

ment was removed after preparation of the cation radical and replaced by the rde. The recording device was a Watanabe XY recorder with time base.

Preparation of DPA cation radical in acetonitrile. DPA (5.0×10^{-4} M) in acetonitrile (100 ml) containing sodium perchlorate (0.1 M) was subjected to constant current electrolysis at 12.5 mA at a platinum gauze electrode for 20 sec (theoretical cation radical concentration, 2.6×10^{-5} M). The blue cation radical color did not begin to develop until after about 5 sec. The temperature was controlled by tap water at $11.7 \pm 2^\circ$. After removing the auxiliary electrode compartment and placing the Beckman rde in the solution, the limiting current at the rde indicated that the $\text{DPA}^{+\cdot}$ concentration was close to 10^{-5} M.

Typical kinetic experiment (Run 3). The slow decay of the limiting current for reduction of $\text{DPA}^{+\cdot}$ was followed (rde rotation rate 100 rps) until the $\text{DPA}^{+\cdot}$ concentration fell to 5.0×10^{-6} M. Pyridine (200 μl of a 10^{-2} M solution in acetonitrile) was injected into the solution with a Hamilton spring driven syringe and simultaneously the recorder was started at a chart speed of 5 cm/sec. Mixing was complete in 0.2 sec. and the smooth current time curve which quickly approached zero current was used to determine the rate constant. A plot of log limiting current *vs.* time was linear for more than one half life.

Alternatively, a stationary Beckman Platinum Button Electrode was used as the indicator electrode. In this case the electrode was carefully situated above a rapidly rotating magnetic stirrer. The current time curve in this case was not as smooth as with the rde; however the data still fit first order plots for greater than one half life.

Time of mixing. The time of mixing the pyridine solution with the cation radical solution was determined by the time required for the limiting current for the cation radical to fall to zero when 100 μl of pyridine was injected into the solution in the same manner as described above. The time to fall to zero current was variable depending upon where and how the pyridine entered the bulk solution but generally was in the range 0.1 to 0.2 sec.

1. Adams, R. N. *Electrochemistry at Solid Electrodes*, Marcel Dekker, New York 1969.
2. Manning, G., Parker, V. D. and Adams, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 4584.
3. Marcoux, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 537.
4. Moe, N. S. *Acta Chem. Scand.* **21** (1967) 1389.

5. Parker, V. D. *Acta Chem. Scand.* **24** (1970) 2768.
6. Hammerich, O. and Parker, V. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1972** 1718.

Received April 6, 1973.

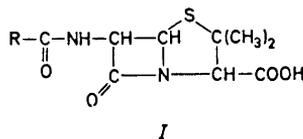
Versuche zur Darstellung von 6-Thioacylaminopenicillansäuren

AASE WINTHER und
ALEXANDER SENNING

*Chemisches Institut der Universität Aarhus
DK-8000 Aarhus C, Dänemark*

Obwohl bereits viele tausend halbsynthetische Penicilline¹ dargestellt und auf ihre antibiotische Wirksamkeit untersucht worden sind, handelt es sich ganz überwiegend um 6-Acylaminopenicillansäuren *I*. Andere Verknüpfungsarten der Aminogruppe der 6-Aminopenicillansäure sind nur vereinzelt bearbeitet worden.

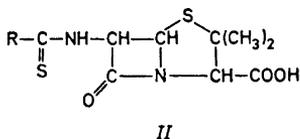
Uns interessierte in diesem Zusammenhang, wieweit 6-Thioacylaminopenicillansäuren *II* und zwar insbesondere Thioanaloge biologisch aktiver *I* antibiotische Eigenschaften besitzen. Unseres Wissens liegt als einziges Material zu dieser Frage ein britisches Patent aus dem Jahre 1964² vor.



Von den insgesamt vier in diesem Patent beschriebenen *II* ist nur eine Verbindung ein Thioanaloges einer antibiotisch wirksamen *I*, nämlich die 6-(Phenyl-thioacetyl-

amino)-penicillansäure («Thio-penicillin G») *II* ($R = C_6H_5CH_2$). Alle vier Verbindungen wurden nur als Rohprodukte erhalten und weder chemisch und physikalisch, noch biologisch näher charakterisiert.

Zur Entscheidung der Frage, ob *II* ganz allgemein aktive Antibiotika sind oder nicht, erschien es uns unerlässlich, einmal reine und wohlcharakterisierte Verbindungen zu untersuchen und zum anderen insbesondere Thioanaloge antibiotisch hochwirksamer *I*.



Im Rahmen unserer orientierenden Vorarbeiten auf diesem Gebiet gelang es uns nun, die 6-(2-Phenyl-thiobenzoylamino)-penicillansäure *II* ($R = 2-C_6H_5C_6H_4$), das Thioanaloge des Ancillins¹ durch Thioacylierung von 6-Aminopenicillansäure zu erhalten. Abgesehen von einer Aktivität gegenüber *Staphylococcus aureus* 133 und *Klebsiella* 8085 (im Mäuseversuch bei oraler Gabe), die etwa der des Oxacillins¹ entspricht, besitzt das «Thio-ancillin» keine interessanten antibiotischen Eigenschaften. Bei einer Reihe anderer Synthesversuche stiess entweder die Darstellung der benötigten Dithioester oder die Thioacylierung der 6-Aminopenicillansäure auf Schwierigkeiten.

Wir sind der Bayer AG, Leverkusen (Deutschland) für die biologischen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Carboxymethyl-(2-phenyl-dithiobenzoat).

Dieses Thioacylierungsreagenz wurde nach der allgemeinen Vorschrift von Kjær³ dargestellt. Eine aus 65,2 g (0,23 mol) 2-Joddiphenyl und 6,1 g (0,25 mol) Magnesiumspänen in 100 ml Äther hergestellte Grignardlösung wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung von 27,2 g (0,36 mol) Schwefelkohlenstoff in 60 ml Äther zugegeben. Nach Zusatz von 135 g Eis wurde die Ätherphase verworfen und die wässrige Phase mit einer Lösung von 28,0 g (0,24 mol) Natriumchloracetat in 85 ml Wasser versetzt. Nach 48 Std. Stehens bei 5°C wurde mit 16 ml konz. Schwefelsäure angesäuert und mit

Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphase wurde über Calciumchlorid getrocknet und der rote Dithioester mit Petroläther (Kp. 50–80°C) ausgefällt. Ausbeute 24,0 g (36%), F: 109°C. [Gef. C 62,26; H 4,20; S 21,95. Ber. für $C_{15}H_{12}O_2S_2$ (288,4): C 62,44; H 4,20; S 22,24.]

6-(2-Phenyl-thiobenzoylamino)-penicillansäure. Nach dem Verfahren der Distillers Co.² wurden 8,0 g (0,028 mol) Carboxymethyl-(2-phenyl-dithiobenzoat) und 6,1 g (0,028 mol) 6-Aminopenicillansäure in 150 ml 0,1 M Phosphatpuffer (pH=7,0) aufgeschlämmt und durch Zusatz 10-proz. Natronlauge in Lösung gebracht. Während des gesamten Versuches wurde der pH laufend mit einem pH-Meter kontrolliert und bei Bedarf durch Zusatz von 10-proz. Natronlauge wieder auf 7,0 eingestellt. Unter Rühren und Kühlen auf 0°C wurde eine Lösung von 13,90 g (0,055 mol) Jod und 9,15 g (0,055 mol) Kaliumjodid in 14 ml Wasser zugegeben und anschliessend noch 2 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Nach Filtrieren und Ausschütteln mit Äther wurden 100 ml Butylacetat zugesetzt und die wässrige Phase durch Zusatz 10-proz. Schwefelsäure auf pH=2 gebracht. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde nochmals mit 100 ml Butylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit soviel 10-proz. Kaliumbicarbonatlösung versetzt (35 ml), dass der pH der wässrigen Phase zum Schluss 7 betrug. Anschliessend wurde die organische Phase verworfen, die wässrige Phase im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand in Methanol gelöst und mit Äther ausgefällt. Man erhielt so 4,8 g (34%) des Kaliumsalzes von *II* ($R = 2-C_6H_5C_6H_4$) als Trihydrat, Zers.-P. 195–200°C, ν_{CO} 1760–1770 cm^{-1} . [Gef. C 49,26; H 4,29; N 4,97; S 12,47. Ber. für $C_{21}H_{19}KN_2O_5S_2 \cdot 3H_2O$ (504,7): C 49,98; H 4,99; N 5,55; S 12,71.]

Beide Verbindungen besitzen NMR-Spektren, die der Erwartung entsprechen.

1. Ehrhart, G. und Ruschig, H. *Arzneimittel*, 2. Aufl., Band 4, S. 237, Verlag Chemie, Weinheim 1972.
2. Distillers Co. Ltd. (Hall, R. H., Hollingworth, H. D., Young, D. P. und Sherlock, R.), Brit. Patent 952519 (1964); *Chem. Abstr.* 60 (1964) 15877.
3. Kjær, A. *Acta Chem. Scand.* 4 (1950) 1347.

Eingegangen am 13. April 1973.