

KONDENSATIONEN MIT HYDRAZIN-N,N'-DICARBONSÄURE-DIAMIDIN—VII¹

2-AMINO-5,7-DIISOPROPYL-S-TRIAZOLO[1.5-a]PYRIMIDIN

A. KREUTZBERGER* und R. SCHÜCKER†

Institut für pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

(Received in Germany 25 February 1971; Received in the UK for publication 22 March 1971)

Zusammenfassung—Die unter dem Gesichtspunkt einer Verstärkung der cytotostatischen Wirksamkeit durch Einführung verzweigter Substituenten durchgeführte Kondensation von Hydrazin-N,N'-dicarbonsäurediamidin (I) mit 2,6-Dimethyl-heptandion-(3,5) (II) hat bei erhöhten Reaktionstemperaturen 2-Amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (VIII) ergeben. Zur Charakterisierung dieser Verbindung wurden ausser der IR- und NMR-Spektroskopie das Acetylierungs- (X) und die Benzoylierungsprodukte (XI und XII) herangezogen. Der chemische Strukturbeweis für VIII liegt in der Identität des aus I und II erhaltenen Kondensationsproduktes mit der aus der Reaktion von II mit 3,5-Diamino-s-triazol (IX) hervorgegangenen Verbindung.

Abstract—In an attempt to increase cytostatic activity by the introduction of branched substituents, the condensation of hydrazine-N,N'-dicarboxylic acid diamidine (I) with 2,6-dimethyl-3,5-heptanedione (II) was investigated. At elevated temperatures, 2-amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidine (VIII) was obtained which was characterized by acetylation (X) and benzoylation (XI and XII) and by IR and NMR spectroscopy. Chemical structure proof of VIII was obtained through the identity of the condensation product from I and II with the compound resulting from the reaction of II with 3,5-diamino-s-triazole (IX).

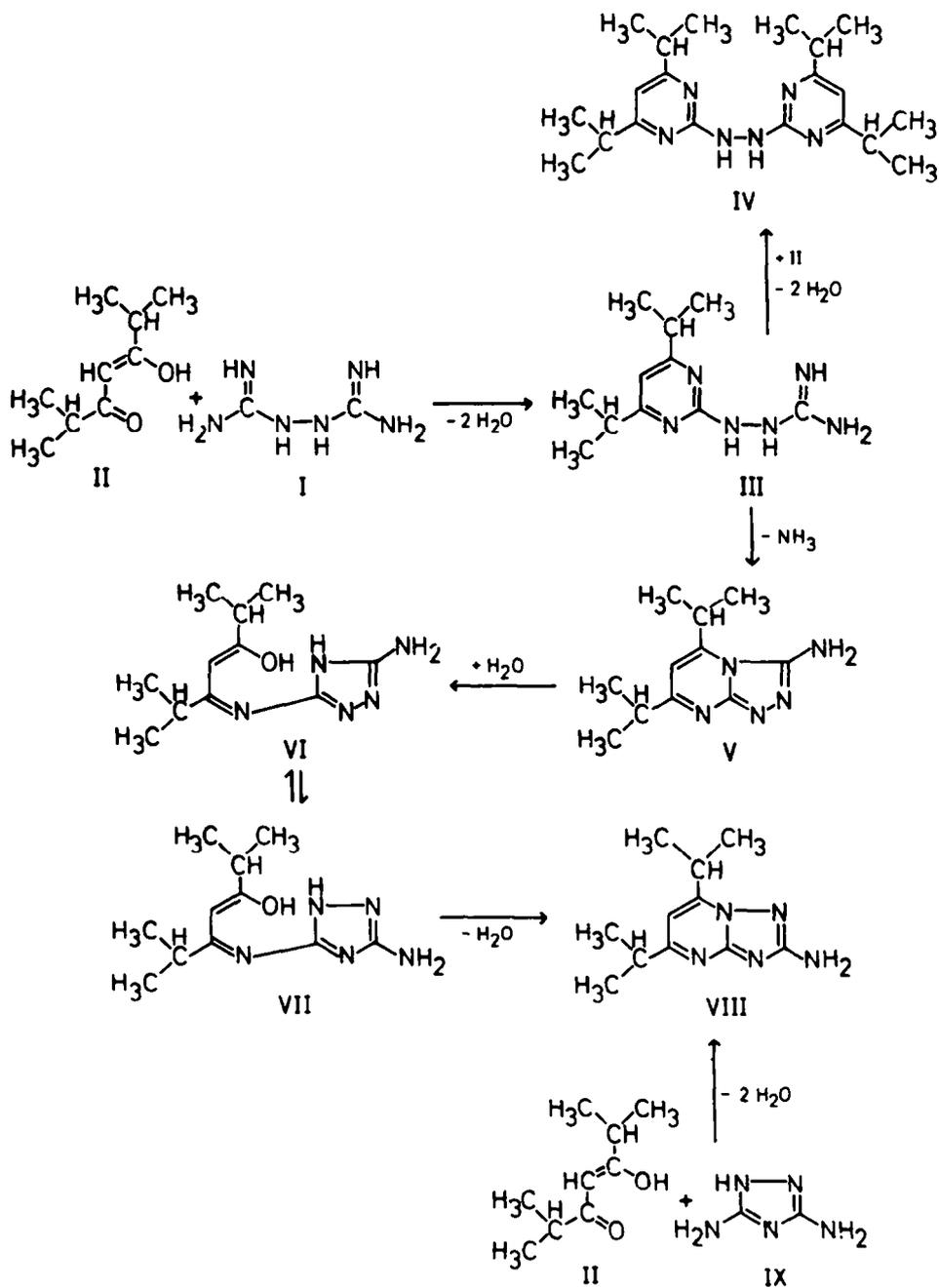
Ein bewährtes Prinzip, an Amidinstrukturen unerwünschte toxische Effekte bei gleichzeitiger Erhaltung oder Intensivierung erstrebenswerter therapeutischer Wirkungen zu mindern oder auszuschalten, findet sich in mannigfaltigen, die beiden Stickstoffatome einbeziehenden Ringschlüssen verkörpert.² Auf das Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamidin (I) übertragen, hat diese Verfahrensweise in der Form von Kondensationen mit β -Diketonen zu der Verbindungsklasse der 2,2'-Hydrazopyrimidine³ geführt, in der Vertreter mit tumorhemmenden Eigenschaften auftreten.⁴ Versuche, diesen cancerostatischen Effekt durch Einbeziehung von Gruppen mit Kettenverzweigung, deren wachstumshemmende Wirkung bereits bekannt ist,^{5, 6, 7} weiter zu verstärken, haben ihren Niederschlag in der durch Kondensation von I mit 2,6-Dimethyl-heptandion-(3,5) (II) bei Raumtemperatur realisierten Synthese des 4,4',6,6'-Tetraisopropyl-2,2'-hydrazopyrimidins (IV) gefunden.⁸

Als jedoch im Hinblick auf die tumorhemmende Wirkung bestimmter Azoverbindungen⁹ die Kondensation von I mit II in Anlehnung an die Bildungsweise der 2,2'-Azoimidazole¹⁰ bei erhöhten Reaktionstemperaturen untersucht wurde, entstand entgegen den Erwartungen eine farblose Festsubstanz, die aufgrund der Strukturauflösung als 2-Amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (VIII) anzusprechen

* Als Teil eines Referats vorgetragen auf der Chemiedozententagung, Hamburg, März 1971

† Teil der Dissertation R. Schücker, Münster 1970

FORMELSCHEMA A



ist. Das bei dieser Reaktion als Nebenprodukt auftretende IV legt die Bildung des 2-Guanylhydrazino-4,6-diisopropyl-pyrimidins (III) als gemeinsames Zwischenprodukt nahe. Während sich dieses bei Raumtemperatur unter Mitwirkung eines weiteren Mols II durch ausschliessliche Bildung von IV stabilisiert, geht es in der Siedehitze trotz Diketonüberschusses weitgehend unter intramolekularem Ringschluss und Eliminierung eines Mols Ammoniak in VIII über.

Während bei der beschriebenen Synthese von VIII der Triazolring an den vorgebildeten Pyrimidinring anelliert wird, stützt sich der Strukturbeweis von VIII auf eine die Ankondensation eines Pyrimidinringes an einen präformierten Triazolring beinhaltende Gegensynthese. Aufgrund der ursprünglichen Hypothese von Bülow,¹¹ die zwar zwischenzeitlich durch eine irrtümliche Auslegung angezweifelt,¹² letztlich aber in ihrer Richtigkeit von Williams¹³ bestätigt worden ist und nach der bei Kondensation an 3-Amino-s-triazol das N-2 in Funktion tritt, ist dem aus 3,5-Diamino-s-triazol (IX) und II durch Kondensation in siedendem Eisessig, siedender verdünnter Essigsäure oder Natronlauge hervorgehenden Produkt die Struktur des 2-Amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (VIII) zuzuordnen. Dieses Produkt aber ist identisch mit der aus I und II resultierenden Festsubstanz.

Die Bildung von VIII aus dem durch intramolekularen Ringschluss von III entstehenden 3-Amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[4,3-a]pyrimidin (V) lässt sich durch eine Molekularumlagerung unter Durchlaufen der Zwischenstufen VI und VII erklären. Eine Stütze findet diese Interpretation in der Realisierbarkeit der Synthese und Isolierung des s-Triazolo[4,3-a]pyrimidintyps unter schonenden Reaktionsbedingungen aus den entsprechenden 2-Hydrazino-pyrimidinen und Bromcyan. Die Möglichkeit der nachträglichen Umlagerung der in Substanz isolierten Verbindungen unter schärferen Reaktionsbedingungen ist anhand des 3-Amino-s-triazolo[4,3-a]-pyrimidins¹⁴ und 3-Amino-5,7-dimethyl-s-triazolo[4,3-a]pyrimidins⁴ bewiesen worden.

Ausser der rein chemischen Beweisführung untermauern vor allem spektroskopische Befunde die Strukturzuordnung des bicyclischen Systems VIII. So finden sich in dem IR-Spektrum von VIII (Abb. 1) im Gegensatz zu dem des korrespondierenden Hydrazopyrimidins IV charakteristische Absorptionen der primären Aminogruppe: asymmetrische NH_2 -Valenzschwingungen bei $3380\text{--}3335\text{ cm}^{-1}$, symmetrische NH_2 -Valenzschwingungen bei $3230\text{--}3180\text{ cm}^{-1}$ ^{4,14} und NH_2 -Deformationsschwingungen sowohl bei 1650 cm^{-1} als auch bei 1615 cm^{-1} . Dass letztere Absorption tatsächlich auch einer NH-Deformation und nicht einer $\text{C}=\text{N}$ - oder $\text{C}=\text{C}$ -Schwingung des heterocyclischen Skeletts zuzuordnen ist, lässt sich aus ihrem Fehlen in dem Spektrum der Monoacetylverbindung X schliessen. Im Frequenzbereich der $\text{C}=\text{N}$ / $\text{C}=\text{C}$ -Absorptionen des Triazolopyrimidinsystems fällt gegenüber dem des vollaromatischen Pyrimidinsystems¹⁵ der Hydrazoverbindung IV⁸ eine Verschiebung zu niedrigeren Wellenzahlen mit Maxima bei 1565 , 1535 und 1515 cm^{-1} auf. Die starke Alkylsubstitution manifestiert sich in recht ausgeprägten Absorptionen im Valenzschwingungsgebiet zwischen 2960 und 2870 cm^{-1} und auch im Deformationsschwingungsbereich um 1450 und 1370 cm^{-1} ; hier wird allerdings eine genaue Zuordnung infolge gleichzeitigen Auftretens von Ringschwingungen des s-Triazolringes^{4,14,16} und Pyrimidinringes¹⁵ erschwert. Mit weiteren Ringschwingungen des Pyrimidinskeletts¹⁷ stehen schwache bis mittelstarke Absorptionen bei 1210 , 1015 , 840 und 785 cm^{-1} in Einklang.

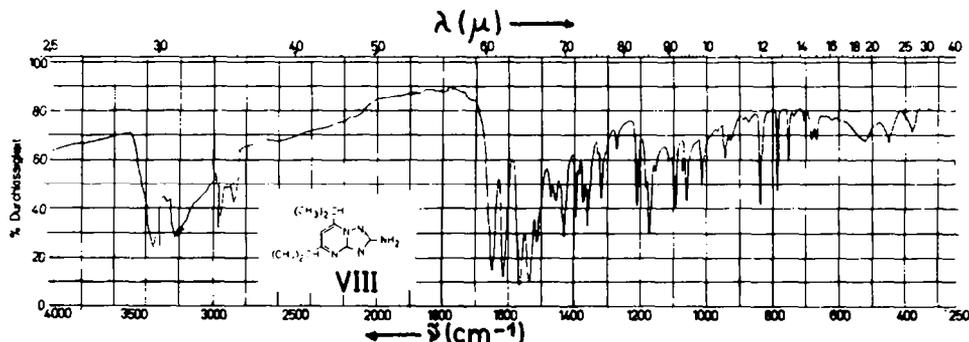
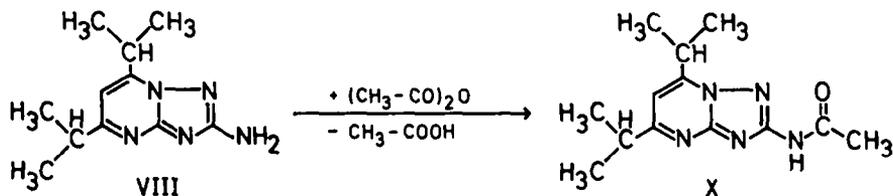


ABB 1. IR-Spektrum des 2-Amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo-[1.5-a]pyrimidins (VIII)
(1.0 mg/150 mg KBr)

Das NMR-Spektrum von VIII bestätigt die im Vergleich zur völlig symmetrischen Hydrzopyrimidinstruktur IV zu fordernde Nicht-Äquivalenz gleicher Alkylsubstituenten am C-5 und C-7 des Triazolopyrimidinsystems. Zwei Dubletts der Methylgruppen bei 1.32 und 1.38 ppm werden ergänzt durch Multipletts der ringständigen tertiären CH-Gruppen um 3.1 und 3.6 ppm, welche hier recht undeutlich, in den Spektren der Monoacylverbindungen (Abb. 3 und 7) hingegen gut getrennt und wegen deren besserer Löslichkeit in Deuteriochloroform auch schärfer und intensiver erscheinen, wengleich auch da noch nicht als erkennbare Septetts, sondern als Quintetts. Darüber hinaus finden sich Signale der Pyrimidin-Methingruppe ($\delta = 6.60$ ppm scharf) und der Aminogruppe ($\delta = 4.72$ ppm breit).

Zur chemischen Charakterisierung von VIII wurden Acylierungsreaktionen herangezogen. Durch Erhitzen mit Acetanhydrid lässt sich VIII leicht in das 2-Acetamino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (X) überführen.

FORMELSCHEMA B



Die durch spektroskopische Untersuchungen an X erhaltenen Befunde schliessen eine für das Grundskelett der 2-Amino-s-triazolo[1.5-a]pyrimidine ebenfalls in Betracht gezogene Struktur eines 2-Imino-1,2-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins¹⁸ aus. So macht das IR-Spektrum von X (Abb. 2) durch die Lage der NH-Valenzfrequenzen bei 3230 und 3060 cm^{-1} , die Abwesenheit von Iminoabsorptionen in der Region 1700–1600 cm^{-1} , die Lage der Carbonylabsorption¹⁹ bei 1690 cm^{-1} und besonders die starke Amidbande II²⁰ bei 1500 cm^{-1} eine Acetylierung an einer angenommenen exocyclischen Iminogruppe oder Ringstickstoffposition wenig wahrscheinlich.

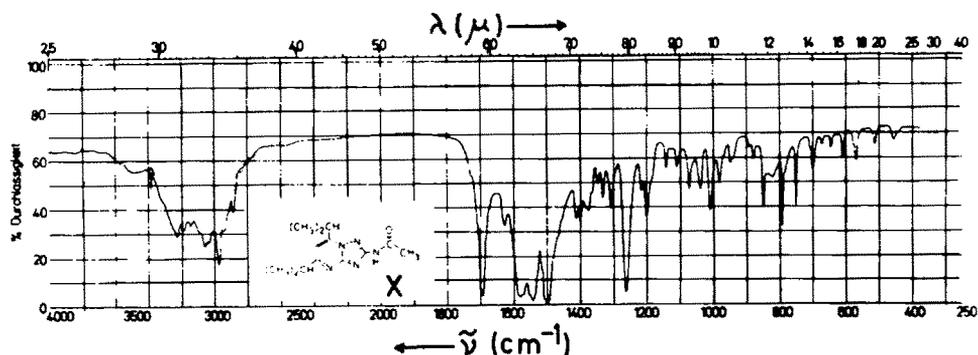


ABB 2. IR-Spektrum des 2-Acetamino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (X)
(0.5 mg/150 mg KBr)

In Einklang mit der Acetaminostruktur steht auch die eher stark saure als basische Natur des nach Acetylierung am Stickstoff verbliebenen Protons, die sich einerseits in der guten Löslichkeit der Substanz in kalter verdünnter Natronlauge und andererseits im NMR-Spektrum (Abb. 3) in einer beträchtlichen chemischen Verschiebung des breiten NH-Signals ($\delta_{\text{NH}} = 11.4$ ppm; 1 H) manifestiert. Ein scharfes Singulett bei $\delta = 6.81$ ppm (1 H) wird durch das isolierte Ringproton des Pyrimidinkerns und ein ebensolches bei $\delta = 2.64$ ppm (3 H) durch die Protonen der Acetylgruppe hervorgerufen. Die beiden in unterschiedlichen Ringpositionen befindlichen Isopropylgruppen ergeben für die Methinprotonen erwartungsgemäss zwei gut voneinander getrennte Quintetts (Fortfall der äussersten Randlinien) bei $\delta = 3.90$ ppm (1 H) und 3.15 ppm (1 H) und für die Methylgruppen bei höherem Feld ein scheinbares Tripletts (12 H), dessen Ursprung in der Überlagerung zweier Dubletts der chemischen Verschiebungen $\delta = 1.46$ und 1.34 ppm zu suchen ist.

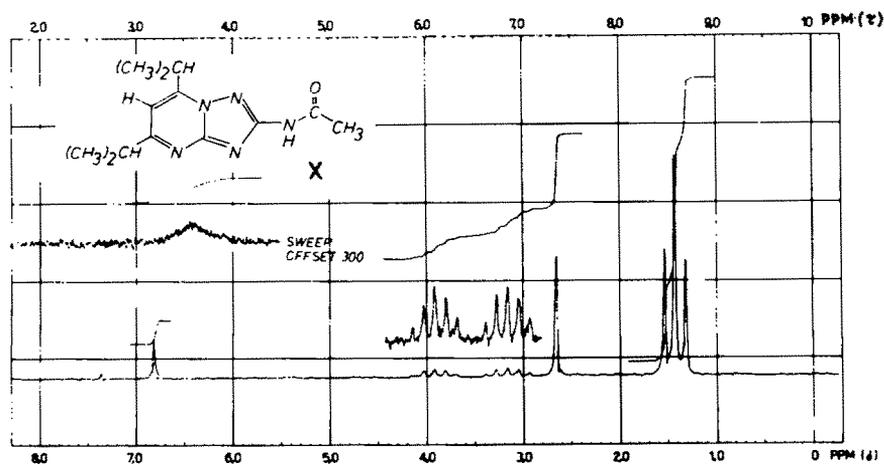


ABB 3. NMR-Spektrum des 2-Acetamino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (X)
(in Deuteriochloroform)

Abweichend von der Acetylierung verhält sich VIII bei der Benzoylierung. Unter der Einwirkung einer molaren Menge Benzoylchlorid auf VIII in siedendem Pyridin entsteht zwar ebenfalls eine Monobenzoylverbindung, der aufgrund ihres spektroskopischen Verhaltens und in Analogie zu X die Struktur des 2-Benzamino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (XI) zugeordnet werden darf. Jedoch vollzieht sich trotz Variierens der Reaktionsbedingungen die Benzoylierung in nur unbefriedigender Ausbeute. Wird hingegen ein Überschuss an Benzoylchlorid verwandt, beispielsweise im Molverhältnis 1:2, so entsteht ein Gemisch von XI und einer Dibenzoylverbindung.

Bezüglich einer zweifachen Benzoylierung von VIII ist einerseits eine Disubstitution der exocyclischen Aminogruppe, andererseits jedoch auch eine nach primärer Bildung von XI erfolgende Tautomerisierung, gefolgt von einer Benzoylierung am Ring, in Betracht zu ziehen. Hinsichtlich einer Unterscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten lässt das IR-Spektrum der Dibenzoylverbindung XII (Abb. 4) durch das Auftreten einer einzigen Bande bei 1540 cm^{-1} anstelle des breiten Bereiches der $\text{C}=\text{N}/\text{C}=\text{C}$ -Absorptionen des Grundkörpers VIII und seiner Monoacylverbindungen X und XI auf eine Veränderung am Ringsystem schliessen.

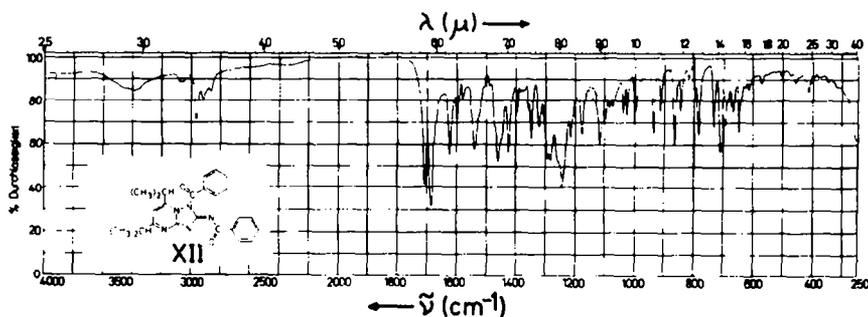


ABB 4. IR-Spektrum des 2-Benzoylimino-5,7-diisopropyl-1-benzoyl-1,2-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (XII) (1.0 mg/150 mg KBr)

Weitere Hinweise für die Strukturzuordnung der Dibenzoylverbindung XII finden sich in ihrem NMR-Spektrum (Abb. 5). Hier erscheinen neben den bei tiefem Feld gelegenen Signalen der Phenylprotonen (10 H) und des Ringprotons des Pyrimidinkerns ($\delta_{\text{CH}} = 6.66\text{ ppm}$; 1 H) bei höherem Feld die Signalgruppen der Isopropylprotonen. Einerseits treten diese als scheinbares Triplet für die Methylprotonen, entstanden durch Überlagerung zweier Dubletts ($\delta = 1.27$ und 1.15 ppm ; zusammen 12 H), andererseits als ein Multiplett (Oktett) für die beiden Methinprotonen in Erscheinung, welches aufgrund der offenbar gleich grossen Intensität der vier inneren Linien in Einklang gebracht werden kann mit der Überlagerung zweier um 0.37 ppm gegeneinander verschobener Quintetts ($\delta' = 3.42\text{ ppm}$, $\delta'' = 3.05\text{ ppm}$). Die Differenz $\delta' - \delta''$ ist mit 0.37 ppm kleiner als der entsprechende Wert der Acetaminoverbindung X (0.75 ppm , Abb. 3) oder der Benzaminoverbindung XI (0.77 ppm , Abb. 7) und auch kleiner als jener der freien Aminoverbindung VIII (0.5 ppm). Diese Befunde deuten ebenfalls auf das Vorliegen anderer induktiver und mesomerer

Verhältnisse im Ringsystem des Dibenzoylproduktes XII, verglichen mit den übrigen genannten Verbindungen.

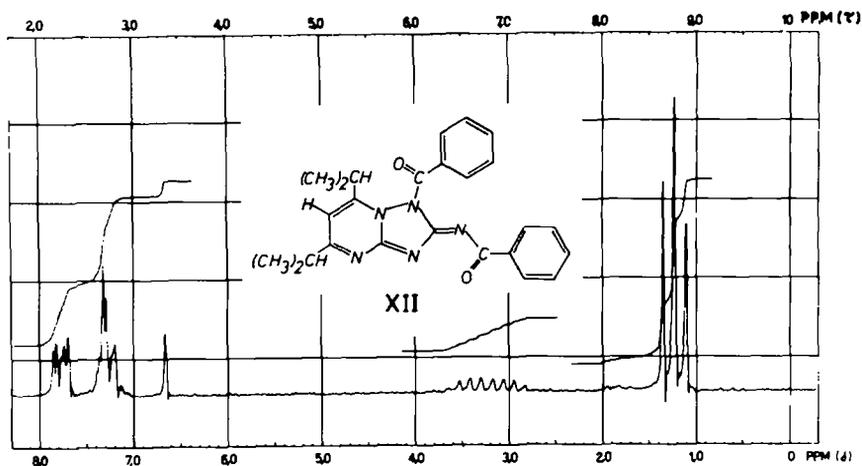
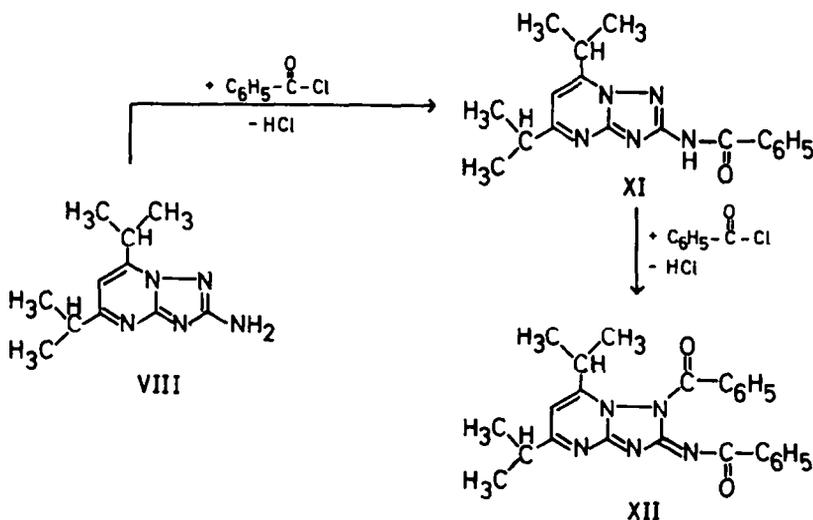


ABB 5. NMR-Spektrum des 2-Benzoylimino-5,7-diisopropyl-1-benzoyl-1,2-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (XII) (in Deuteriochloroform)

Aufgrund der IR- und NMR-Daten lässt sich das neben XI gebildete Dibenzoylprodukt als 2-Benzoylimino-5,7-diisopropyl-1-benzoyl-1,2-dihydro-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (XII) ansprechen.

FORMELSCHEMA C



Dem Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf, und dem Verband der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, gilt unser verbindlicher Dank für die Bereitstellung von Forschungsmitteln.

EXPERIMENTELLER TEIL

Physikalische Messungen. Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an KBr-Presslingen mit einem Perkin-Elmer-Gittergerät Modell 457. Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian-Spektrometer A 60 unter Verwendung von Deuteriochloroform als Lösungsmittel und TMS als äusserem Standard aufgenommen. Die Schmelzpunkte wurden im Linström-Messingblock bestimmt und sind nicht korrigiert.

2-Amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (VIII)

(a) Aus *Hydrazin-N,N'-dicarbonsäure-diamidin* (I). Eine Lösung von II (7.8 g; 0.05 Mol)^{21, 22} und I-dinitrat (6.0 g, 0.025 Mol) in 25 ml Äthanol und 25 ml 2N NaOH (0.05 Mol) ergab nach 8stdg. Erhitzen unter Rückfluss und Einengen ein Rohkristallisat. Das nach Abpressen auf Ton und Waschen mit wenig Äther erhaltene, fast weisse, kristalline Produkt stellte ein Gemisch (3.5 g) dar, das durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol in 2 Fraktionen getrennt werden konnte. Umkristallisation der schwerer löslichen Fraktion aus Essigester lieferte VIII in Form perlmuttgänzender, rechteckiger, kleiner Plättchen, die unter vorangehender leichter Sublimation bei 224–225° schmolzen, Ausbeute: 1.8 g (33% d. Th.). (C₁₁H₁₇N₅ (219.3) Ber: C, 60.25; H, 7.81; N, 31.94. Gef: C, 60.53; H, 7.73; N, 32.01%).

Aus der äthanol. Mutterlauge von VIII kristallisierten nach Versetzen mit Wasser und Einengen farblose Nadeln, die nach Umkristallisation aus Petroläther durch Schmp., IR- und NMR-Spektrum als IV⁸ identifiziert werden konnten.

(b) Aus *3,5-Diamino-s-triazol* (IX)—(i) *Reaktion in Eisessig.* Verbindung II (3.1 g; 0.02 Mol) und IX (2.0 g, 0.02 Mol) ergaben mit 10 ml Eisessig beim Erhitzen eine klare, erst bräunliche, dann blassgelbe Lösung. Diese schied nach 2stdg. Kochen unter Rückfluss und Wiederabkühlen auf Zugabe von 100 ml Wasser rasch ein beiges Rohkristallisat ab, das zunächst aus Äthanol umkristallisiert wurde. Das so erhaltene einheitliche Produkt aus spindel- und doppelspindelförmigen Kriställchen löste sich jedoch nur unvollständig selbst in viel siedendem Essigester. Aus dem Filtrat kristallisierten perlmuttgänzende, kleine, flache, spindelförmige Plättchen vom Schmp. 224–225°, deren IR-Spektrum mit demjenigen des aus I und II erhaltenen Produktes übereinstimmt. Ausbeute: 4.1 g (94% d. Th.).

(ii) *Reaktion in wässrig-alkoholischer Natronlauge.* Die bei Raumtemperatur fast klare, bräunliche Lösung von II (3.1 g, 0.02 Mol) und IX (2.0 g, 0.02 Mol) in 20 ml 2N NaOH und 10 ml Äthanol begann in der Siedehitze nach etwa 1/2 Std. ein fast weisses Kristallisat abzuscheiden. Nach 2stdg. Erhitzen unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt, zur Entfernung des Alkohols etwas eingengt und abgekühlt. Das durch Absaugen isolierte Rohprodukt wurde durch Umkristallisation zunächst aus Äthanol, dann aus Essigester in Form perlmuttgänzender, rechteckiger Plättchen vom Schmp. 224–225° erhalten, die sich auch gemäss IR-Spektrum als identisch mit dem aus I und II entstandenen Produkt erwiesen. Ausbeute: 1.3 g (30% d. Th.).

(iii) *Reaktion in verd. Äthanol bzw. verd. Essigsäure.* Verbindung II (3.1 g, 0.02 Mol) und IX (2.0 g, 0.02 Mol) wurden mit 50 ml 80proz. Äthanol 1.5 Std. zum Sieden erhitzt. Die klare Lösung schied nach Versetzen mit Wasser und Abdampfen des Alkohols fast nur nicht umgesetztes Diketon (II) ab. Daher wurden 10 ml Eisessig zugefügt und weitere 1.5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Beim Erkalten wurde ein fast weisses, kristallines Produkt erhalten, das bei Umkristallisation aus Äthanol farblose, quadratische bis rechteckige Plättchen vom Schmp. 224–225° lieferte und auch im IR-Spektrum mit den vorstehend genannten Produkten (VIII) identisch war. Ausbeute: 1.2 g (27% d. Th.).

2-Acetamino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidin (X)

Verbindung VIII (2.2 g, 0.01 Mol) wurden mit 30 ml Acetanhydrid und einem Tropfen konz. Schwefelsäure 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach weitgehendem Einengen der Lösung wurde mit Eiswasser versetzt, neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der nach Eindampfen des Extrakts verbleibende braune Sirup konnte durch Digerieren mit Äther/Petroläther zu einem grauen Produkt verfestigt werden, das erst aus Benzol/Petroläther und anschliessend aus reinem Benzol umkristallisiert wurde. Die so erhaltenen farblosen Kristalle schmolzen bei 166–167° und waren leicht löslich in 2n Natronlauge, heissem Wasser und den meisten organischen Solventien ausser Petroläther, Ausbeute: 0.8 g (31% d. Th.). (C₁₃H₁₉N₅O (261.3) Ber: C, 59.75; H, 7.33; N, 26.80. Gef: C, 60.03; H, 7.55; N, 26.77%).

Benzylierung des 2-Amino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (VIII)

Verbindung VIII (1.1 g, 0.005 Mol) wurden in 30 ml absol. Pyridin aufgenommen und unter Umschütteln mit 15.4 g einer 10proz. benzolischen Benzoylchloridlösung (0.011 Mol) versetzt. Die nach Erhitzen klare, farblose Lösung wurde 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht und dann i. Vak. fast eingedampft. Aus dem Rückstand wurde durch Ausschütteln mit Chloroform, Einengen des Extrakts und Behandlung mit Äther/Petroläther ein fast farbloses, nadelartiges Kristallisat in einer Ausbeute von 1.7 g isoliert, das

jedoch ein Gemisch darstellte. Durch fraktionierte Umkristallisation aus Äthanol bzw. Äthanol/Wasser wurde das schwerer lösliche Dibenzoylderivat XII (IR: Abb. 4; NMR: Abb. 5) in farblosen, derben Nadelchen vom Schmp. 188–189° und das leichter lösliche Monobenzoylderivat XI (IR: Abb. 6; NMR: Abb. 7) in feinen, dünnen, verfilzten Nadelchen vom Schmp. 187–188° erhalten. (XII: $C_{25}H_{25}N_5O_2$ (427.5) Ber: C, 70.24; H, 5.89; N, 16.38. Gef: C, 70.50; H, 5.95; N, 16.27. XI: $C_{18}H_{21}N_5O$ (323.4) Ber: C, 66.85; H, 6.55; N, 21.66. Gef: C, 66.75; H, 6.73; N, 21.37%).

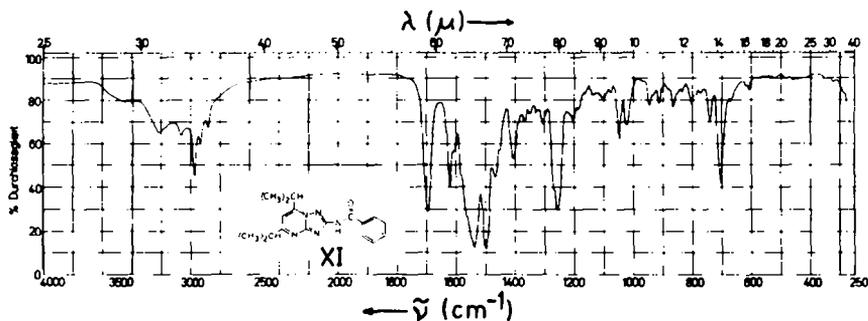


ABB 6. IR-Spektrum des 2-Benzamino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (XI) (1.0 mg/150 mg KBr)

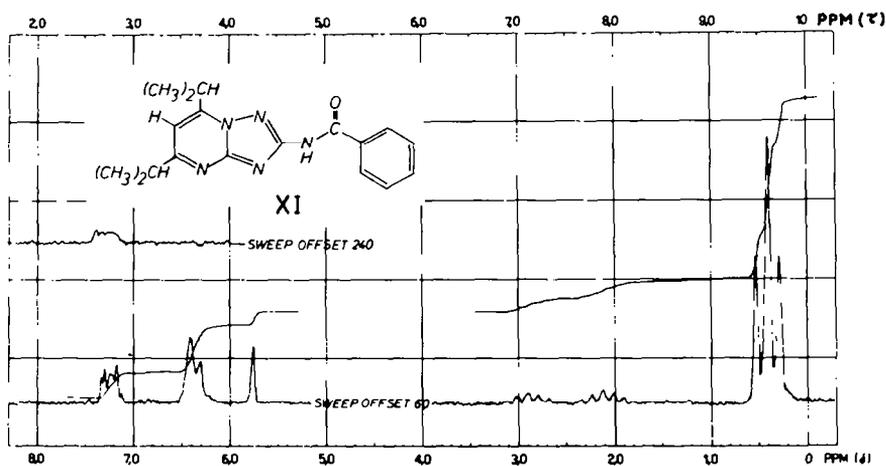


ABB 7. NMR-Spektrum des 2-Benzamino-5,7-diisopropyl-s-triazolo[1.5-a]pyrimidins (XI) (in Deuteriochloroform)

Ein entsprechender Ansatz mit VIII (1.1 g, 0.005 Mol), 20 ml absol. Pyridin, 30 ml absol. Benzol und nur 7.0 g der 10proz. benzolischen Benzoylchloridlösung (0.005 Mol) lieferte einen Chloroformextrakt, der nach Digerieren mit Äther 1.4 g eines farblosen Kristallisats aus verfilzten Nadelchen ergab. Auch dabei handelte es sich jedoch um ein Gemisch, aus dem durch fraktioniertes Umkristallisieren aus Äthanol bzw. Äthanol/Wasser 0.3 g (27% d. Th.) nicht umgesetztes Ausgangsmaterial VIII und 0.7 g (43% d. Th.) Monobenzoylverbindung XI isoliert wurden.

LITERATUR

- VI. Mitteilung: A. Kreuzberger und R. Schücker, *Arch. Pharmaz.* **304**, im Druck (1971)
- A. Kreuzberger, *Fortschr. Arzneimittelforsch.* **11**, 356 (1968)
- A. Kreuzberger, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 6019 (1959)

- ⁴ A. Kreutzberger, *Chem. Ber.* **99**, 2237 (1966)
- ⁵ H. Martin, *Klin. Wschr.* **32**, 518 (1954)
- ⁶ W. Bollag, *Cancer Chemother. Rep.* **33**, 1 (1963)
- ⁷ H. Begemann, K. U. Blum, J. Drews, K. E. Fellmer, E. Fölsch, H. Gerhartz, H. Grunze, K. Hausmann, F. Kleibel, P. Körtge, H. Maring, H. Martin, P. Obrecht, R. Hemes, W. Jüngling, W. Osten, H. W. Pabst, H. Poliwoda, J. C. F. Schubert, S. Seidl, H. Spechter, K. H. Strickstock und S. Witte, *Med. Klin.* **60**, 24 (1965)
- ⁸ A. Kreutzberger und R. Schücker, V. Mitt. dieser Reihe, *Arch. Pharmaz.* **304**, im Druck (1971)
- ⁹ G. Ehrhart und H. Ruschig, *Arzneimittel* S. 1782, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. (1968)
- ¹⁰ A. Kreutzberger, *J. Org. Chem.* **27**, 886 (1962)
- ¹¹ C. Bülow und K. Haas, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **42**, 4638 (1909)
- ¹² J. D. Bower und F. P. Doyle, *J. Chem. Soc.* 727 (1957)
- ¹³ L. A. Williams, *Ibid.* 1829 (1960)
- ¹⁴ A. Kreutzberger, *Pharmazie* **25**, 460 (1970)
- ¹⁵ I. A. Brownlie, *J. Chem. Soc.* 3062 (1950)
- ¹⁶ H. Gehlen, K. H. Uteg und J. Vieweg, *Arch. Pharmaz.* **302**, 105 (1969)
- ¹⁷ A. Kreutzberger, *Z. physik. Chem. Frankfurt* **24**, 365 (1960)
- ¹⁸ P. Papini, S. Checci und M. Ridi, *Gazz. Chim. Ital.* **87**, 931 (1957)
- ¹⁹ H. A. Staab und G. Seel, *Chem. Ber.* **92**, 1302 (1959)
- ²⁰ A. R. Katritzky und R. A. Jones, *J. Chem. Soc.* 2067 (1959)
- ²¹ G. T. Morgan und C. J. A. Taylor, *Ibid.* **127**, 803 (1925)
- ²² L. I. Smith und J. A. King, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 441 (1943)