10**, **11** und **12**) hergestellt und dann in Form gemischter Anhydride mit 6-APS zu den 6-(Aminomethylphenoxyacetylamino)-penicillansäuren (**4**, **5** und **6**) umgesetzt. Während dieser Reaktion wurde die Aminogruppe durch Überführung in ein Enamin mit einer β -Dicarbonylverbindung geschützt. Die neuen basischen Penicilline besaßen eine gute Wirkung gegen grampositive Bakterien, zeigten aber nur andeutungsweise ein in den gramnegativen Bereich erweitertes Wirkungsspektrum. Versuche, sie auf fermentativem Wege herzustellen, verliefen negativ.

Synthesis of 6-(Aminomethylphenoxyacetylamino)-penicillanic Acids

Starting from formylphenoxy acetic acids (**7**, **8** and **9**) the aminomethylphenoxy acetic acids (**10**, **11** and **12**) have been synthesized. They have been transformed into the 6-(aminomethylphenoxyacetylamino)-penicillanic acids (**4**, **5** and **6**) by reaction of the mixed anhydrides with 6-APA. During this reaction the amino group has been protected by forming an enamine with a β -dicarbonyl compound. The new basic penicillins showed good activity against grampositive bacteria. Enlarged activity into the gramnegative field, however, was indicated only to a low extent. Trials for producing the penicillins by fermentation have not been successful.

*) Herrn Professor Dr. Kurt Wallenfels zum 60. Geburtstag gewidmet.