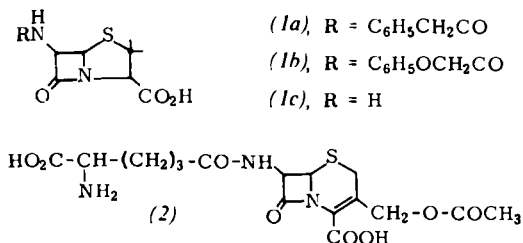


Fortschritte der Penicillin-Chemie

Von J. H. C. Nayler^[*]

Alle Penicilline enthalten den gleichen Kern – einen Thiazolidin- mit ankondensiertem β -Lactamring – und unterscheiden sich nur durch ihre Seitenketten an C-6. Benzylpenicillin (Penicillin G) (1a) und Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V) (1b) werden großtechnisch noch durch Züchtung von *Penicillium*-Kulturen in Gegenwart von Phenyllessigsäure bzw. Phenoxyessigsäure dargestellt; die neueren „halbsynthetischen“ Penicilline erhält man dagegen über das Stamm-Amin der Reihe, 6-Aminopenicillansäure (6APA) (1c). Diese Substanz wurde 1957 erstmals aus Fermentationsansätzen ohne zugesetzten Seitenketten-Vorläufer isoliert, wird aber jetzt bequemer durch Entfernen der Seitenkette von Penicillin G (1a) mit einem bakteriellen Enzym gewonnen. Zwar wird bei einfacher chemischer Hydrolyse vorzugsweise der β -Lactamring geöffnet, doch ist es kürzlich gelungen, den Angriff auf die Amidbindung umzulenken. Dazu wird ein Penicillinester unter sehr milden Bedingungen mit Phosphorpentachlorid und anschließend mit einem Alkohol behandelt. Bei der Hydrolyse des entstandenen Imidats mit einer sehr schwachen Säure erhält man 6-Aminopenicillansäure (1c) und Alkyl-phenylacetat.



Durch Acylierung der 6-Aminopenicillansäure sind Tausende halbsynthetische Penicilline dargestellt worden. Derivate sterisch gehinderter Säuren haben dabei den Vorteil, daß sie von den β -Lactamasen vieler Bakterien nicht inaktiviert werden. Derartige Penicilline eignen sich besonders zur Behandlung von Staphylokokken-Infektionen. Aktiv gegen gram-negative Bakterien sind α -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin) und α -Carboxybenzylpenicillin (Carbenicillin). Bei ihrer Herstellung müssen die Seitenketten zeitweise mit Schutzgruppen versehen werden, wie es auch bei Peptidsynthesen erforderlich ist.

Während Modifikationen der Seitenkette des Penicillins zu vielen nützlichen Antibiotica geführt haben, setzen Änderungen am Kern gewöhnlich die antibakterielle Aktivität herab. Eine Ausnahme ist der Ersatz des Thiazolidinringes durch den Dihydrothiazinring, wobei man in die Reihe der Cephalosporin-Antibiotica gelangt. Zur Zeit werden Cephalosporin-Derivate durch Austausch der Seitenketten aus Cephalosporin C (2) hergestellt, einem Metaboliten von *Cephalosporium*-Kulturen, doch wird die chemische Umwandlung von Penicillinen in Cephalosporine angestrebt. Dieser Aspekt der Penicillin-Chemie wird in Zukunft wahrscheinlich zunehmend wichtiger werden.

[GDCh-Ortsverband Aachen, am 11. Dezember 1970] [VB 273]

[*] Dr. J. H. C. Nayler
Beecham Research Laboratories
Brockham Park, Betchworth, Surrey (England)

Der Einfluß von Chlor an der Doppelbindung ungesättigter Fünfringcarbonate und -anhydride auf die dienophile Aktivität

Von Hans-Dieter Scharf (Vortr.), Werner Küsters und Jörg Fleischhauer^[*]

Es wurden die Aktivierungsparameter für die Reaktionen der in Tabelle 1 angeführten Dienophile mit 9,10-Dimethylantracen bestimmt.

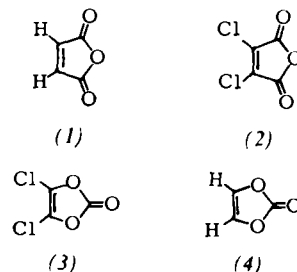


Tabelle 1. Aktivierungsparameter für die Reaktionen von (1)–(4) mit 9,10-Dimethylantracen.

	(1)	(2)	(3)	(4)
$\bar{\nu}(\text{C}=\text{C})(\text{cm}^{-1})$	1590R[a]	1617R[a] 1615IR	1682R[a]	1622R[a]
Gesamtbindungsordnung der C=C (EHT-Rechnung)	1.18	1.15	1.32	1.34
$10^4 k_2$ bei 130°C (l mol ⁻¹ s ⁻¹)	14100	145	8.33	1.68
$E_A(\text{kcal mol}^{-1})$	10.9	13.3	17.6	26.1
$\Delta H^\ddagger(\text{kcal mol}^{-1})$	10.2	12.6	16.7	25.0
$\Delta S^\ddagger(\text{cal mol}^{-1} \text{ grad}^{-1})$	-33	-36	-32	-14.5
k_{rel} bei 130°C	8400	86	5	1

[a] R = Ramanspektrum.

Im Vergleich zu den von Sauer et. al.^[1] angegebenen Werten für das Maleinsäureanhydrid (1) ist dessen Dichlorderivat (2) ein deutlich schlechteres Dienophil. Bei den Carbonaten (3) und (4), die im ganzen schlechter reagieren als die Anhydride, zeigt das Dichlorderivat (3) jedoch eine bessere dienophile Aktivität als der chlorfreie Grundkörper (4).

Bemerkenswert ist die relativ positive Aktivierungsentropie bei der Reaktion mit Vinylencarbonat (4) verglichen mit der der anderen Dien-Synthesen. Da keine Lösungsmittelabhängigkeit der Geschwindigkeitskonstanten gefunden werden konnte, ist anzunehmen, daß das Molekül (4) einen weniger geordneten Übergangszustand als die übrigen Dienophile beansprucht. Die Zuordnung der Aktivierungsenergien E_A zu den Frequenzen der Doppelbindung im IR- oder Ramanspektrum sowie zu den durch EHT-Rechnung unter Einbeziehung der 3p-Elektronen ermittelten Werte für die Gesamtbindungsordnung ergibt keine linearen Beziehungen.

[Vortrag beim „Tag der Chemie“, am 22. Januar 1971 in Aachen]
[VB 278]

[*] Prof. Dr. H.-D. Scharf, Dipl.-Chem. W. Küsters und Dr. J. Fleischhauer
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
51 Aachen, Prof.-Pirlet-Straße 1

[1] J. Sauer, D. Lang u. A. Mielert, *Angew. Chem.* 74, 352 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 268 (1962); J. Sauer, H. Wiest u. A. Mielert, *Chem. Ber.* 97, 3183 (1964).