

Received: September 1, 1977

TRIFLUORMETHYLSULFENYL- BZW. TRIFLUORMETHYLSULFONYL-  
SUBSTITUIERTE PENICILLIN-DERIVATE UND VERWANDTE VERBINDUNGEN

Alois HAAS und Detlef KORTMANN

Lehrstuhl für Anorganische Chemie II der  
Ruhr-Universität  
D-4630 Bochum, Postfach 102148

Rita HOFFMANN und Wolfgang VÖMEL

Abteilung für Medizinische Mikrobiologie  
der Firma Boehringer Mannheim GmbH,  
Sandhofer Strasse 116, D-6800 Mannheim

ZUSAMMENFASSUNG

Gezielte Umsetzungen von  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren mit  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  und  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  ( $\text{R}^{\text{f}} = \text{CF}_3\text{S}, \text{CF}_3\text{-SO}_2$ ) lassen sich über deren silylierte Derivate durchführen. So reagiert  $\text{NH}_2\text{-CHPh-COO-Si}(\text{CH}_3)_3$  mit  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  bzw.  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  zu den entsprechenden Derivaten, die mit  $\text{EtOH}$  in  $\text{CF}_3\text{-S-NH-CHPh-COOH}$  bzw.  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NH-CO-NH-CHPh-COOH}$  umgewandelt werden können. Aminoalkohole reagieren mit  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  bevorzugt an der Aminofunktion. Erst bei höheren Temperaturen wird auch das Proton der OH-Gruppe substituiert. Umsetzungen von  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  und  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  mit Pivampicillin bzw. silyliertem Ampicillin führen zu entsprechenden Substitutionen oder Additionen an der Amino-Gruppe. Durch Ethanololyse der silylierten Ampicillin-Derivate wird die Abspaltung der  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ -Gruppe vorgenommen.

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ -, IR- und Massenspektren der neuhergestellten Verbindungen werden angegeben. Über ihre biologische Wirksamkeit wird berichtet.

SUMMARY

Directed substitutions of  $\alpha$ -aminocarboxylic acids with  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  and  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  ( $\text{R}^{\text{f}} = \text{CF}_3\text{S}, \text{CF}_3\text{-SO}_2$ ) can be achieved via their silylsubstituted derivatives. Reactions with  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  or  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  and  $\text{NH}_2\text{-CHPh-COO-Si(CH}_3)_3$  give the corresponding compounds, which react with alcohol to  $\text{CF}_3\text{-S-NH-CHPh-COOH}$  or  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NH-CO-NH-CHPh-COOH}$ . Aminoalcohols prefer to react with  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  at the amino function, the proton of the hydroxyl group is substituted only at elevated temperatures. Reaction of  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  and  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  with pivampicillin or trimethylsilyl-ampicillin leads to corresponding substitution or addition products. With EtOH the  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ -group can be cleaved and the substituted ampicillins are obtained.

$^1\text{H-NMR}$ -,  $^{19}\text{F-NMR}$ -, IR- and mass spectra of the newly prepared compounds are presented. Their biological activities are reported.

EINLEITUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es,  $\text{CF}_3\text{-SN}$  bzw.  $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{N}$  substituierte Derivate eines Penicillins zu synthetisieren und deren biologische Wirksamkeit zu testen. Es war interessant zu prüfen, ob die  $\text{CF}_3\text{-S}$ - bzw.  $\text{CF}_3\text{-SO}_2$ -Reste, die in natürlichen Produkten nicht vorkommen, befähigt sind, die antibakteriellen Eigenschaften eines Penicillins zu steigern oder seine Spezifität zu beeinflussen. Als Ausgangsverbindung wurde das relativ säurestabile Breitband-Antibiotikum Ampicillin [1 - 26] gewählt, weil hier übersichtliche Reaktionsabläufe zu erwarten waren.

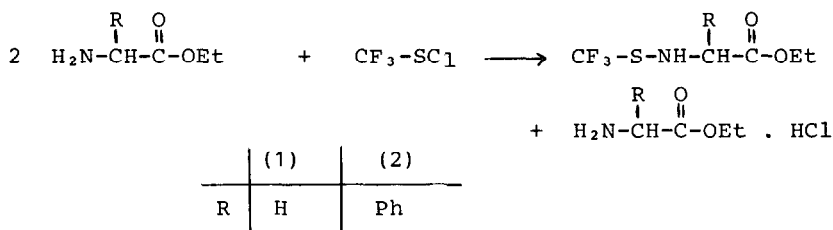
Da nicht bekannt war, wie  $\text{CF}_3\text{-SCl}$ ,  $\text{CF}_3\text{-SNCO}$  und  $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-NCO}$  sich gegenüber Stoffen mit mehreren funktionellen Gruppen [z. B.  $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-OH}$ ,  $\text{-COOH}$ ] verhalten, sollte zunächst geprüft werden, wie sie mit Aminocarbonsäuren bzw. Aminoalkoholen reagieren.

Umsetzungen von  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  bzw.  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  ( $\text{R}^{\text{f}} = \text{CF}_3\text{S}, \text{CF}_3\text{-SO}_2$ )  
mit  $\text{NH}_2\text{-CHR}^1\text{-COOR}^2$  ( $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Et}, \text{Si}(\text{CH}_3)_3$ )

Bei Versuchen,  $\alpha$ -Phenylglycin mit  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  umzusetzen, entstanden neben Zersetzungsprodukten das Hydrochlorid der Aminosäure und  $\text{CF}_3\text{-S-S-CF}_3$ ; vermutlich war ein instabiles Sulfenyl-carboxylat ( $\text{CF}_3\text{-S-O-COR}$ ) [27, 28] an ihrer Entstehung beteiligt.

Reaktionen mit  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$  lieferten  $(\text{NHCO})_3$  [29] bzw.  $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-NH}_2$  und  $\text{CO}_2$  [30].

Blockiert man die Carboxyl-Gruppe durch Veresterung, so erhält man das  $\text{CF}_3\text{S}$ -Derivat in guten Ausbeuten gemäß:



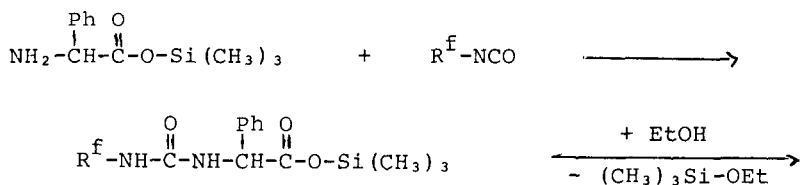
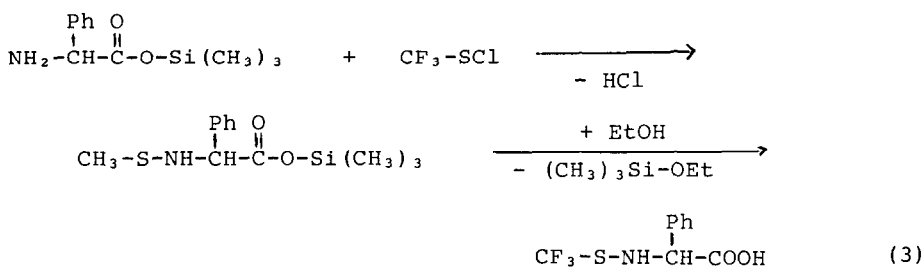
Eine Verseifung zur Carbonsäure ohne Zerstörung der S-N-Bindung war nicht möglich. Erst die Silylierung der Carboxyl-Gruppe brachte den gewünschten Erfolg.

Das mit  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  silylierte [31]  $\alpha$ -Phenylglycin lieferte lediglich im Falle der  $\text{CF}_3\text{S}$ -Substitution ein definiertes Produkt in Form eines 2:1-Adduktes mit  $\text{NEt}_3$ :

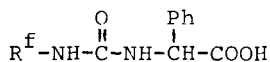


Glatzer reagiert dagegen das mit  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$  silylierte [32]  $\alpha$ -Phenylglycin\* mit  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  bzw.  $\text{R}^{\text{f}}\text{-NCO}$ , wobei die Produkte mit Alkohol leicht in die entsprechenden Carbonsäure-Derivate umgewandelt werden, gemäß:

\*Sehe Fussnot auf nächste Seite.



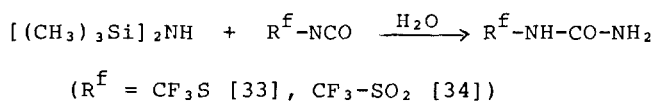
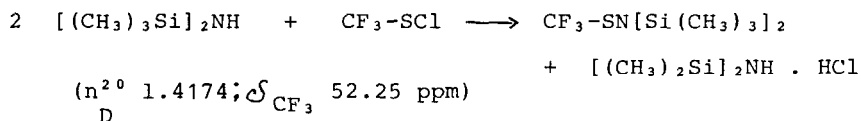
	(4)	(5)
R <sup>f</sup>	CF <sub>3</sub> S	CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub>




---

\*

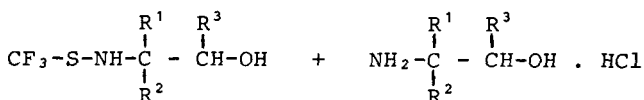
Vor der Umsetzung ist die Silyl-Verbindung von allen flüchtigen Bestandteilen zu befreien, da sonst folgende Nebenreaktionen eintreten:



### Umsetzungen von $\text{CF}_3\text{-SCl}$ mit Aminoalkoholen

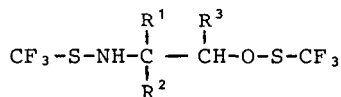
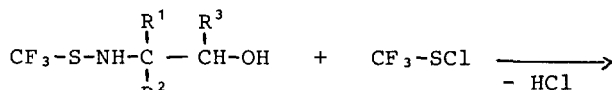
Diese Modellversuche sollten zeigen, welche Funktion bevorzugt reagiert und unter welchen Bedingungen Mehrfachsubstitutionen möglich sind.

Die erste Substitution findet an der Amino-Gruppe statt, gemäß:



	(6)	(7)	(8)
$\text{R}^1$	H	$\text{CH}_3$	H
$\text{R}^2$	H	$\text{CH}_3$	H
$\text{R}^3$	H	H	Ph

Erst bei höheren Temperaturen wird das Proton der Hydroxyl-Gruppe substituiert [35, 36], gemäß:



	*	*	(9)
$\text{R}^1$	H	$\text{CH}_3$	H
$\text{R}^2$	H	$\text{CH}_3$	H
$\text{R}^3$	H	H	Ph

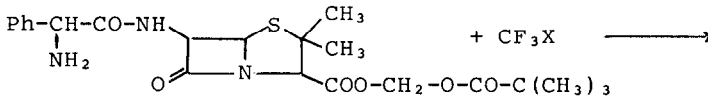
\* Diese Produkte wurden nur spektroskopisch nachgewiesen und nicht in reiner Form isoliert.

Umsetzungen von  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  bzw.  $\text{R}^f\text{-NCO}$  ( $\text{R}^f = \text{CF}_3\text{S}, \text{CF}_3\text{-SO}_2$ ) mit Pivampicillin [37 - 42] bzw. silyliertem Ampicillin

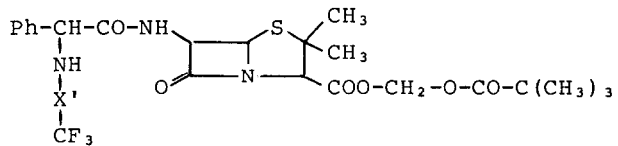
Nach erfolgreichen Modellversuchen am  $\alpha$ -Phenylglycin sind die Methoden auf einen Ester bzw. die Trimethylsilyl-Verbindung des Ampicillins übertragen worden.

Die Substitution des Esters mit  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  wird am besten in Gegenwart äquimolarer Mengen  $\text{NET}_3$  als  $\text{HCl}$ -Fänger vorgenommen.

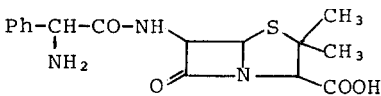
Die Umsetzung verläuft nach:



Pivampicillin

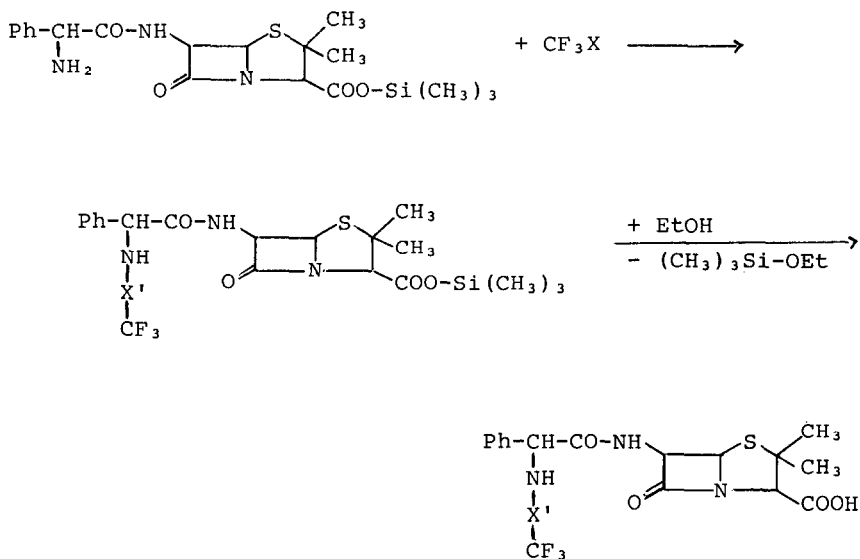


	(10)	(11)	(12)
X	SCL	S-NCO	SO <sub>2</sub> -NCO
X'	S	S-NH-CO	SO <sub>2</sub> -NH-CO



Ampicillin

Das mit  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$  silylierte Ampicillin [43] reagiert analog, und die Produkte lassen sich mit Alkohol entsilylieren, gemäß:



	(13)	(14)	(15)
X	SCl	S-NCO	SO <sub>2</sub> -NCO
X'	S	S-NH-CO	SO <sub>2</sub> -NH-CO

Bei 20° über längere Zeit stabil ist lediglich (14).

#### EXPERIMENTELLER TEIL

IR-Spektren (Flüssigkeiten als Kapillarfilm, Feststoffe als KBr-Preßlinge): Gitterspektrometer PE 125 bzw. 325.

<sup>1</sup>H-NMR-Spektren (wenn nicht anders vermerkt: an Reinsubstanzen bei 20°C, innerer Standard TMS): PE R 12 Δ 60 bzw. Bruker HFX-90.

$^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren (wenn nicht anders vermerkt: an Reinsubstanzen bei  $20^\circ\text{C}$ , innerer Standard  $\text{C}_6\text{F}_6$ , wenn nicht anders angegeben [Werte auf  $\text{CFCl}_3$  umgerechnet]): Bruker HX-60/5.

Massenspektren (70 ev/100  $\mu\text{A}$ ): Varian CH-5 bzw. CH-7.

Die verwendeten Aminoalkohole  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{NH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{-CH}_2\text{OH}$  sind bei der Firma Merck,  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CHPh-OH}$  bei der Firma Aldrich erhältlich; sie sind ohne zusätzliche Reinigung eingesetzt worden. Der Aminosäureester  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOEt}$  ist bei der Firma Merck als Hydrochlorid erhältlich, während  $\text{NH}_2\text{-CHPh-COOEt}$  als  $\text{HCl}$ -Addukt nach Kossel [44] aus dem kommerziell erhältlichen  $\text{NH}_2\text{-CHPh-COOH}$  (Merck) dargestellt worden ist.

Beide Aminosäureester werden vor der  $\text{CF}_3\text{S}$ -Substitution aus den Hydrochloriden mit  $\text{NEt}_3$  in Freiheit gesetzt.

Pivampicillin und wasserfreies Ampicillin wurden freundlicherweise von der Firma Boehringer Mannheim GmbH zur Verfügung gestellt.

Die Silylierungs-Reagentien  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  und  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$  wurden von der Bayer AG gestellt.

Das für die Darstellung von (7 a) verwendete silylierte  $\alpha$ -Phenylglycin ist nach Kricheldorf und Fehrle [31] aus  $\alpha$ -Phenylglycin und  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  als Hydrochlorid dargestellt und mit  $\text{NEt}_3$  in Freiheit gesetzt worden.

Die Silyl-Verbindungen des  $\alpha$ -Phenylglycins und des Ampicillins sind nach Glombitza [43] durch Umsetzung mit  $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$  synthetisiert und etwa einen Tag am Hochvakuum getrocknet worden.  $\text{CF}_3\text{-SCl}$  [45 - 47] wurde nach Tullock und Coffman [46] synthetisiert. Die Isocyanate  $\text{CF}_3\text{-S-NCO}$  [48 - 49] und  $\text{CF}_3\text{-SO}_2\text{-NCO}$  [50 - 55] wurden nach Emeléus und Haas [49] bzw. Haas und Behrend [51] dargestellt.



### CF<sub>3</sub>S-Substitution an Aminoalkoholen und Aminosäureestern

In einem 500 ml Dreihalskolben, ausgestattet mit Intensivkühler (-30°C), KPG-Rührer und Gaseinleitungsrohr, werden Aminoalkohole bzw. Aminosäureester gelöst in organischen Lösungsmitteln mit CF<sub>3</sub>-SCl bei -25 bis 20°C (1 - 5 h) umgesetzt. Nach erfolgter Reaktion wird vom unlöslichen Hydrochlorid bei 20°C abfiltriert, das Filtrat über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeengt und mit einer Spatelspitze CaH<sub>2</sub> versetzt. Anschließend wird zur vollständigen Trocknung 1 - 7 Tage gerührt. Das noch verbleibende Lösungsmittel wird dann abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus einem 70°C heißen Ölbad destilliert oder sublimiert.

In nachfolgenden Tabellen werden Einwaagen, Ausbeuten, Reaktionsbedingungen, Analysen (Tab. I), NMR-Daten (Tab. III), IR- und Massenspektren (Tab. IV) angegeben.

### CF<sub>3</sub>S-Substitution an silylierten Aminosäuren, R<sup>F</sup>-NCO-Addition an Pivampicillin und silylierte Aminosäuren (R<sup>F</sup> = CF<sub>3</sub>S, CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>)

An einer Stock'schen Vakuum-Apparatur wird eine heftig gerührte Lösung des Esters bzw. der silylierten Verbindung in organischem Lösungsmittel mit gasförmigem CF<sub>3</sub>SCl (CF<sub>3</sub>-S-NCO, CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-NCO) bei -50 bis -15°C (1/2 - 4 h) umgesetzt.

Nach Erwärmen auf -40 bis 20°C werden alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Die Trimethylsilyl-Gruppierung wird mit EtOH abgespalten. Die erhaltenen Feststoffe werden im Hochvakuum getrocknet.

Einwaagen, Ausbeuten, Reaktionsbedingungen sowie Angaben hinsichtlich der speziellen Aufarbeitung werden in Tab. II angegeben.

NMR-Daten (Tab. III), IR- und Massenspektren (Tab. IV).

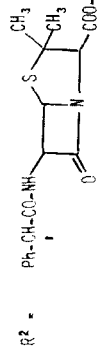
Tab. I Produkte, Ausgangsverbindungen, Reaktionsbedingungen

Nr.	Produkt (Ausbeute)	Ausgangsverbindungen Aminalkohol bzw. Aminosäureester	CF <sub>3</sub> -SCl	Reaktionsbed. Lsgsm., Temp. (Zeit)	Sdp. °C/Torr (Schmp. °C) n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Analysen				
						Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	N	S
(1)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CH <sub>2</sub> -COOEt (77 %)	15,5 g (150 mmol) NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOEt	10,3 g (75 mmol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15°C (3 h)	29/0,4 1,4001	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S (203,2)	Ber. 29,56 Gef. 29,65	3,97 4,16	6,89 7,02	15,78 15,70
(2)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CHPh-COOEt (63 %)	13,5 g (75 mmol) NH <sub>2</sub> -CHPh-COOEt	5,2 g (39 mmol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -25°C (5 h)	75/0,06 1,4791	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S (279,3)	Ber. 47,31 Gef. 47,17	4,33 4,50	5,02 4,86	11,48 11,53
(6)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH (62 %)	12,2 g (200 mmol) NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	13,7 g (100 mmol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0°C (1 h)	27/0,04 1,4046	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> F <sub>3</sub> NOS (161,1)	Ber. 22,36 Gef. 21,96	3,75 3,35	8,69 8,65	19,90 19,90
(7)	CF <sub>3</sub> -S-NH-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH (73 %)	13,4 g (150 mmol) NH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	10,3 g (75 mmol)	Et <sub>2</sub> , -10°C (2 h)	32,5/0,1 (7) 1,4167 c)	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NOS (189,2)	Ber. 31,74 Gef. 31,88	5,33 5,18	7,40 7,35	16,95 16,96
(8)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CH <sub>2</sub> -CHPh-OH (47 %)	13,7 g (100 mmol) NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHPh-OH	6,9 g (50 mmol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C (4 h) a)	- 1,4953	C <sub>9</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> NOS (231,2)	Ber. 45,57 Gef. 45,10	4,25 4,37	5,90 5,96	13,51 12,95
(9)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CH <sub>2</sub> -CHPh-O-SO <sub>2</sub> (12 %)	13,7 g (100 mmol) NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CHPh-OH	13,7 g (100 mmol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , +20°C (4 h)	56/<10 <sup>-4</sup> 1,4612	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>2</sub> S (337,3)	Ber. 35,61 Gef. 35,36	2,69 2,62	4,15 4,17	19,01 19,80
(10)	CF <sub>3</sub> -S-NH-R <sup>2</sup> (51 %)	7,0 g (15 mmol) Pivamicillin	2,1 g (15 mmol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -25°C (5 h) b)	- (67)	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (563,6)	Ber. 49,02 Gef. 49,30	5,01 5,48	7,46 7,03	11,98 10,05

a) Das Rohprodukt wird durch mehrfache Sublimation an einen auf -196°C gekühlten Glasfinger gereinigt.

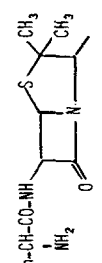
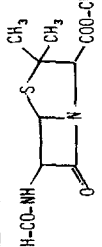
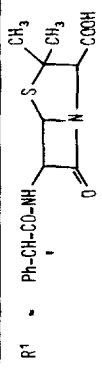
b) Während des Einleitens von CF<sub>3</sub>-SCl wird eine Lösung von 1,5 g (15 mmol) NEt<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zuge-  
troffen. Nach Abfiltrieren des NEt<sub>3</sub> · HCl wird das Filtrat mehrmals schwach sauer extrahiert und  
über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile wird das Rohprodukt durch  
mehrfach Umkristallisation aus EtOH/H<sub>2</sub>O gereinigt.

c) n<sub>D</sub><sup>20</sup> 6



Tab. II Produkte, Ausgangsverbindungen, Reaktionsbedingungen

Nr.	Produkt (Ausbeute)	Ausgangsverbindungen Ester bzw. silylierte Verbindungen	Reagens	Reaktionsbedingungen Lsgsm. Reaktionstemp., intervall (Zeit)	Schmp. °C	Summenformel (Mol.-Masse)	C	H	N	S
(3)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CHPh-COOH (1 %)	2,3 g (10 mmol) H <sub>2</sub> N-CHPh-COO-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,1 g (15 mmol) CF <sub>3</sub> -SOCl	CHCl <sub>3</sub> , -50 - -30°C (1 h) b) c)	103	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S (251,2)	Ber. 43,03 Gef. 43,66	3,21 3,25	5,58 5,45	12,76 12,13
(3a)	(CF <sub>3</sub> -S-NH-CHPh-COOH) <sub>2</sub> · NEt <sub>3</sub> (1 %)	4,5 g (20 mmol) a) NH <sub>2</sub> -CHPh-COO-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,8 g (20 mmol) CF <sub>3</sub> -SOCl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -15 - 0°C (3 h) d)		C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> F <sub>6</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (603,6)	Ber. 47,75 Gef. 47,87	5,18 5,54	6,96 6,74	- -
(4)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CO-NH-CHPh-COOH (51 %)	2,3 g (10 mmol) NH <sub>2</sub> -CHPh-COO-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,5 g (10 mmol) CF <sub>3</sub> -S-NCO	CHCl <sub>3</sub> , -35 - +15°C (3 h) e)	59	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (294,2)	Ber. 40,82 Gef. 40,89	3,08 3,22	9,52 9,61	10,90 10,86
(4 <sub>2</sub> )	(44 %)	s.o.	s.o.	s.o.	174 k)	s.o.	Ber. 40,82 Gef. 40,39	3,08 3,10	9,52 9,46	10,90 10,82
(5)	CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NH-CO-NH-CHPh-COOH (80 %)	2,3 g (10 mmol) NH <sub>2</sub> -CHPh-COO-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	1,8 g (10 mmol) CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NCO	CHCl <sub>3</sub> , -50 - -20°C (1 h) f)	126 k)	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S (326,2)	Ber. 36,82 Gef. 36,89	2,78 2,92	8,59 8,68	9,93 10,01
(11)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CO-NH-R <sup>2</sup> (71 %)	4,7 g (10 mmol) Pivampicillin	1,5 g (10 mmol) CF <sub>3</sub> -S-NCO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -25 - +20°C (3 h) g) h)	133 k)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> (606,6)	Ber. 47,52 Gef. 47,82	4,82 5,21	9,24 8,75	10,57 10,06
(12)	CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NH-CO-NH-R <sup>2</sup> (20 %)	4,7 g (10 mmol) Pivampicillin	1,8 g (10 mmol) CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NCO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -35 - -20°C (4 h) g) i)	145 k)	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>9</sub> S <sub>2</sub> (638,6)	Ber. 45,14 Gef. 43,25	4,58 4,92	8,77 8,07	10,04 8,74
(13)	CF <sub>3</sub> -S-NH-R <sup>1</sup> (93 %)	2,1 g (5 mmol) R <sup>2</sup> -CO-O-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	2,1 g (15 mmol) CF <sub>3</sub> -SOCl	CHCl <sub>3</sub> , -50 - -40°C (1/2 h) b)	143 k)	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S <sub>2</sub> (449,5)	Ber. 45,43 Gef. 45,43	4,04 4,35	9,35 9,09	- -
(14)	CF <sub>3</sub> -S-NH-CO-NH-R <sup>1</sup> (97 %)	2,1 g (5 mmol) R <sup>2</sup> -COO-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,8 g (5 mmol) CF <sub>3</sub> -S-NCO	CHCl <sub>3</sub> , -35 - +15°C (3 h)	129 k)	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub> (492,5)	Ber. 43,90 Gef. 43,70	3,89 3,98	11,38 11,57	13,02 13,26
(15)	CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NH-CO-NH-R <sup>1</sup> (72 %)	2,1 g (5 mmol) R <sup>2</sup> -COO-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0,9 g (5 mmol) CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> -NCO	CHCl <sub>3</sub> , -50 - -20°C (1 h) f)	124 k)	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> S <sub>2</sub> (524,5)	Ber. 41,22 Gef. 40,55	3,65 3,91	10,66 10,52	12,23 11,60



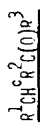
## Fußnoten zu Tab. II

- a) Der Ester wird mit der 2,5-fachen molaren Menge  $\text{NEt}_3$  freigesetzt und nach Entfernung des  $\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl}$  in Lösung eingesetzt.
- b) Die Aufarbeitung erfolgt unter Eiskühlung; das Produkt ist nur bei ca.  $-20^\circ\text{C}$  einige Zeit unzersetzt haltbar.
- c) (3) kann aus dem Rohprodukt durch schonende Vakuum-Sublimation erhalten werden.
- d) Nach Filtration des  $\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl}$  wird das Produktgemisch als roetliches Öl isoliert, in Aether aufgenommen und mit schwach alkalischem Wasser extrahiert. Die Wasserphase wird schwach angesäuert und mit Aether extrahiert. Nach zweifacher wechsellageriger Extraktion wird aus der Aetherphase nach Trocknung ueber  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ein farbloses Produkt erhalten.
- e) (4<sub>1</sub>) ist sehr gut, (4<sub>2</sub>) praktisch nicht in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  löslich.
- f) Das Rohprodukt wird durch Umkristallisation aus Aether gereinigt.
- g) Der Feststoff wird in Aether aufgenommen.
- h) Nach Extraktion mit ca. 0,5 N HCl und Trocknung ueber  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das aus Aether erhaltene Rohprodukt durch Umkristallisation aus  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  gereinigt.
- i) Nach schwach alkalischer Extraktion und Trocknung ueber  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wird das aus Aether erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie auf Kieselgel-Platten ( $\text{CH}_3\text{OH} : \text{CH}_3\text{-COOEt} : \text{OEt}_2 : 10 : 50 : 40$ ) gereinigt und aus benzolischer Lösung mit Pentan gefällt.
- k) Zersetzungspunkt
- l Vermutlich: Monohydrat
- m) Vermutlich: Trihydrat

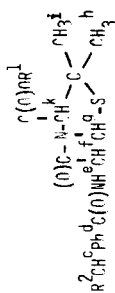
Tab. III NMR-Daten

<sup>1</sup>H-NMR (chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm, Kopplungskonstanten J in Hz)<sup>19</sup>F-NMR (chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm)CF<sub>3</sub>NHCR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>

(6)	(7)	(8)	(9)
R <sup>1</sup> = H <sup>b</sup>	R <sup>1</sup> = CH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	R <sup>1</sup> = H <sup>b</sup>	R <sup>1</sup> = H <sup>b</sup>
R <sup>2</sup> = H <sup>b</sup>	R <sup>2</sup> = CH <sub>3</sub> <sup>b</sup>	R <sup>2</sup> = H <sup>b</sup>	R <sup>2</sup> = H <sup>b</sup>
R <sup>3</sup> = CH <sub>2</sub> OH <sup>d</sup>	R <sup>3</sup> = CH <sub>2</sub> OH <sup>c,d</sup>	R <sup>3</sup> = CHPhOH <sup>e</sup>	R <sup>3</sup> = CHPh <sup>d</sup> OSiF <sub>3</sub>
a	3,6 - 4,1 (br)	3,0 - 3,5 (br)	3,16 (s, br)
b	3,32 (t)	1,13 (s)	3,22 (d)
c	3,80 (t)	3,37 (s)	4,67 (t)
d	4,20 (s)	3,92 (s)	7,24 (s)
e	-	-	3,54 (s)
J <sub>hc</sub>	5,1	-	5,7
CF <sub>3</sub>	52,97	54,34	53,31
			54,05; 53,06



(1)	(2)	(3)*	(3a)*	(4) <sup>1</sup> **	(4 <sub>2</sub> )***	(5)****
R <sup>1</sup> = CF <sub>3</sub> SNH <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> SNH <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> SNH <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> SNH <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> SNH <sup>b</sup> C(O)NH <sup>f</sup>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH <sup>a</sup> C(O)NH <sup>b</sup>	
R <sup>2</sup> = H <sup>c</sup>	Ph <sup>d</sup>	Ph <sup>d</sup>	Ph <sup>d</sup>	Ph <sup>d</sup>	Ph <sup>d</sup>	
R <sup>3</sup> = NH <sub>2</sub> <sup>e</sup>	CH <sub>2</sub> <sup>f</sup> CH <sub>3</sub> <sup>o</sup>	NH <sup>e</sup>	NH <sup>e</sup> -1/2 N(CH <sub>2</sub> <sup>h</sup> CH <sub>3</sub> <sup>i</sup> ) <sub>3</sub>	NH <sup>e</sup>	NH <sup>e</sup>	
a -	-	-	-	7,2 - 7,6 (br)	ausoet.	ausoet.
b 3,7 - 4,0 (s, br)	4,0 - 4,5 (br)	3,0 (tr)	4,2 (br)	7,2 - 7,6 (br)	ausoet.	ausoet.
c 3,8 (s)	4,69 (d)	4,87 (m<d>)	4,64 (d)	5,45 (s)	5,34 (s)	5,40 (s)
d -	7,24 (s)	7,36 (s)	7,30 (s)	7,40 (s)	7,34 (s)	7,38 (s)
e -	-	10,25 (s, br)	10,64 (s, br)	7,2 - 7,6 (tr)	ausoet.	ausoet.
f 4,28 (q)	4,19 (q)	-	-	-	-	-
o 1,36 (t)	1,23 (+)	-	-	-	-	-
h -	-	-	2,97 (q)	-	-	-
i -	-	-	1,15 (t)	-	-	-
bc n. beob.	7,3	5,7	3,6	n. beob.	n. beob.	n. beob.
fo 7,1	7,1	-	-	-	-	-
hi -	-	-	7,3	-	-	-
CF <sub>3</sub> 54,27	53,75	53,94	54,4	52,89	53,02	76,62



	(10)**	(13)*	(14)**	(15)**
p <sup>1</sup>	-	H <sup>l</sup>	H <sup>l</sup>	H <sup>l</sup>
R <sup>2</sup>	-	CF <sub>3</sub> SNH <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> SNH <sup>a</sup> C(O)NH <sup>b</sup>	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> NH <sup>c</sup> C(O)NH <sup>b</sup>
a	-	-	7,2 - 7,8 (br)	9,66 (s, br)
b	2,84 (s, br)	ausget.	7,2 - 7,8 (br)	7,2 - 7,8 (m, br)
c	4,83 (t, br)	4,65 (s)	5,86 (s)	5,50 (s)
d	7,2 - 7,6 (m)	7,45 (s)	7,17 (s, br)	7,2 - 7,8 (m, br)
e	7,3 (d)	6,3 (br)	ausget.	7,2 - 7,8 (m, br)
f	5,63 (t)	5,57 (br)	5,37 (d)	5,71 (d)
g	5,48 (d)	5,57 (br)	5,25 (d)	5,60 (d)
h	1,50 (s)	1,6 (br)	1,35 (s)	1,56 (s)
i	1,41 (s)	1,6 (br)	1,27 (s)	1,50 (s)
k	4,34 (s)	4,45 (s, br)	4,11 (s)	4,30 (s)
l	-	9,0 - 9,5 (br)	ausget.	9,66 (s, br)
m	5,53 (d)	-	-	-
n	6,11 (d)	-	-	-
o	1,14 (s)	-	-	-
J <sup>cd</sup>	3,8	-	-	-
J <sup>ef</sup>	4,0	-	-	-
J <sup>fa</sup>	4,0	-	-	-
J <sup>lm</sup>	11,1	J <sub>fo</sub>	52,85	4,0
CF <sub>3</sub>	52,90		53,20	76,22

(11) \*\*\*\* δ(CF<sub>3</sub>) = 53,47 ppm

(12) \*\*\*\* δ(CF<sub>3</sub>) = 77,01 ppm

ca. 5 - 10%ine Lösung in \* CDCl<sub>3</sub>,  
 \*\* (C<sub>13</sub>)<sub>3</sub>CO,  
 \*\*\* C<sub>13</sub>OD,  
 \*\*\*\* (C<sub>13</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O

s: Singulett d: Dublett  
 t: Triplet a: Quadruplett  
 m: Multiplett br: breit  
 m<d>: Multiplett mit verstecktem Dublett  
 m<d>: Multiplett mit verstecktem Triplet

Tab. IV Infrarot- und Massenspektren

Nr.	TR <sup>a</sup> Wellenzahlen in cm <sup>-1</sup>	MS <sup>b</sup>	
		m/e	(%)
(1)	3352 (s), 2986 (s), 2933 (m), 2908 (m), 1738 (vs), 1476 (m), 1446 (m), 1445 (m), 1410 (m), 1390 (m), 1371 (s), 1346 (s), 1203 (vs), 1161 (vs), 1132 (vs), 1021 (s), 942 (m), 749 (m)	17 (6), 18 (28), 27 (3), 28 (40), 29 (8), 30 (3), 32 (21), 40 (2), 44 (2), 45 (2), 60 (6), 61 (3), 62 (2), 69 (4), 73 (2), 82 (3), 86 (3), 101 (3), 110 (23), 128 (4), 129 (4), 130 (100), 131 (4), 132 (4), 175 (4), 203 (18), 204 (2)	
(2)	3338 (m), 2980 (m), 1734 (vs), 1450 (m), 1366 (m), 1303 (s), 1251 (s), 1204 (s), 1160 (vs), 1130 (vs), 1069 (m), 1016 (m), 742 (m), 726 (m), 693 (s)	17 (2), 18 (9), 26 (4), 27 (21), 28 (21), 29 (35), 31 (2), 38 (2), 39 (11), 44 (4), 47 (2), 50 (11), 51 (26), 52 (8), 62 (2), 63 (7), 64 (2), 65 (5), 69 (9), 74 (7), 75 (3), 76 (7), 77 (40), 78 (21), 79 (23), 80 (2), 82 (4), 89 (8), 90 (9), 91 (14), 101 (7), 102 (3), 103 (7), 104 (45), 105 (26), 106 (4), 107 (14), 109 (8), 110 (3), 118 (4), 127 (3), 128 (30), 135 (7), 136 (31), 137 (5), 138 (2), 159 (7), 163 (4), 186 (7), 205 (10), 206 (100), 207 (24), 208 (12), 240 (2), 279 (9)	
(3)	3350 (m), 3060 (m), 3029 (m), 1710 (s), 1691 (vs), 1158 (vs), 1124 (vs), 693 (m)	17 (64), 18 (100), 20 (12), 27 (27), 28 (62), 29 (25), 30 (14), 32 (20), 36 (41), 38 (13), 39 (21), 42 (15), 43 (11), 44 (84), 45 (19), 50 (25), 51 (51), 52 (16), 60 (22), 63 (13), 65 (10), 68 (35), 76 (17), 77 (67), 78 (25), 79 (33), 82 (31), 91 (22), 101 (9), 102 (10), 103 (30), 104 (97), 105 (37), 106 (12), 107 (14), 109 (19), 128 (19), 135 (20), 136 (34), 205 (18), 206 (75), 207 (10), 251 (5)	
(3a)	3370 (m), 2976 (m), 2937 (m), 2678 (m), 2495 (m), 1601 (s), 1451 (s), 1355 (s), 1314 (m), 1294 (m), 1264 (m), 1229 (m), 1145 (vs), 1118 (vs), 1028 (m), 832 (m), 749 (m), 732 (m), 692 (m)	17 (18), 18 (50), 20 (17), 27 (17), 28 (33), 29 (10), 30 (18), 32 (14), 39 (14), 42 (10), 44 (36), 45 (8), 50 (22), 51 (33), 52 (12), 58 (18), 60 (12), 63 (16), 69 (25), 76 (17), 77 (60), 78 (22), 79 (30), 82 (37), 86 (70), 91 (20), 101 (16), 103 (36), 104 (65), 105 (37), 107 (17), 109 (8), 128 (27), 135 (30), 136 (28), 206 (100), 207 (16), 251 (14)	
(4 <sub>1</sub> )	3215 (vs), 1701 (vs), 1640 (vs), 1509 (s), 1441 (m), 1397 (m), 1346 (m), 1331 (m), 1253 (s), 1123 (vs), 1043 (s), 928 (m), 697 (m)	27 (22), 28 (25), 29 (22), 31 (15), 43 (13), 44 (44), 45 (16), 46 (12), 47 (18), 48 (28), 51 (30), 69 (30), 70 (12), 77 (66), 78 (24), 79 (46), 80 (100), 81 (25), 82 (13), 85 (20), 98 (32), 99 (16), 104 (81), 105 (55), 106 (62), 107 (26), 108 (22), 117 (81), 118 (12), 126 (24), 127 (15), 132 (42), 135 (70), 136 (15), 150 (13), 175 (32), 178 (12), 196 (16), 206 (28), 224 (12), 248 (16), 249 (43), 276 (25), 294 (4)	
(4 <sub>2</sub> )	3387 (vs), 3203 (s), 3035 (m), 2928 (m), 2841 (m), 2746 (m), 2639 (m), 2557 (m), 2504 (m), 1703 (vs), 1644 (vs), 1512 (vs), 1455 (s), 1446 (s), 1348 (m), 1334 (m), 1297 (m), 1259 (vs), 1212 (m), 1179 (vs), 1160 (vs), 1145 (vs), 1061 (vs), 1041 (vs), 1026 (m), 928 (m), 755 (m), 706 (m), 700 (m), 659 (m), 579 (m), 549 (m), 511 (m), 496 (m)	21 (6), 28 (43), 39 (12), 47 (8), 48 (8), 49 (6), 50 (11), 51 (35), 52 (10), 63 (7), 69 (11), 76 (7), 77 (90), 78 (23), 79 (93), 80 (7), 89 (9), 104 (73), 105 (27), 106 (100), 107 (51), 117 (47), 133 (48), 134 (9), 136 (97), 137 (10), 149 (20), 150 (24), 175 (31), 178 (10), 249 (98), 250 (13), 251 (6), 276 (42), 277 (6), 294 (8)	



- (5) 3366 (vs), 3028 (s), 1696 (vs), 1505 (s), 1453 (s), 1382 (s), 1253 (s), 1230 (s), 1197 (vs), 1124 (s), 1036 (s), 1023 (m), 704 (m), 687 (m), 657 (m), 633 (s), 589 (m), 576 (m), 528 (m)
- (6) 3355 (s), 2950 (m), 2932 (m), 1158 (m), 1158 (vs), 1128 (vs), 1056 (s), 744 (m)
- (7) 3340 (m), 2969 (m), 1366 (m), 1153 (vs), 1118 (vs), 1044 (s)
- (8) 3368 (m), 1158 (vs), 1178 (vs), 1058 (m), 754 (m), 697 (s)  
*Ramanspektren:* 3384 (w), 3070 (vs), 2986 (w), 2976 (w), 2927 (m), 1611 (m), 1593 (w), 1205 (m), 1186 (w), 1134 (m), 1005 (vs), 753 (m), 624 (w), 468 (w)
- (9) 3387 (m), 1453 (m), 1163 (vs), 1130 (vs), 1080 (m), 1058 (m), 1012 (m), 893 (s), 754 (s), 697 (s), 466 (m)  
*Ramanspektren:* 3400 (w), 3075 (vs), 2983 (w), 2976 (w), 2933 (m), 1610 (m), 1590 (w), 1203 (m), 1186 (w), 1033 (m), 1006 (vs), 759 (s), 621 (w), 471 (m)
- (10) 3294 (m), 2972 (m), 1762 (vs), 1684 (s), 1510 (s), 1480 (m), 1454 (m), 1296 (m), 1198 (m), 1116 (vs), 1020 (m), 977 (s), 745 (m), 694 (m)
- (11) 3327 (s), 2973 (m), 1775 (vs), 1757 (vs), 1655 (vs), 1527 (s), 1495 (m), 1480 (m), 1457 (m), 1368 (m), 1318 (m), 1299 (m), 1276 (m), 1199 (m), 1153 (s), 1114 (vs), 1041 (m), 1023 (m), 979 (s)
- 25 (9), 26 (21), 27 (15), 30 (10), 39 (4), 43 (5), 44 (10), 45 (7), 48 (4), 50 (4), 51 (11), 52 (4), 59 (4), 64 (4), 69 (54), 77 (28), 78 (10), 79 (25), 80 (15), 81 (5), 85 (5), 99 (6), 104 (38), 105 (13), 106 (10), 107 (11), 127 (4), 132 (19), 133 (4), 135 (6), 147 (4), 149 (5), 175 (8), 281 (78), 282 (10), 283 (5), 308 (5), 326 (2)
- 15 (15), 17 (25), 18 (33), 27 (21), 28 (50), 29 (30), 30 (35), 31 (35), 37 (21), 42 (40), 43 (14), 45 (15), 46 (12), 47 (15), 48 (12), 60 (27), 61 (15), 62 (21), 63 (11), 69 (30), 74 (21), 82 (9), 83 (8), 101 (8), 110 (70), 130 (100), 144 (13), 161 (60)
- 15 (75), 18 (18), 26 (5), 27 (50), 28 (30), 30 (13), 31 (35), 39 (10), 40 (8), 41 (25), 42 (40), 43 (75), 44 (10), 45 (17), 46 (6), 47 (12), 48 (11), 54 (6), 55 (35), 56 (45), 57 (19), 58 (17), 63 (6), 69 (75), 70 (11), 71 (7), 72 (6), 73 (30), 74 (7), 82 (8), 87 (8), 88 (9), 89 (13), 90 (8), 98 (15), 101 (13), 102 (17), 115 (8), 117 (23), 130 (5), 138 (12), 142 (8), 146 (15), 157 (7), 158 (100), 159 (73), 160 (19), 171 (7), 172 (21), 189 (2), 190 (6)
- 18 (18), 27 (11), 28 (23), 29 (11), 30 (60), 39 (13), 43 (6), 50 (8), 51 (31), 52 (10), 53 (8), 60 (10), 61 (8), 62 (10), 63 (8), 65 (9), 69 (12), 77 (70), 78 (27), 79 (80), 80 (12), 82 (8), 89 (8), 90 (6), 91 (31), 92 (9), 101 (6), 103 (10), 104 (14), 105 (27), 106 (8), 107 (100), 108 (20), 110 (18), 117 (8), 118 (9), 119 (9), 125 (8), 130 (28), 131 (47), 136 (10), 219 (15), 220 (30), 271 (6), 237 (3)
- 18 (12), 28 (54), 29 (12), 30 (13), 32 (13), 39 (72), 47 (11), 50 (20), 51 (51), 52 (13), 60 (18), 61 (12), 63 (17), 65 (14), 69 (71), 77 (75), 78 (31), 79 (35), 82 (9), 89 (10), 91 (72), 92 (14), 101 (20), 103 (14), 104 (42), 105 (44), 106 (12), 107 (42), 110 (29), 117 (11), 118 (36), 119 (37), 130 (54), 142 (12), 207 (7), 219 (8), 220 (100), 221 (15), 272 (8), 337 (4)
- 18 (20), 28 (33), 39 (14), 41 (26), 44 (14), 51 (14), 55 (18), 56 (18), 57 (55), 58 (15), 63 (17), 69 (35), 75 (19), 77 (30), 78 (16), 82 (27), 83 (29), 85 (60), 87 (17), 90 (19), 91 (14), 100 (19), 101 (13), 102 (29), 103 (15), 104 (60), 105 (28), 106 (29), 109 (11), 114 (40), 115 (14), 116 (20), 118 (35), 128 (50), 136 (50), 146 (14), 158 (13), 159 (15), 160 (60), 161 (11), 173 (16), 174 (12), 205 (14), 206 (85), 207 (29), 208 (16), 243 (13), 244 (70), 245 (20), 258 (11), 274 (100), 275 (29), 276 (19), 290 (22), 349 (10), 376 (11), 404 (75), 563 (21)
- 18 (4), 20 (10), 27 (10), 28 (15), 29 (20), 30 (8), 32 (10), 39 (35), 40 (3), 41 (50), 42 (30), 43 (40), 44 (30), 45 (25), 50 (3), 51 (4), 53 (25), 55 (23), 56 (25), 57 (80), 58 (23), 59 (25), 60 (20), 63 (25), 64 (20), 69 (60), 75 (30), 76 (55), 77 (35), 82 (65), 83 (35), 85 (70), 87 (55), 100 (4), 103 (5), 104 (62), 105 (58), 106 (53), 112 (4), 114 (70), 115 (5), 118 (4), 132 (6), 140 (4), 141 (65), 159 (4), 160 (75), 172 (3), 176 (50), 206 (3), 241 (3), 243 (95), 244 (65), 274 (100), 606 (0,05)

Tab. IV (Fortsetzung)

Nr.	IR <sup>a)</sup> Wellenzahlen in cm <sup>-1</sup>	MS <sup>b)</sup> m/e (%)
(12)	3355 (s), 2976 (m), 1759 (vs), 1678 (s), 1625 (s), 1510 (s), 1481 (m), 1458 (m), 1391 (m), 1370 (m), 1293 (s), 1201 (vs), 1110 (vs), 1080 (m), 1023 (m), 983 (s), 698 (m), 608 (m)	16 (25), 18 (100), 26 (4), 27 (5), 28 (6), 29 (6), 30 (3), 31 (3), 32 (12), 39 (5), 40 (3), 41 (7), 42 (3), 43 (7), 44 (12), 45 (4), 50 (3), 51 (4), 52 (7), 53 (3), 55 (4), 57 (4), 60 (3), 63 (3), 65 (6), 67 (1), 69 (1), 71 (3), 75 (3), 77 (3), 78 (3), 79 (5), 80 (5), 81 (3), 89 (3), 91 (45), 92 (5), 95 (12), 105 (3), 107 (3), 108 (4), 135 (6), 144 (9), 146 (4), 150 (26), 151 (11), 152 (3), 169 (3), 207 (3), 232 (5), 242 (3), 323 (11), 324 (3), 636 (-)
(13)	3400 (s), 3198 (s), 3033 (s), 2975 (s), 2931 (s), 1776 (vs), 1732 (s), 1690 (vs), 1512 (s), 1459 (m), 1392 (m), 1372 (m), 1310 (m), 1212 (s), 1186 (s), 1158 (vs), 1130 (vs), 1101 (vs), 1070 (m), 1044 (m), 1030 (m), 700 (m)	16 (11), 17 (19), 18 (14), 20 (23), 27 (25), 28 (30), 29 (28), 31 (14), 32 (30), 35 (20), 36 (60), 37 (8), 38 (30), 39 (19), 41 (19), 42 (18), 43 (14), 44 (30), 45 (14), 47 (50), 48 (10), 49 (45), 54 (12), 55 (10), 59 (35), 60 (50), 62 (9), 63 (18), 64 (11), 68 (10), 69 (35), 73 (14), 76 (16), 77 (100), 78 (17), 79 (9), 81 (8), 82 (11), 92 (13), 99 (10), 101 (14), 256 (65), 258 (12), 449 (-)
(14)	3320 (s), 1723 (vs), 1660 (vs), 1521 (vs), 1454 (m), 1391 (m), 1371 (m), 1295 (m), 1216 (s), 1169 (vs), 1117 (vs), 1042 (m), 606 (m)	17 (6), 18 (30), 20 (26), 27 (10), 28 (70), 29 (12), 31 (4), 32 (23), 39 (7), 41 (8), 42 (8), 43 (35), 44 (100), 45 (5), 51 (4), 58 (7), 59 (4), 60 (00), 62 (9), 64 (15), 68 (5), 69 (34), 76 (8), 77 (4), 80 (11), 81 (5), 82 (7), 97 (5), 99 (13), 100 (6), 101 (16), 104 (12), 105 (8), 106 (4), 113 (10), 114 (4), 117 (15), 125 (6), 127 (18), 128 (7), 129 (8), 133 (4), 141 (10), 157 (5), 160 (10), 163 (4), 176 (17), 192 (7), 256 (7), 258 (5), 492 (-)
(15)	3330 (s), 2970 (s), 1730 (vs), 1674 (s), 1510 (s), 1455 (m), 1386 (s), 1295 (m), 1201 (vs), 1130 (s), 1029 (m), 910 (m), 606 (m), 606 (m) in Nujol: 3310 (s), 1732 (vs)	15 (11), 17 (8), 18 (32), 19 (12), 26 (24), 27 (50), 28 (49), 29 (55), 30 (29), 31 (65), 32 (24), 36 (20), 41 (8), 42 (19), 43 (48), 44 (70), 45 (100), 46 (60), 47 (10), 48 (13), 60 (8), 62 (13), 64 (33), 65 (8), 66 (17), 69 (85), 75 (19), 80 (90), 81 (20), 82 (11), 100 (12), 113 (14), 114 (13), 133 (13), 141 (36), 159 (12), 176 (13), 194 (55), 524 (-)

a) Schwache Banden und Schültern werden nicht angegeben.

b) Signale mit Intensitäten &lt; 2% werden nicht angegeben.

## Antibakterielle Wirksamkeit der Verbindungen 10, 11, 14 und 15

Die Verbindungen 14 und 15 als N-acylierte Derivate des Ampicillins wurden in Form ihrer Kaliumsalze auf antibakterielle Wirksamkeit in vitro und vivo geprüft.

Bei den Verbindungen 10 und 11 handelt es sich um Pivaloyloxymethylester N-acylierter Ampicillin-Derivate, also um Analoge des Pivampicillins. Da Pivampicillin selbst antibakteriell weitgehend unwirksam ist und erst im Mikroorganismus nach oraler Gabe in die antibakteriell aktive Form - Ampicillin - überführt wird (56), wurden die Verbindungen 10 und 11 als "Einschleus-Ester" der betreffenden N-acylierten Ampicilline betrachtet und nur auf antibakterielle Wirksamkeit in vivo nach oraler Gabe geprüft.

### Material und Methodik

#### 1. Prüfung auf antibakterielle Wirksamkeit in vitro

Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK)

Die Versuche wurden nach dem Reihenverdünnungsverfahren in flüssigem Nährmedium durchgeführt (57). Im Unterschied zu der unter (57) beschriebenen Methode wurden die Substanzen nicht in Aqua destillata, sondern in Sørensen Phosphatpufferlösung, pH 6,5, gelöst. Bei Verbindung 15 war zur Herstellung der Stammlösung ein geringer Zusatz von Dimethylformamid (8,3 %) erforderlich. Als Nährmedium wurde Standard-I-Nährbouillon der Firma Merck verwendet, die auf pH 6,5 eingestellt worden war. Auch in Bezug auf die Keimeinsaatgröße wurde anders als unter (57) erwähnt, verfahren. Die Bakterienmenge für die Beimpfung der Verdünnungsreihen wurde der Wachstumsaktivität des jeweiligen Teststammes angepaßt. Die 20 Stunden bei 37°C bebrüteten Impfkulturen wurden bei grampositiven Keimarten im Verhältnis von  $1:10^2$  bis  $1:10^5$ , bei gramnegativen Keimarten meistens im Verhältnis von  $1:10^5$  bis  $1:10^7$ , nur ausnahmsweise im Verhältnis von  $1:10^2$

bis 1:10<sup>4</sup> verdünnt. Von diesen Verdünnungen wurde jeweils 1 Tropfen zur Beimpfung eines Röhrchens, das 2 ml Substanzverdünnung enthielt, verwendet.

Als Vergleichssubstanzen dienten Penicillin-G-Natrium, Ampicillin-Natrium und Carbenicillin-Dinatrium.

## 2. Prüfung auf antibakterielle Wirksamkeit in vivo

Prüfung auf chemotherapeutische Wirkung an der intraperitoneal infizierten Maus

Es handelt sich um Versuche mit intraperitonealer Infektion und einmaliger simultaner oraler und subkutaner Gabe des Chemotherapeuticums. Die Versuche wurden wie unter (57) beschrieben, durchgeführt, nur wurden hier die Chemotherapeutica überwiegend oral verabreicht. Die Substanzen wurden hierfür so in 0.5 proz. Tyloseschleim (Tylose KN 2000) suspendiert, daß die Dosis pro Tier in 0.5 ml der Suspension enthalten war. Die orale Verabreichung erfolgte mit Schlundsonde (Injektionsnadel, gebogen, V 2 A-Stahl, stumpf, 1.30 x 22 mm, Hersteller: Firma Acufirm, Ernst Kratz, Frankfurt/Main).

Subkutan wurden die Substanzen (Verbindung 14 in 0.5 proz. Tyloseschleim (s. o.) suspendiert, Ampicillin in Aqua destillata sterilisata gelöst, durch Einmalkanülen Nr. 17 (0.55 x 22 mm, Hersteller: Firma Braun, Melsungen) appliziert. Auch hierbei erhielt jedes Tier die zuge dachte Dosis in 0.5 ml der Lösung bzw. Suspension.

Im Unterschied zu (57) wurden die Therapieversuche mit den Verbindungen 10, 11, 14 und 15 nur in einzelnen Dosierungen orientierend durchgeführt, so daß die Berechnung einer CD<sub>50</sub> (kurative Dosis bei 50 % der Tiere) nicht möglich war.

Als Vergleichssubstanzen dienten Ampicillin-Natrium und Pivampicillin-Base. Als Infektionskeim wurde *Escherichia coli* (108) in gleicher Weise wie unter (57) beschrieben verwendet.

## Ergebnisse

### 1. Antibakterielle Wirksamkeit in vitro

Wie aus Tab. 1 hervorgeht, besitzen die Verbindungen 14 und 15 gegenüber grampositiven Keimarten, von denen allerdings nur wenige Stämme getestet wurden, durchaus eine antibakterielle Wirksamkeit, die jedoch bei Penicillin-G-sensiblen Staphylokokken und bei *Streptococcus pyogenes* der Aktivität von Penicillin-G deutlich unterlegen ist.

Bei Durchsicht der Tab. 2 fällt auf, daß Verbindung 14 eine nennenswerte antibakterielle Aktivität gegen gramnegative Keimarten aufweist. Gegen *Escherichia coli* ist die Wirksamkeit von Verbindung 14 der von Ampicillin vergleichbar; in Bezug auf die antibakterielle Wirkung gegen *Pseudomonas aeruginosa* und *Proteus vulgaris* liegt Verbindung 14 in der Größenordnung von Carbenicillin. Bei den übrigen gramnegativen Keimarten zeigte Verbindung 14 eine geringere Wirksamkeit als die Standardsubstanzen. Verbindung 15, die gegen eine geringere Stammzahl getestet wurde, zeigte regelmäßig eine wenn auch im Vergleich zu Ampicillin bzw. Carbenicillin schwächere antibakterielle Wirkung gegen gramnegative Keime.

### 2. Antibakterielle Wirksamkeit in vivo

Die Verbindungen 10, 11, 14 und 15 wurden orientierend im Therapieversuch an der mit *Escherichia coli* infizierten Maus geprüft. Die Wirksamkeit dieser Verbindungen wurde an dem Prozentsatz der 4 Tage nach der Infektion überlebenden Tiere gemessen.

10 und 11

Nach oraler Gabe von 80 mg/kg der Verbindung 10 überlebten keine Tiere, nach der gleichen oralen Dosis der Verbindung 11 30 % der Tiere. Nach oraler Gabe von 80 mg/kg Pivampicillin überlebten dagegen alle, nach 40 mg/kg 60 % der Mäuse.

Die Verbindungen 10 und 11 zeigten in dieser Versuchsanordnung eine wesentlich geringere Wirksamkeit als Pivampicillin.

14 und 15

Nach oraler Gabe von 360 mg/kg der Verbindung 14 überlebten keine, nach subkutaner Gabe von 240 mg/kg 20 % der Tiere. Nach oraler Gabe von 320 mg/kg der Verbindung 15 überlebten 20 % der Mäuse. Die Verbindungen 14 und 15 zeigten somit eine wesentlich niedrigere antibakterielle Wirksamkeit in vivo als Ampicillin, dessen  $CD_{50}$  bei oraler Gabe ca. 60 mg/kg und bei subkutaner Gabe  $< 30$  mg/kg betrug.

Die im Vergleich zu Ampicillin verminderte antibakterielle Wirksamkeit in vivo entspricht bei 15 derjenigen in vitro, bei 14 ist die Wirksamkeit in vivo noch deutlich geringer, als aufgrund der in-vitro-Ergebnisse erwartet werden konnte.

Interessant ist der Vergleich von 14 mit 11, dem Pivaloyloxymethylester von 14, im Therapieversuch mit oraler Gabe. Hier hat die Veresterung offensichtlich zu einer besseren enteralen Resorption der in vitro wirksamen Verbindung 14 geführt.









## LITERATUR

- 1 Robinson und Stevens, Brit. Med. J. 1961, 191
- 2 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, G. Savaoe (1961) und J.C. Silvester (1962-1963) (Ann Arbor, U.S. 1962-1964)
- 3 F.P. Dovle, G.R. Fosker, J.H.C. Navler und H.S. Smith, J. Chem. Soc., London, 1962, 1440
- 4 F. Auhaoen und A.M. Walter, Arzneimittel-Forsch. 12, 733 (1962)
- 5 P. Naumann, Dtsch. med. Wschr. 88, 165 (1963)
- 6 R. Brunner, Med. Welt 1963, 1467, 1517, 1547
- 7 A.V. Johnson, Sci. Progr. 52, 434 (1964)
- 8 L.P. Garrad in Experimental Chemotherapy, P.J. Schnitzer und F. Hawkins (Vol. 3, Academic Press, New York, London, 1963)
- 9 D.M. Bear et al., M. Clin. North Am., 54, 1145 (1970)
- 10 Ampicillin und seine Abkömml., Arzneimittelbrief 7, 68 (1974)
- 11 Gourevitch, S. Wolfe und J. Iein, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1961, 576 (1962): (s. 113)
- 12 Regulations for Certification of Antibiotic Drugs, Part 146a - Certification of Penicillin and Penicillin containing drugs, § 146a 6: Ampicillin (20.11.1963), U.S. Department of Health, Education and Welfare: Food and Drug Administration
- 13 G.M. Khosid, G.B. Shteinberg, F.I. Balahanova, R.V. Baru, M.K. Churaqulova, A.V. Iacchinskaya, T. Sh. Iysenko, I.A. Shtenelman und F.L. Vilshanskaya, Antibiotiki 20, 653 (1975)
- 14 U.S. Pat. 2 985 648; C.A. 55, 21472 (1961)
- 15 Brit. Pat. 902 703; C.A. 58, 5694 (1963)
- 16 U.S. Pat. 3 079 307; C.A. 58, 13093 (1963)
- 17 D.A. Johnson und S. Wolfe, U.S. Pat. 3 140 282/3 157 640; C.A. 61, 8315 (1964)/ 62, 1666 (1965)
- 18 B. Ekström und B. Sjöberg, Acta Chem. Scand. 19, 1245 (1965)
- 19 E. Dane und T. Dockner, Anow. Chem. 76, 342 (1964); C.A. 61, 1848 (1964)
- 20 F. Dane, F. Drees und K.K. Raver, D.R.P. 1 143 516; Belg. Pat. 616915; 59, 1754 (1963)
- 21 F. Dane und T. Dockner, Chem. Ber. 98, 789 (1965)
- 22 Brit. Pat. 940 488/940 489; C.A. 60, 2943 (1964)/ 60, 2941 (1964)
- 23 B.O.H. Sjöberg und B.A. Ekström, D.A.S. 1 168 910, Belg. Pat. 620519; 59, 11502 (1963)
- 24 N.H. Grant und A.F. Albrun, U.S. Pat. 3 144 445; 61, 9504 (1964)
- 25 K.W.B. Austin, A.C. Marshall und H. Smith, Nature 208, 999 (1965)
- 26 M.A. Schwartz und F.H. Buckwalter, J. Pharmac. Sci. 51, 1119 (1962)
- 27 R.F. Putnam und W.H. Sharkey, J. Am. Chem. Soc. 79, 6526 (1957)
- 28 A. Haas und N.Y. Oh, Chem. Ber. 102, 77 (1969)
- 29 A. Haas, Chem. Ber. 98, 1709 (1965)
- 30 E. Behrend und A. Haas, Chem. Ztg. 95, 1009 (1971)
- 31 H.R. Kricheldorf und M. Fehrle, Synthesis 1974, 420, 422
- 32 L. Birkhofer und A. Ritter, Chem. Ber. 93, 424 (1960)
- 33 A. Haas, Chem. Ber. 97, 2189 (1964)
- 34 A. Haas, unveröffentl. Ergebnisse

- 35 A. Haas und P. Schott, Chem. Ber. 99, 3103 (1966)
- 36 S. Andreades, U.S. Pat. 3 081 350; C.A. 59, 5024 (1963)
- 37 Pivampicillin (Berocillin<sup>R</sup>, Maxifen<sup>R</sup>), Arzneimittelbrief 7, 81 (1973)
- 36 Twata et al., Chemotherapy (Tokyo) 22, 388 (1974); C.A. 82, 38568 (1975)
- 39 K. Roholt, B. Mielsen und F. Kristensen, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 6, 563 (1974); C.A. 82, 66042 (1975)
- 40 L. Verbist, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 6, 588 (1975); C.A. 82, 68043 (1975)
- 41 Fr. Dem. 2 221 456; C.A. 82, 156286 (1975)
- 42 Span. Pat. 392 392; C.A. 82, 43403 (1975)
- 43 K.W. Glombitza, J. Liebigs Ann. d. Chem. 673, 166 (1964)
- 44 A. Kossel, Chem. Ber. 24, 4145 (1891)
- 45 R.N. Haszeldine und J.M. Kidd, J. Chem. Soc., London 1953, 3219
- 46 B. Rathke, Ann. Chem. 2, 110 (1870)
- 47 C.W. Tullock und D.O. Coffman, J. Org. Chem. 25, 2016 (1960), U.S. Pat. 2 884 453; C.A. 16963 (1959)
- 48 A. Haas, Theses (Cambridge, Engl.) 1962
- 49 H.J. Emeléus und A. Haas, J. Chem. Soc., London 1963, 1272
- 50 A. Haas und E. Behrend, D.O.S. 2 153 795; C.A. 79, 18152 (1973)
- 51 A. Haas und F. Behrend, J. Fluor. Chem. 4, 83 (1974); C.A. 80, 127682 (1974)
- 52 T.J. Brice und P.W. Trott, U.S. Pat. 2 732 398; C.A. 50, 13982 (1956)
- 53 T. Gramstad und R.N. Haszeldine, J. Chem. Soc., London 1956, 173
- 54 R. Graf, Chem. Ber. 89, 1071 (1956); C.A. 51, 4419 (1956)
- 55 R. Graf, Ancew. Chem. 80, 179 (1968)
- 56 H. Otten, M. Plempel und W. Siegenthaler  
 "Antibiotica-Fibel", 4. Auflage  
 Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1975, S. 270 ff.
- 57 R. Hoffmann, W. Vömel  
 "Untersuchungen zur Wirksamkeit des neuen Cephalosporin-Antibiotieums  
 Cefazolin in vitro und in vivo"  
 Infection 2, Suppl. 1, 6 - 17 (1974)