

## BERICHTE

## Die Chemie des Penicillins

Das Penicillin, der antibakterielle Wirkstoff des Schimmelpilzes *P. notatum* Westling, wurde im Jahre 1942 durch Flory und Chain isoliert<sup>1</sup>. Unmittelbar darauf begann die „Oxford-Gruppe“, bestehend aus E. P. Abraham, W. Baker, E. B. Chain und R. Robinson, die chemische Bearbeitung des Problems, die im Herbst 1943 zur Aufstellung zweier möglicher Konstitutionsformeln führte. Über diese Arbeiten berichtete R. Robinson am 19. Januar 1946 auf einer Sitzung der Société Chimique de France<sup>2</sup>.

Die reinsten Penicillinpräparate wurden durch chromatographische Adsorption an durch Zersetzung von Aluminiumamalgam frisch bereitetem Aluminiumoxyd erhalten. Die Analyse des Bariumsalzes ergab die Zusammensetzung  $C_{14}H_{19}O_6N_2Ba_{1/2}$ . Eine Bestätigung dieser Summenformel wurde durch die Analyse der *Penillinsäure* (*acide pénillique-I*), einer bei vorsichtiger Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure entstehenden, dem Penicillin isomeren Dicarbonsäure erbracht.

Wurde die Säurehydrolyse hingegen in der Wärme ausgeführt, so entstand neben 1 Mol. Kohlendioxyd eine Aminosäure, *Penicillamin*. Das Penicillamin ließ sich mit Bromwasser in der Kälte leicht zu einer neuen Säure, der *Penicillaminsäure*, oxydieren, die ein prächtig krystallisiertes Kupfersalz lieferte. Bemerkenswerterweise wurden bei dieser Oxydation 3 Atome Sauerstoff aufgenommen, so daß die Anwesenheit einer Sulfhydrilgruppe im Penicillamin in Erwägung gezogen werden mußte ( $SH \rightarrow SO_3H$ ). In der Tat ergaben neue Analysen, daß das Penicillin Schwefel enthält, woraufhin die bisherigen Bruttoformeln revidiert wurden:

Penicillin (Ba-Salz)	$C_{14}H_{19}O_4N_2SBa_{1/2}$ ,
Penillinsäure	$C_{14}H_{20}O_4N_2S$ ,
Penicillamin	$C_5H_{11}O_2NS$ ,
Penicillaminsäure	$C_5H_{11}O_5NS$ .

Bei weiterer Untersuchung der Hydrolysenprodukte konnten aus der Lösung nach Abscheidung

<sup>1</sup> Vergl. die Zusammenfassungen von Kiese, Klin. Wschr. **22**, 505 [1943]; Loewe, Chemiker-Ztg. **68**, 178 [1944] u. Wallenfels, Chemie **58**, 1 [1945]. Über neuere Ergebnisse in der Chemotherapie mit Penicillin berichtet Kiese, Klinik u. Praxis **1**, 1 [1946].

des Penicillamins — als Quecksilber-Komplex — ein Aldehyd  $C_8H_{13}O_2N$  in Form krystallisierter Derivate und *Glyoxal* als Arylosazon isoliert werden. Das Glyoxal hatte sich bei weiter fortgeschrittenen Hydrolyse aus dem Aldehyd gebildet.

Inzwischen war in Amerika als Formel für das Penicillin (als Natriumsalz)  $C_{16}H_{17}O_4N_2Na$  aufgestellt worden. Ein Vergleich der Produkte zeigte, daß zwei verschiedene Penicilline existierten. Das in England untersuchte wurde in der Folge als *Penicillin-I*, das in Amerika untersuchte als *Penicillin-II* (oder G) bezeichnet.

Penicillin-II lieferte bei der Säurehydrolyse ebenfalls Penicillamin, daneben aber trat *Phenyl-essigsäure* auf. In Analogie zur Hydrolyse des Penicillins-I sollte auch hierbei ein Aldehyd entstanden sein, aber, nach dem Unterschied der Bruttoformeln (plus  $C_2$ , minus  $H_2$ ), von der Zusammensetzung  $C_{10}H_{11}O_2N$ . Der vermutete Aldehyd wurde aufgefunden, und da ein Derivat der Phenyl-essigsäure der Zusammensetzung  $C_6H_5 \cdot CH_2CO(NH_3^+)$  vorlag, konnte die Konstitution nur sein:  $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CHO$ .

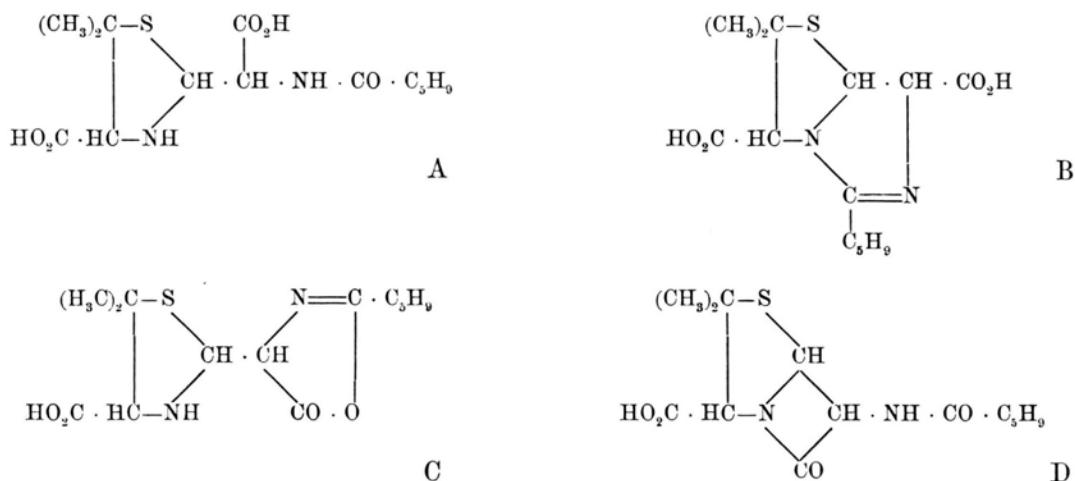
Für den Aldehyd  $C_8H_{13}O_2N$  aus Penicillin-I, der den Namen *Penillaldehyd-I* erhielt, konnte nunmehr die Formel  $C_5H_9 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CHO$  aufgestellt werden, wodurch sich auch die Entstehung des Glyoxalosazons, nämlich über  $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CHO$  als mutmaßliche Zwischenstufe, erklärt.

Weiterhin ließ sich der Penillaldehyd-I zu *Glykokoll* und einer Fettsäure mit gerader Kette hydrolyseren sowie zu einer Säure  $C_5H_{10} \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CO_2H$  oxydieren. Diese Säure ergab bei der oxydativen Aufspaltung mit Permanganat in saurer Lösung *Propionaldehyd*, so daß der Penillaldehyd-I folgende Konstitution besitzt:

$CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH : CH \cdot CH_2 \cdot CO \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CHO$ , eine Annahme, die durch die Synthese bewiesen wurde.

Das Penicillamin besaß eine auffallende Ähnlichkeit mit dem Cystein  $C_3H_7O_2NS$  und ergab ebenfalls bei der Chromsäureoxydation nach Kuhn-Roth 1 Mol. Essigsäure. Dem Mehrgehalt von

<sup>2</sup> Bulletin bimensuel de la Société Chimique de France, Nr. 3, Februar 1946.



$C_2H_4$  zufolge handelte es sich vermutlich um das  $\beta$ -Äthyl- oder das  $\beta,\beta$ -Dimethyl-cystein. Die Synthese der racemischen und optisch aktiven Formen bewies, daß die zweite Annahme zutraf; ein Vergleich der Drehwerte zeigte an, daß das Penicillamin,  $(CH_3)_2C(SH) \cdot CH(NH_2) \cdot CO_2H$ , die „unnatürliche“ *d*-Form besaß.

Die Zusammensetzung des Penicillins-I ist die des Penicillamins plus Penillaldehyd-I, plus  $CO_2$ , minus  $2H_2O$ .

Das  $CO_2$  entstammt einer instabilen Carboxylgruppe, und die Titrationskurve des Penicillins, das an und für sich eine Monocarbonsäure ist, zeigt das Auftreten einer zweiten Säuregruppe in stärker alkalischem Medium an. Da das Penicillin weder  $-SH$  noch  $-NH_2$  enthält, wurde eine Thiazolidingruppierung angenommen, und so schien es wahrscheinlich, daß es sich beim Penicillin-I und bei der Penillinsäure-I um Anhydride der Säure A handelt. Diese Säure wurde *Penicilloinsäure-I* genannt. Bei der *Penillinsäure-I*, die zwei Carboxylgruppen enthält, kann die Anhydridbildung nur über die enolisierte Ketogruppe nach Formel B erfolgt sein. Bestätigt wurde diese Annahme durch Umlagerung (Isopenillinsäure), Ab-

bau (Penillamin) und schließlich durch die Synthesen des Penillamins und der Penillinsäure-I selbst.

Für das Penicillin-I mit nur *einer* freien Carboxylgruppe kommen die beiden Formeln C und D in Betracht.

Die Natrium-, Kalium- und Rubidiumsalze des Penicillins-II wurden eingehend röntgenographisch untersucht. Die vollständige Fourier-Analyse des Moleküls bewies eindeutig das Vorliegen einer  $\beta$ -Lactam-Gruppierung, womit die Formel D die größere Wahrscheinlichkeit erhält.

Viele weitere Arbeiten haben sich mit der endgültigen Sicherung der Konstitution und mit der Synthese des Penicillins und seiner Abbauprodukte befaßt. So wurde gezeigt, daß die Carboxylgruppe im Molekül des Penicillins frei ist. Derivate der Penicilloinsäure sind in 4 stereoisomeren Formen hergestellt worden, von denen eine mit der aus Penicillin-II erhaltenen Substanz identisch war. Das Problem der Penicillinsynthese ist noch nicht restlos gelöst; zwar wurden penicillinhaltige Lösungen erhalten, jedoch betrug die Ausbeute nur etwa 1%.

Alex Heusner.