



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 499/12
C 07 D 499/44

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

646 435

⑳ Gesuchsnummer: 9003/79

⑦③ Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)

㉒ Anmeldungsdatum: 05.10.1979

③① Priorität(en): 06.10.1978 GB 39599/78

⑦② Erfinder:
Crocchi, Marco, Milano (IT)
Maruzzelli, Gennaro, Milano (IT)

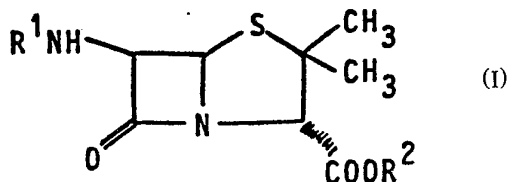
㉔ Patent erteilt: 30.11.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1984

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Verfahren zur Herstellung halbsynthetischer Penicillinantibiotika.**

⑤⑦ Es wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen 6-β-Acylaminopenicillansäure beschrieben, bei dem 6-β-Aminopenicillansäure (6-APA) in einem inerten Lösungsmittel mit einem Silylierungsmittel unter Bildung einer silylierten Verbindung der Formel I umgesetzt wird:



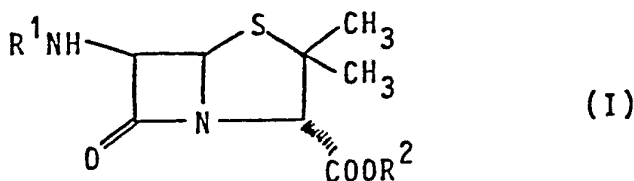
mit dem Acylchlorid oder geschützten Acylchlorid umgesetzt. Die Acylierung wird in Gegenwart einer Halogenwasserstoff-Akzeptormischung durchgeführt, welche mehr als 0,15 Mol Harnstoff, mehr als 0,15 Mol bis-Tri(C₁₋₆ alkyl)silylharnstoff und mehr als 0,25 Mol Tri(C₁₋₆ alkyl)ammoniumhalogenid pro Mol 6-β-Aminopenicillan enthält.

Das Verfahren ist besonders brauchbar zur Herstellung von Ampicillin und Amoxycillin, wobei man eine hohe Ausbeute und hohe Reinheitsgrade erzielt.

worin R¹ Wasserstoff oder Tri(C₁₋₆ alkyl)silyl und R² Tri(C₁₋₆ alkyl)silyl bedeutet, und wobei die Verbindung I anschliessend mit einem Acylchlorid oder geschützten Acylchlorid, das der gewünschten 6-β-Acylaminogruppe entspricht, umgesetzt wird, die Silylgruppen abgespalten und das gewünschte antibiotische Produkt gewonnen wird. Die Silylierung erfolgt unter Verwendung von Tri(C₁₋₆ alkyl)silylharnstoff oder Tri(C₁₋₆ alkyl)halogensilan und die gebildete Verbindung I wird ohne intermediäre Isolierung

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer antibiotischen 6- β -Acylaminopenicillansäure, bei dem 6- β -Aminopenicillansäure in einem inerten Lösungsmittel mit einem Silylierungsmittel umgesetzt wird, um eine silylierte Verbindung der Formel I zu bilden:



worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Tri(C₁₋₆alkyl)silylgruppe darstellt und R² für eine Tri(C₁₋₆alkyl)silylgruppe steht, die Verbindung der Formel I anschliessend mit einem Acylchlorid, wobei allfällige reaktive Gruppen im Acylrest intermediär geschützt sein können, umgesetzt wird, die Silylgruppen abgespalten werden und das antibiotische Produkt gewonnen wird, wobei die Silylierung unter Verwendung von mono- oder bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff oder Tri(C₁₋₆alkyl)halogensilan erfolgt und die gebildete Verbindung der Formel I ohne intermediäre Isolierung mit dem Acylchlorid oder geschützten Acylchlorid umgesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Acylierung in Gegenwart einer Halogenwasserstoffakzeptormischung durchgeführt wird, welche mehr als 0,15 Mol Harnstoff pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure, mehr als 0,15 Mol bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure und mehr als 0,25 Mol Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure enthält.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man mehr als 0,15 und bis zu 3,00 Mol Harnstoff pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure, mehr als 0,15 und bis zu 1,30 Mol bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure und mehr als 0,25 und bis zu 3,30 Mol Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 0,30 bis 2,60 Mol Harnstoff pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure, 0,30 bis 0,90 Mol bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure und 0,50 bis 3,00 Mol Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid pro Mol 6- β -Aminopenicillansäure verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff und das Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid vor der Acylierungsreaktion in situ gebildet werden.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff durch Silylierung von Harnstoff mit einem Tri(C₁₋₆alkyl)halogensilan gebildet wird.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass man gleichzeitig die 6- β -Aminopenicillansäure silyliert und den bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff bildet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man sämtliche Reaktionspartner bei 0° bis +20° vermischt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man als Tri(C₁₋₆alkyl)halogensilan Trimethylchlorosilan einsetzt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die 6- β -Aminopenicillansäure unter Verwendung von bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff silyliert.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Silylierung in Gegen-

wart eines Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenids durchführt.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid Triäthylammoniumchlorid einsetzt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Methylchlorid verwendet.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als geschütztes Acylchlorid D(-)- α -Phenylglycylchlorid-hydrochlorid einsetzt und als Antibiotikum Ampicillintrihydrat gewinnt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als geschütztes Acylchlorid D(-)- α -(4-Hydroxy)phenylglycylchlorid-hydrochlorid einsetzt und als Antibiotikum Amoxycillintrihydrat gewinnt.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Acylchlorid 3-(2', 6'-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchlorid einsetzt und als Antibiotikum Dicloxacillin-natriumsalz-monohydrat gewinnt.

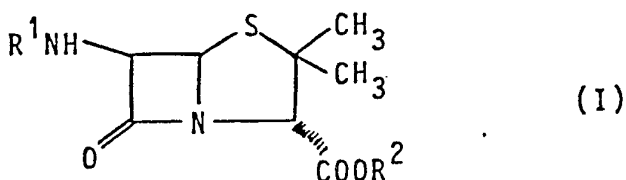
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man als Acylchlorid 3-(2'-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchlorid einsetzt und als Antibiotikum Cloxacillin-natriumsalz-monohydrat gewinnt.

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung halbsynthetischer Penicillinantibiotika.

In der DE-OS 27 01 407 der Anmelderin ist ein Verfahren zur Herstellung halbsynthetischer Penicillinantibiotika beschrieben. Hierbei wird das entsprechende Acylchlorid mit silylierter 6- β -Aminopenicillansäure (6-APA) in Gegenwart eines Amids als Halogenwasserstoffakzeptor kondensiert. Zu den hierfür brauchbaren Amidien gehören verschiedene substituierte Harnstoffe, obgleich die unter Verwendung dieser Harnstoffe erzielten Ausbeuten die unter Einsatz anderer Amide, beispielsweise Acetamid, erzielten Ausbeuten nicht erreichen. Obgleich das Verfahren als solches wertvoll ist, um Penicillinantibiotika mit hoher Reinheit und in guter Ausbeute herzustellen, bestehen dennoch Bedenken hinsichtlich der Verwendung einfacher Amide bei derartigen Verfahren und zwar aufgrund möglicher Toxizität. Es besteht daher ein Bedürfnis nach einem alternativen Verfahren mit hoher Ausbeute, das zu Produkten mit hoher Reinheit führt.

Es wurde überraschend festgestellt, dass bei Verwendung einer besonderen Kombination von Komponenten, die als Halogenwasserstoffakzeptormischung wirkt, während der Acylierungsreaktion, insbesondere bei Verwendung einer Mischung aus Harnstoff, einem silylierten Harnstoff und einem Trialkylammoniumhalogenid, die Ausbeuten wesentlich verbessert werden. Darüber hinaus werden die bei Anwendung der sonst toxischeren, wenigen wünschenswerten und teureren Amide erzielten Ausbeuten erreicht und häufig überschritten. Darüber hinaus treten keinerlei Spuren irgendwelcher toxischer, kontaminierender Basen, die bisher als Halogenwasserstoffakzeptoren verwendet wurden, in den Endprodukten auf. Dieser beträchtliche Vorteil wird ohne Anwendung langwieriger und kostspieliger Reinigungsstufen erreicht.

Erfindungsgemäss wird somit ein Verfahren zur Herstellung eines antibiotischen 6- β -Acylaminopenicillansäureprodukts geschaffen, bei dem 6- β -Aminopenicillansäure (6-APA) in einem inerten Lösungsmittel mit einem Silylierungsmittel unter Bildung einer silylierten Verbindung der nachstehenden Formel I umgesetzt wird



worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Tri(C₁₋₆alkyl)silylgruppe darstellt und R² eine Tri(C₁₋₆alkyl)silylgruppe bedeutet, die Verbindung der Formel I anschliessend mit einem Acylchlorid, das der gewünschten 6-Acyloaminogruppe entspricht, wobei allfällige reaktive Gruppen im Acylrest intermediär geschützt sein können, umgesetzt wird, die Silylgruppen abgespalten werden und das gewünschte antibiotische Produkt gewonnen wird, wobei die Silylierung unter Verwendung von mono- oder bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff oder Tri(C₁₋₆alkyl)halogensilan erfolgt und die gebildete Verbindung der Formel I ohne intermediäre Isolierung mit dem Acylchlorid oder geschützten Acylchlorid umgesetzt wird, dadurch gekennzeichnet, dass die Acylierung in Gegenwart einer Halogenwasserstoffakzeptormischung durchgeführt wird, welche mehr als 0,15 Mol Harnstoff pro Mol 6-β-Aminopenicillansäure, mehr als 0,15 Mol bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff pro Mol 6-β-Aminopenicillansäure und mehr als 0,25 Mol Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid pro Mol 6-β-Aminopenicillansäure enthält.

Die Silylierung der 6-β-Aminopenicillansäure führt im allgemeinen zu einer praktisch 100%igen Silylierung der Carboxylgruppe und zu mehr als 60% Silylierung der Aminogruppe. Es wird jedoch angenommen, dass die Silylierung der Aminogruppe sehr nahe bei 100% liegt, wenn ein Überschuss an Silylierungsmittel im Gleichgewicht mit der 6-APA vorliegt.

Es ist bevorzugt, die Acylierung in Gegenwart von 0,30 bis 2,60 Mol Harnstoff pro Mol 6-APA, 0,30 bis 0,90 Mol bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff pro Mol 6-APA und 0,50 bis 3,00 Mol Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid pro Mol 6-APA, durchzuführen.

Die Reihenfolge, in der die verschiedenen Komponenten der Halogenwasserstoffakzeptormischung zur Reaktion zugegeben werden, so dass sie während der Acylierungsstufe vorliegen, ist in keiner Weise kritisch. So kann man beispielsweise den bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff und das Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid vor der Silylierungsstufe zur Reaktion zugeben. Alternativ, jedoch günstiger, werden der bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff und das Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid vor der Acylierungsstufe in situ gebildet. Dies erfolgt zweckmässigerweise durch Reaktion von Harnstoff mit einem Silylierungsmittel und durch Kombination eines Tri(C₁₋₆alkyl)amins mit der während der Silylierung gebildeten Halogenwasserstoffsäure, wobei ein Tri(C₁₋₆alkyl)alkylhalogensilan verwendet wird. Vorzugsweise erfolgt dies während der Silylierung der 6-APA.

Die Bildung des bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoffs und des Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenids in situ wird im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen beispielsweise +30°C und +60°C, beispielsweise bei ungefähr 40°C, durchgeführt. Hierbei lässt man Harnstoff mit einem Tri(C₁₋₆alkyl)halogensilan in Gegenwart einer Tri(C₁₋₆alkyl)aminbase reagieren. Die Reaktionszeit variiert je nach der angewendeten Temperatur, ist jedoch im allgemeinen innerhalb weniger Stunden beendet. Ein besonders brauchbares Lösungsmittel für diese Reaktion ist Methylenchlorid.

Zur Bestimmung der genauen Menge der verschiedenen Ausgangsmaterialien bei Bildung einer oder mehrerer Komponenten der Halogenwasserstoffakzeptormischung in situ ist es erforderlich, die Menge der (des) während der Silylierung der 6-APA verbrauchten Silylierungsmittel(s) zu

bestimmen. Wenn die Silylierung der 6-APA unter Verwendung eines bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoffs durchgeführt wird, verwendet man dieses Reagens zweckmässig in einer Menge von mehr als 1,15, vorzugsweise 1,30 bis 1,45 Mol pro 5 Mol 6-APA, so dass die 6-APA silyliert wird und die minimale erforderliche Menge an bis-Tri(C₁₋₆alkyl)silylharnstoff für die Acylierungsreaktion verbleibt. Bei dieser Ausführungsform soll man mehr als 0,25 Mol Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Acylierungsreaktion unter Verwendung des Acylhalogenids und der silylierten 6-APA zusetzen.

Besonders zweckmässig verwendet man als Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid Triäthylammoniumchlorid, obgleich irgendein Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid, beispielsweise das Chlorid oder Bromid, verwendet werden kann. Alternativ kann man die Silylierung der 6-APA durchführen, indem man ein Tri(C₁₋₆alkyl)halogensilan und ein Tri(C₁₋₆alkyl)amin einsetzt. Bei dieser Ausführungsform sollte ein jedes dieser Reagentien in einer Menge von mindestens 2,3 Mol, vorzugsweise 2,5 bis 2,7 Mol pro Mol 6-APA eingesetzt werden. Während der Silylierungsreaktion sollte auch eine ausreichende Menge Harnstoff vorliegen, so dass ein Teil davon silyliert wird, um mindestens die minimal erforderliche Menge silylierten Harnstoff zu ergeben und 25 ferner damit mindestens die minimal erforderliche Menge an Harnstoff selbst im Gleichgewicht mit den anderen Komponenten der Halogenwasserstoffakzeptormischung vorliegt.

Im Hinblick auf die niedrigen Kosten sollte es sich beim Tri(C₁₋₆alkyl)halogensilan am vorteilhaftesten um Trimethylchlorosilan handeln. Am bevorzugtesten handelt es sich beim Tri(C₁₋₆alkyl)amin um Triäthylamin.

Der Grund für die bemerkenswerte Verbesserung der Ausbeute als Ergebnis der Mengenbilanz zwischen dem Trialkylammoniumsalz, dem Harnstoff und dem silylierten Harnstoff in der Reaktionsmischung ist nicht vollständig erklärbar. Es wird jedoch angenommen, dass dieser Effekt eine Folge eines Gleichgewichts darstellt, das zwischen dem Trialkylammoniumsalz, dem silylierten Harnstoff und dem Harnstoff selbst vorliegt, wobei diese Komponenten in Kombination als Halogenwasserstoffakzeptormischung wirken.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die 6-APA und der Harnstoff gleichzeitig silyliert, indem man die erforderlichen Mengen an Trimethylchlorosilan und Triäthylamin zu deren gerührter Suspension in einem wasserfreien aprotischen organischen Lösungsmittel zugibt. Diese Verbindungen werden im allgemeinen unter Rühren oder Bewegungen während eines Zeitraums von bis zu einigen Stunden zugegeben. Als Lösungsmittel verwendet man am bevorzugtesten Methylenchlorid. Das bevorzugte 50 Volumen an Methylenchlorid beträgt 6 bis 20 ml pro Grammmenge 6-APA, jedoch ist dieses Verhältnis nicht kritisch.

Man kann die Reaktionspartner zu gerührten Reaktionsmedium in jeglicher gewünschten Reihenfolge geben und zwar bei einer Temperatur zwischen beispielsweise -30°C bis zum Siedepunkt der Mischung, der um +42°C liegt. Es ist bevorzugt, sämtliche Reaktionspartner bei einer Raumtemperatur von 0°C bis +20°C zu vermischen. Die Molmenge des Trimethylchlorosilans ist günstigerweise grösser als oder mindestens gleich der Molmenge Triäthylamin, um die Anwesenheit einer nennenswerten Menge an freiem Triäthylamin während der Acylierungsreaktion zu vermeiden. Es ist nämlich bekannt, dass Trialkylamine zu unerwünschten Nebenprodukten führen, insbesondere wenn das Acylhalogenid eine durch einen Halogenwasserstoff geschützte Aminogruppe aufweist (beispielsweise D(-)-Phenylglycylchloridhydrochlorid bei der Synthese von Ampicillin). Im allgemeinen gibt man 2,3 bis 3,2 Mol Triäthylamin, vorzugsweise 2,5 bis 2,7 Mol, sowie 2,3 bis 3,2 Mol Trimethylchlorosilan,

vorzugsweise 2,5 bis 2,7 Mol, pro Mol 6-APA zu. Man gibt auch im allgemeinen 0,5 bis 3,0 Mol Harnstoff, vorzugsweise 1,0 bis 2,0 Mol pro Mol 6-APA zu. Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung ist darin zu sehen, dass an die Reaktionspartner und an das Lösungsmittel keine speziellen Reinheitsanforderungen gestellt werden.

Die Silylierung der 6-APA und des Harnstoffs erfolgt zweckmässig durch Rühren der Reaktionsmischung bei einer Temperatur, die von der Art des Lösungsmittels abhängt. Wenn man Methylenchlorid einsetzt, sind die erforderlichen Reaktionen im allgemeinen innerhalb von 4 Stunden bei Temperaturen zwischen +30°C und dem Siedepunkt der Mischung, beispielsweise ungefähr +42°C, beendet. Dieselben Reaktionszeiten und -temperaturen können für eine alternative Ausführungsform der Erfindung brauchbar sein, d.h. in dem Fall, dass die Silylierung der 6-APA mit der erforderlichen Menge an bis-Trimethylsilylharnstoff unter Zugabe von Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid erfolgt.

Im allgemeinen liegt das Tri(C₁₋₆alkyl)ammoniumhalogenid vorzugsweise während der gesamten Silylierungs- und Acylierungsreaktionen vor. Beide Ausführungsformen der Erfindung sind geeignet, in situ eine Mischung zu erzeugen, die als Halogenwasserstoffakzeptor bei der anschliessenden Acylierungsstufe wirkt. Ebenso lassen sich schnell die Löslichkeitsgleichgewichte aller dreier Komponenten und sämtlicher Zwischenprodukte oder Komplexe, die gebildet werden könnten, erreichen.

Sobald die Silylierung der 6-APA und des Harnstoffs erfolgt ist, kühlt man die Suspension vorzugsweise von +10°C auf -35°C, zweckmässig von -5°C bis -25°C, bevor man das Acylhalogenid zugibt. Eine vorteilhafte Eigenschaft der Erfindung besteht darin, dass es nicht erforderlich ist, zusätzlichen Halogenwasserstoffakzeptor zur Reaktionsmischung vor der Acylierungsstufe zuzusetzen. Die Zugabe des Acylhalogenids kann portionsweise erfolgen, wobei die Temperatur beispielsweise um oder unterhalb -5°C gehalten wird. Im allgemeinen ist es bevorzugt, eine angenähert stöchiometrische Menge Acylhalogenid, beispielsweise bis zu 1,1 Äquivalente, vorzugsweise 1,0 Äquivalente, bezogen auf die Menge der silylierten 6-APA einzusetzen.

Das verwendete Acylhalogenid wird nach der Art der gewünschten 6-β-Acylaminogruppe gewählt. Wenn diese reaktive Gruppen aufweist, kann es erforderlich sein, diese während des erfindungsgemässen Verfahrens zu schützen. Wenn man beispielsweise Ampicillin herstellt, lässt sich die α-Aminogruppe des D(-)-Phenylglycylchlorids beispielsweise durch Chlorwasserstoffsäure schützen. Das erfindungsgemässe Verfahren ist anwendbar zur Herstellung von Ampicillin, Amoxycillin, Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Diclosacillin, Flucloxacillin, von α-Carboxyestern des Carbenicillins und im allgemeinen zur Herstellung jeglicher Penicilline, deren Synthese durch Acylierung von 6-APA mit einem Acylhalogenid erfolgen kann und deren Art in der Literatur definiert ist.

Sobald das gesamte Acylhalogenid zugesetzt wurde, wird vorzugsweise während der Acylierungsreaktion die Temperatur gesteuert. Die Acylierungsreaktion erfolgt relativ schnell und ist normalerweise innerhalb 30 Minuten bis 3 Stunden, beispielsweise nach ungefähr 1½ Stunden, beendet.

Nach der Beendigung der Acylierungsreaktion, die beispielsweise durch den Verbrauch der Ausgangsmaterialien angezeigt wird, kann man die erhaltene Mischung mit einer Verbindung behandeln, welche aktiven Wasserstoff enthält, beispielsweise Wasser, angesäuertes oder basisch gemachtes Wasser, Alkohol oder Phenol, um irgenwelche im Penicillin-Reaktionsprodukt vorliegenden Silylgruppen zu entfernen. Für diesen Zweck stellt Wasser das bevorzugte Desilylierungsmittel dar.

Wenn Ampicillin, Amoxycillin oder andere zwitterionische Penicilline die gewünschten Penicillinantibiotika darstellen, lassen sie sich beispielsweise durch Einstellen des pH der mit Wasser verdünnten Reaktionsmischung mit einer Base auf den isoelektrischen Punkt ausfällen. Der Niederschlag kann auf übliche Weise gewonnen und getrocknet werden. Wenn es sich bei den gewünschten Penicillinantibiotika um Isoxazolpenicilline oder andere saure Penicilline handelt, so könne diese isoliert werden, indem man die saure wässrige Lösung verwirft, die organische Phase, welche das Penicillin in der sauren Form enthält, gewünschtenfalls trocknet und dann in Form des Alkalisalzes ausfällt, indem man beispielsweise mit Natrium- oder Kalium-2-äthylhexanoat austauscht.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist besonders gut anwendbar zur Herstellung von Ampicillin, 6-(D-2-Amino-2-phenylacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carbonsäure und Amoxycillin, 6-(D-2-Amino-2-(4-hydroxy)phenylacetamido)-2,2-dimethylpenam-3-carbonsäure, beispielsweise in Form ihrer Trihydrate.

Die Erfindung wird nachfolgend in den Beispielen weiter erläutert.

In sämtlichen Beispielen, in denen die Menge eines oder mehrerer Reaktionspartner variiert wird, betreffen die Angaben die zugesetzten Mengen. Diese sollten nicht mit den Mengen einer jeden Komponente der Halogenwasserstoffakzeptormischung zu Beginn der Acylierungsreaktion verwechselt werden. Die Prozentualen Angaben sind nicht hinsichtlich der Reinheiten des 6-β-Aminopenicillansäureausgangsmaterials oder des antibiotischen Produkts korrigiert.

In den Beispielen sind Art und Reinheit der Endprodukte anhand üblicher Techniken bestimmt, einschliesslich Polarimetrie und Spektrophotometrie. Eine Beschreibung der zur Untersuchung des Ampicillins und Amoxycillins angewendeten spektrophotometrischen Methode findet sich in British Pharmacopoeia, 1973, H.M.S.O. auf Seite 30. In dieser Druckschrift ist auch der acidimetrische Test zur Untersuchung von Cloxacillin, Dicloxyccillin und Flucloxacillin auf der Seite 81 beschrieben. Eine Beschreibung der mikrobiologischen Untersuchungstechnik für das Ampicillin findet sich in der British Pharmacopoeia (1973, H.M.S.O.) auf den Seiten 102 bis 104 des Anhangs.

Die Wassergehalte wurden nach der Karl Fischer-Analyse oder durch Messen des Gewichtsverlusts beim Erhitzen unter Bildung der wasserfreien Verbindung bestimmt.

Die Reinheit der antibiotischen Produkte ist unter Berücksichtigung des Wasser(hydrat)gehalts des erhaltenen Produkts angegeben.

Die spezifische Drehung von Ampicillintrihydrat ist als $[\alpha]_D^{20} = +280^\circ$ bis $+305^\circ$ ($c = 0,25$ in Wasser) in der British Pharmacopoeia (1973, H.M.S.O. Addendum 1978) angegeben. Die spezifische Drehung von Amoxycillintrihydrat ist in derselben Druckschrift (Addendum 1975) zu $[\alpha]_D^{20} = +290^\circ$ bis $+310^\circ$ ($c = 0,2$ in Wasser) genannt. Die spezifische Drehung von Cloxacillin in Form des Natriumsalzes ist in der British Pharmacopoeia (1973, H.M.S.O.) zu $[\alpha]_D^{20} = +156^\circ$ bis $+164^\circ$ ($c = 1$ in Wasser) angegeben. Die spezifische Drehung des Dicloxyccillins in Form des Natriumsalzes findet sich im Merck Index (8. Ausgabe) zu $[\alpha]_D^{24} = +135^\circ$ ($c = 0,4$ in Wasser).

Beispiel 1

Herstellung vom Ampicillintrihydrat

52,6 g (0,520 Mol; Reinheit 100%) Triäthylamin werden zu einer gerührten Suspension von 18,0 g (0,300 Mol; Reinheit 100%) Harnstoff und 43,2 g (0,197 Mol; Reinheit 98,4%) 6-Aminopenicillansäure in 390 ml Methylenchlorid bei einer Temperatur von 20°C gegeben. Dann gibt man 59,5 g (0,520 Mol; Reinheit 95,0%) Trimethylchlorosilan im Verlauf

von 15 Minuten zu, wobei man die Temperatur bei 20°C hält. Nach 30-minütigem Rühren erhöht man die Temperatur auf +40°C und hält sie dort 60 Minuten lang. Die weisse Suspension wird auf -25°C abgekühlt und 43,2 g (0,197 Mol; Reinheit 93,9%) D(-)- α -Phenylglycylchlorid werden zugegeben. Man lässt die Temperatur auf -5°C ansteigen und hält bei dieser Temperatur insgesamt 90 Minuten. Dann gibt man 450 ml Wasser zu und fällt das Ampicillintrihydrat aus, indem man den pH mit verdünntem Ammoniumhydroxid auf 4,5 einstellt. Nach 1-stündigem Rühren bei 10/15°C wird das Produkt abfiltriert und mit 150 ml Wasser und 375 ml Aceton gewaschen und dann in einem Ofen getrocknet. Man erhält 70,4 g (87,4% der theoretischen Menge) Ampicillintrihydrat in Form eines weissen, kristallinen Pulvers.

Wassergehalt	13,7%
spezifische Drehung	+293° auf wasserfreier Basis
spektrophotometrische Untersuchung	97,9% auf wasserfreier Basis
5 mikrobiologische Untersuchung	97,6% auf wasserfreier Basis

Beispiel 2

10 Herstellung von Ampicillintrihydrat
i) Bei Wiederholung der Arbeitsweise des Beispiels 1 mit Harnstoffmengen im Bereich von 0,50 bis 3,00 Mol pro Mol 6-Aminopenicillansäure (6-APA) erhält man die nachfolgenden Ergebnisse:

	Harnstoff		Ampicillintrihydrat					
	Mol pro Mol 6-APA	Gramm pro 43,2 g 6-APA	Ausbeute (Gramm pro 43,2 g 6-APA)	Ausbeute (% der Theorie)	Test ¹ (% auf wasserfreier Basis)	Spezifische Drehung (°)	Wassergehalt (%)	Test ² (% auf wasserfreier Basis)
a)	0,50	6,0	68,4	84,9	97,9	295	13,3	
b)	0,80	9,6	69,5	86,2	98,1	297	13,4	
c)	1,00	12,0	70,0	86,9		294	13,1	98,5
d)	1,20	14,4	70,2	87,1	97,4	294	13,6	
e)	1,50	18,0	70,4	87,4	97,9	293	13,7	97,6
f)	1,80	21,6	69,4	86,1		298	13,1	
g)	2,00	24,0	69,4	86,1	99,3	297	13,7	
h)	3,00	36,0	68,8	85,4		294	13,3	

¹ Der Test wurde spektrophotometrisch durchgeführt

² Der Test wurde mikrobiologisch durchgeführt

ii) Wenn man dasselbe Verfahren ohne Harnstoff wiederholt, so erhält man eine Ausbeute von 51,0 g Ampicillintrihydrat aus 43,2 g 6-APA (63,3% der Theorie).

iii) Wenn man dasselbe Verfahren unter Verwendung von 0,30 Mol Harnstoff pro Mol 6-APA (3,6 g auf 43,2 g 6-APA) wiederholt, so erhält man eine Ausbeute von 64,5 g Ampicillintrihydrat (80,0% der Theorie). Spektrophotometrischer Test 97,5% auf wasserfreier Basis; spezifische Drehung +293° auf wasserfreier Basis; Wassergehalt 13,5%.

Beispiel 3

Herstellung vom Ampicillintrihydrat

35 Bei Wiederholung des Verfahrens gemäss Beispiel 1 mit der Ausnahme, dass man 1,50 Mol Harnstoff pro Mol 6-APA zur Reaktionsmischung nach der Silylierungsstufe bei -25°C und unmittelbar vor der Acylierungsstufe gibt, ist die erhaltene Ausbeute wesentlich niedriger als die mit derselben Menge Harnstoff erhaltene Ausbeute, wenn dieser vor der Silylierungsstufe zugesetzt wurde.

	Harnstoff		Ampicillintrihydrat				
	Mol pro Mol 6-APA	Gramm pro 43,2 g 6-APA	Ausbeute (Gramm pro 43,2 g 6-APA)	Ausbeute (% der Theorie)	Test (% auf wasserfreier Basis)	Spezifische Drehung (°)	Wassergehalt (%)
a)	1,50	18,0	70,4	87,4	97,9	293	13,7
b)	1,50 \emptyset	18,0 \emptyset	58,0	72,0	+	+	+

+ wenig lösliche Produkte, nicht untersucht

\emptyset nach der Silylierungsstufe zugesetzt.

Der Test wurde spektrophotometrisch durchgeführt.

Beispiel 4

Herstellung vom Ampicillintrihydrat
Bei Wiederholung des Verfahrens gemäss Beispiel 1 unter

55

Verwendung verschiedener Mengen an Harnstoff, Triäthylamin (TEA) und Trimethylchlorsilan (TMCS) erhält man die nachfolgenden Ergebnisse:

	Mol pro Mol 6-APA			Ampicillintrihydrat				
	Harnstoff	TEA	TMCS	Ausbeute (Gramm pro 43,2 g 6-APA)	Ausbeute (% der Theorie)	Test (% auf wasserfreier Basis)	Spezifische Drehung (°)	Wassergehalt (%)
a)	1,5	2,3	2,3	68,0	84,4		293	13,2
b)	1,5	2,6	2,6	70,4	87,4	97,9	293	13,7
c)	1,5	2,9	2,9	69,5	86,2		295	13,1
d)	3,0	2,3	2,3	66,0	81,9		289	13,8

	Mol pro Mol 6-APA			Ampicillintrihydrat				
	Harnstoff	TEA	TMCS	Ausbeute (Gramm pro 43,2 g 6-APA)	Ausbeute (% der Theorie)	Test (% auf wasserfreier Basis)	Spezifische Drehung (°)	Wassergehalt (%)
e)	3,0	2,6	2,6	68,6	85,4		294	13,3
f)	3,0	2,9	2,9	69,8	86,6		286	13,4
g)	3,0	3,2	3,2	68,1	84,5		289	13,1

Der Test wurde spektrophotometrisch durchgeführt.

i) Bei Wiederholung desselben Verfahrens unter Verwendung von 1,5 Mol Harnstoff pro Mol 6-APA und 2,0 Mol von TEA und TMCS pro Mol 6-APA erhält man 64,5 g Ampicillintrihydrat aus 43,2 g 6-APA (80,0% der Theorie). Spektrophotometrische Untersuchung: 98,6% auf wasserfreier Basis; spezifische Drehung +297° auf wasserfreier Basis; Wassergehalt 13,6%.

ii) Bei Wiederholung desselben Verfahrens wie unter dem obigen Punkt i) unter Verwendung von 3,0 Mol Harnstoff pro Mol 6-APA erhält man eine Ausbeute von 60,6 g Ampicillintrihydrat aus 43,2 g 6-APA (75,2% der Theorie). Spezifische Drehung +290° auf wasserfreier Basis; Wassergehalt 13,4%.

Beispiel 5

Herstellung von Ampicillintrihydrat

40,5 g (0,400 Mol; Reinheit 100%) Triäthylamin (TEA) werden zu einer gerührten Suspension von 18,0 g (0,300 Mol; Reinheit 100%) Harnstoff und 43,2 g (0,197 Mol; Reinheit

10 98,4%) 6-APA in 390 ml Methylenchlorid bei einer Temperatur von 20°C zugegeben. Dann gibt man 45,4 g (0,400 Mol; Reinheit 95,8%) Trimethylchlorosilan (TMCS) im Verlauf von 15 Minuten zu, wobei man die Temperatur bei 20°C hält. Anschliessend gibt man 12,9 g (0,060 Mol; Reinheit 95%) bis-15 Trimethylsilylharnstoff (BSU) zu. Nach 30-minütigem Rühren wird die Temperatur auf 40°C angehoben und die Reaktion fortgesetzt und nach der Arbeitsweise des Beispiels 1 beendet. Die Ausbeute beträgt 70,6 g Ampicillintrihydrat (87,6% der theoretischen Menge), das in Form eines weissen, 20 kristallinen Pulvers anfällt.

Wassergehalt 13,4%
spezifische Drehung +295° auf wasserfreier Basis

25

Beispiel 6

Herstellung von Ampicillintrihydrat

Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 5 wiederholt, jedoch die Menge an BSU im Bereich von 0,15 bis 1,00 Mol pro Mol 6-APA variiert, so erhält man die nachfolgenden 30 Ergebnisse:

	Mol pro Mol 6-APA				Ampicillintrihydrat			Wassergehalt (%)
	Harnstoff	TEA	TMCS	BSU	Ausbeute (Gramm pro 43,2 g 6-APA)	Ausbeute (% der Theorie)	Spezifische Drehung (°)	
a)	1,5	2,0	2,0	0,15	68,0	84,4	295	13,2
b)	1,5	2,0	2,0	0,30	70,6	87,6	295	13,4
c)	1,5	2,0	2,0	0,45	70,9	88,0	293	13,3
d)	1,5	2,0	2,0	0,60	70,0	86,9	294	13,3
e)	1,5	2,0	2,0	1,00	68,3	84,7	294	13,5

Diese Ergebnisse sollten auch mit der in Beispiel 4 (i) erzielten Ausbeute verglichen werden. Beim genannten Beispiel 4 (i) wurde kein BSU zugesetzt.

Beispiel 7

Herstellung von Ampicillintrihydrat

i) Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 5 wiederholt, jedoch 0,30 Mol BSU pro Mol 6-APA zur Reaktionsmischung nach der Silylierungsstufe bei -25°C und unmittelbar vor der Acylierungsstufe zusetzt, erzielt man eine Ausbeute von 70,0 g Ampicillintrihydrat (86,9% der theoretischen Menge). Wassergehalt 13,3%; spezifische Drehung +295° auf wasserfreier Basis.

ii) Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 5 wiederholt, jedoch den Harnstoff nach der Silylierungsstufe bei -25°C unmittelbar vor der Acylierungsstufe zugibt, beträgt die erzielte Ausbeute 65,8 g (81,6% der theoretischen Menge). Wassergehalt 13,6%; spezifische Drehung +292° auf wasserfreier Basis.

iii) Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 5 wiederholt, jedoch sowohl das BSU wie auch den Harnstoff zur Reaktionsmischung nach der Silylierungsstufe bei -25°C unmittelbar vor der Acylierungsstufe zugibt, so beträgt die erzielte Ausbeute 65,9 g (81,8% der theoretischen Menge).

45 Wassergehalt 13,6%; spezifische Drehung +292° auf wasserfreier Basis.

iv) Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 5 wiederholt, jedoch überhaupt keinen Harnstoff zugibt, so beträgt die erzielte Ausbeute 62,5 g (77,5% der theoretischen Menge).

50 Wassergehalt 13,3%; spezifische Drehung +289° auf wasserfreier Basis.

55

Beispiel 8

Herstellung von Ampicillintrihydrat

28,0 g (0,130 Mol; Reinheit 95%) bis-Trimethylsilylharnstoff (BSU) werden zu einer Gerührten Suspension von 6,9 g (0,050 Mol; Reinheit 100%) Triäthylammoniumchlorid (TEC) und 21,6 g (0,098 Mol; Reinheit 98,4%) 6-APA in 195 ml Methylenchlorid bei 20°C zugegeben. Man erhöht die Temperatur auf Rückflusstemperatur und hält sie 120 Minuten lang bei diesem Wert. Man kühlt die weisse Suspension auf -25°C ab und beendet die Reaktion nach dem Verfahren gemäss Beispiel 1. Ausbeute 70,4 g Ampicillintrihydrat (87,4% der theoretischen Menge) in Form eines weissen, kristallinen Pulvers. Wassergehalt 13,1%; spezifische Drehung +295° auf wasserfreier Basis.

Beispiel 9**Herstellung von Ampicillintrihydrat**

Wenn man die Arbeitsweise gemäss Beispiel 8 wiederholt,

jedoch die Menge an BSU im Bereich von 1,15 bis 1,60 Mol pro Mol 6-APA variiert, so erzielt man die nachfolgenden Ergebnisse:

	Mol pro Mol 6-APA		Ampicillintrihydrat			
	TEC	BSU	Ausbeute (Gramm pro 43,2 g 6-APA)	Ausbeute (% der Theorie)	Spezifische Drehung (°)	Wassergehalt (%)
a)	0,50	1,15	67,0	83,1	295	13,3
b)	0,50	1,30	70,4	87,4	295	13,1
c)	0,50	1,45	69,8	86,6	293	13,5
d)	0,50	1,60	68,0	84,4	294	13,5

i) Wenn man diese Arbeitsweise wiederholt, wobei man jedoch nur 1,00 Mol BSU pro Mol 6-APA verwendet, so erhält man eine Ausbeute von 61,6 g Ampicillintrihydrat aus 43,2 g 6-APA (76,4% der Theorie). Spezifische Drehung +294° auf wasserfreier Basis; Wassergehalt 13,5%.

Beispiel 10**Herstellung von Ampicillintrihydrat**

Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 8 wiederholt, jedoch die Menge an TEC im Bereich von 0,25 bis 2,60 Mol pro Mol 6-APA variiert, so erzielt man die nachfolgenden Ergebnisse:

	Mol pro Mol 6-APA		Ampicillintrihydrat			
	BSU	TEC	Ausbeute (Gramm pro 43,2 g 6-APA)	Ausbeute (% der Theorie)	Spezifische Drehung (°)	Wassergehalt (%)
a)	1,30	0,25	67,0	83,1	294	13,5
b)	1,30	0,50	70,4	87,4	295	13,1
c)	1,30	2,60	66,8	82,9	294	13,2
d)	1,60	0,25	67,6	83,9	293	13,6
e)	1,60	0,50	68,0	84,4	294	13,5

i) Wenn man die obige Arbeitsweise wiederholt, wobei man überhaupt kein TEC einsetzt, so erhält man 50,0 g Ampicillintrihydrat aus 43,2 g 6-APA (62,0% der Theorie). Spezifische Drehung +288° auf wasserfreier Basis; Wassergehalt 13,1%.

Beispiel 11**Herstellung von Ampicillintrihydrat**

Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 8 wiederholt, jedoch 0,50 Mol TEC pro Mol 6-APA zur Reaktionsmischung nach der Silylierungsstufe bei -25°C unmittelbar vor der Acylierungsstufe zugibt, so beträgt die erzielte Ausbeute 68,4 g (84,9% der theoretischen Menge). Wassergehalt 13,3%; spezifische Drehung +295° auf wasserfreier Basis.

Beispiel 12**Herstellung von Ampicillintrihydrat**

56,0 g (0,260 Mol; Reinheit 95%) BSU wurden zu einer gerührten Suspension von 12,0 g (0,200 Mol; Reinheit 100%) Harnstoff, 13,8 g (0,100 Mol; Reinheit 100%) TEC und 43,2 g (0,197 Mol; Reinheit 98,4%) 6-APA in 390 ml Methylchlorid bei einer Temperatur von 20°C gegeben. Man erhöht die Temperatur auf Rückflusstemperatur und hält 120 Minuten bei diesem Wert, während das Rühren fortgesetzt wird. Man kühlt die weisse Suspension auf -25°C ab und beendet die Reaktion nach der Arbeitsweise des Beispiels 1. Ausbeute 71,0 g (88,1% der theoretischen Menge) an Ampicillintrihydrat in Form eines weissen, kristallinen Pulvers. Wassergehalt 13,4%; spezifische Drehung +297° auf wasserfreier Basis.

Beispiel 13**Herstellung von Ampicillintrihydrat**

i) Wenn man das Verfahren gemäss Beispiel 12 wieder-

holt, jedoch das TEC weglässt, beträgt die erhaltene Ausbeute 54,0 g (67,0%). Wassergehalt 13,7%; spezifische Drehung +291° auf wasserfreier Basis.

ii) Wenn man im Verfahren gemäss Beispiel 12 den Harnstoff weglässt, so beträgt die erzielte Ausbeute 70,4 g (87,4%). Wassergehalt 13,1%; spezifische Drehung +295° auf wasserfreier Basis.

iii) Wenn man im Verfahren gemäss Beispiel 12 das TEC und den Harnstoff weglässt, so beträgt die erzielte Ausbeute 50,0 g (62,0%). Wassergehalt 13,1%; spezifische Drehung +288° auf wasserfreier Basis.

Beispiel 14**Herstellung von Amoxycillintrihydrat**

52,6 g (0,520 Mol; Reinheit 100%) Triäthylamin werden zu einer gerührten Suspension von 18,0 g (0,300 Mol; Reinheit 100%) Harnstoff und 43,2 g (0,197 Mol; Reinheit 98,3%) 6-Aminopenicillansäure in 430 ml Methylchlorid bei einer Temperatur von 20°C gegeben. Dann gibt man im Verlauf von 15 Minuten 60,9 g (0,540 Mol; Reinheit 96,4%) Trimethylchlorosilan zu, wobei man die Temperatur bei 20°C hält. Nach 30-minütigem Rühren wird die Temperatur auf 40°C angehoben und 60 Minuten lang aufrechterhalten. Die weisse Suspension wird auf -25°C abgekühlt und 57,0 g (0,196 Mol; Reinheit 76,3%) D(-)- α -(4-Hydroxy)-phenylglycylchloridhydrochlorid werden zugesetzt. Man lässt die Temperatur auf -10°C ansteigen und hält insgesamt 90 Minuten bei diesem Wert. Dann gibt man 700 ml Wasser zu, verwirft die organische Schicht und fällt das Amoxycillintrihydrat aus, indem man den pH der wässrigen Schicht mit verdünntem Ammoniumhydroxid auf 4,5 einstellt. Nach 1-stündigem Rühren bei 10/15°C wird das Produkt abfiltriert und mit 150 ml Wasser und 375 ml Aceton gewaschen und dann in einem Ofen bei 40°C getrocknet, wobei man 70,0 g Amoxycillintrihydrat

(83,5% der theoretischen Menge) in Form eines weissen, kristallinen Pulvers erhält.

Wassergehalt	13,0%
spezifische Drehung	+302° auf wasserfreier Basis
spektrophotometrische Untersuchung	98,5% auf wasserfreier Basis
mikrobiologische Untersuchung	100,0% auf wasserfreier Basis.

Beispiel 15

Herstellung von Amoxicillintrihydrat

34,4 g (0,160 Mol; Reinheit 95%) bis-Trimethylsilylharnstoff werden zu einer gerührten Suspension von 5,5 g (0,040 Mol; Reinheit 100%) Triäthylammoniumchlorid (TEC) und 21,6 g (0,098 Mol; Reinheit 98,3%) 6-Aminopenicillansäure in 175 ml Methylenchlorid bei einer Temperatur von 20°C gegeben. Die Temperatur wird auf Rückflusstemperatur angehoben und 120 Minuten bei diesem Wert gehalten. Man kühlt die weisse Suspension auf -25°C und gibt 26,6 g (0,098 Mol; Reinheit 81,8%) D(-)- α -(4-Hydroxy)phenylglycylchlorid-hydrochlorid zu. Man lässt die Temperatur auf -5°C ansteigen und hält sie insgesamt 90 Minuten lang bei diesem Wert. Dann gibt man 200 ml Wasser zu und fällt das Amoxicillintrihydrat aus, indem man den pH mit verdünntem Ammoniumhydroxid auf 4,5 einstellt. Nach 1-stündigem Rühren bei 10/15°C wird das Produkt abfiltriert und mit 80 ml Wasser und 210 ml Aceton gewaschen und dann in einem Ofen bei 40°C getrocknet. Man erhält 36,2 g Amoxicillintrihydrat (86,4% der theoretischen Menge) in Form eines weissen, kristallinen Pulvers.

Beispiel 16

Herstellung von Amoxicillintrihydrat

Wenn man beim Verfahren gemäss Beispiel 5 kein TEC verwendet, dagegen eine zusätzliche Menge von 12,0 g (0,200 Mol) Harnstoff vor der Acylierungsstufe einsetzt, beträgt die erzielte Ausbeute lediglich 26,1 g (62,3% des theoretischen Werts).

Beispiel 17

Herstellung von Natrium-dicloxacillin-monohydrat

52,6 g (0,520 Mol; Reinheit 100%) Triäthylamin werden zu einer gerührten Suspension von 18,0 g (0,300 Mol; Reinheit 100%) Harnstoff und 43,2 g (0,198 Mol; Reinheit 99,0%) 6-Aminopenicillansäure in 390 ml Methylenchlorid bei einer Temperatur von 20°C gegeben. Dann gibt man im Verlauf von 15 Minuten 60,5 g (0,540 Mol; Reinheit 97,1%) Trimethylchlorsilan zu, während man die Temperatur bei 20°C hält. Nach 30-minütigem Rühren wird die Temperatur auf 40°C angehoben und dort 60 Minuten gehalten. Die weisse Suspension wird auf -30°C abgekühlt und 59,1 g (0,198 Mol; Reinheit 97,4%) 3-(2', 6'-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchlorid werden zugegeben. Man lässt die Temperatur auf 0°C ansteigen und hält sie insgesamt 130 Minuten bei diesem Wert. Die Suspension wird zu einer Mischung aus 180 ml Wasser und 390 ml Aceton, die auf 0°C vorgekühlt wurde, gegeben. Man trennt die wässrige Schicht ab und verwirft sie. Die organische Schicht wird mit 180 ml Wasser gewaschen. Man trennt die wässrige Schicht ab und verwirft sie. Die organische Schicht trocknet man über 50 g wasserfreiem Natriumsulfat. Das Produkt wird in Form des Natriumsalz-monohydrats durch Zugabe von 0,200 Mol Natrium-2-äthylhexanoat in Form einer 1 N-Lösung in Aceton ausgefällt. Das Produkt wird abfiltriert, mit 450 ml Aceton gewaschen und in einem Ofen bei 40°C getrocknet. Man erhält 93,0 g Natrium-dicloxacillin-monohydrat (91,2% der theoretischen Menge) in Form eines weissen, kristallinen Pulvers.

Wassergehalt 3,7%; spektrophotometrische Untersuchung 98,3% auf wasserfreier Basis; spezifische Drehung +133° auf wasserfreier Basis.

Beispiel 18

Herstellung des α -Benzylesters von Carbenicillin (Kaliumsalz)

52,6 g (0,520 Mol; Reinheit 100%) Triäthylamin werden zu einer gerührten Suspension von 18,0 g (0,300 Mol; Reinheit 100%) Harnstoff und 43,2 g (0,193 Mol; Reinheit 96,5%) 6-Aminopenicillansäure in 390 ml Methylenchlorid bei einer Temperatur von 20°C gegeben. Dann gibt man im Verlauf von 15 Minuten 60,5 g (0,540 Mol; Reinheit 97,1%) Trimethylchlorsilan zu, während man die Temperatur bei 20°C hält. Nach 30 Minuten wird die Temperatur auf 40°C angehoben und 60 Minuten bei diesem Wert gehalten. Man kühlt die weisse Suspension auf -30°C und gibt 61,5 g (0,200 Mol; Reinheit 93,8%) α -(Benzoyloxycarbonyl)phenylacetylchlorid im Verlauf von 10 Minuten zu. Man lässt die Temperatur auf 0°C ansteigen und hält sie insgesamt 130 Minuten bei diesem Wert. Die Suspension wird zu einer Mischung aus 180 ml Wasser und 390 ml Aceton, die auf 0°C vorgekühlt war, gegeben. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und verworfen. Man wäscht die organische Schicht mit 180 ml Wasser. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und verworfen. Die organische Schicht trocknet man über 50 g wasserfreiem Natriumsulfat. Das Produkt wird in Form des Kaliumsalzes ausgefällt, indem man 0,300 Mol Kalium-2-äthylhexanoat in Form einer 1N-Lösung in Aceton zugibt. Das Produkt wird abfiltriert, mit 450 ml Aceton gewaschen und in einem Ofen bei 40°C getrocknet. Ausbeute 65,4 g α -Benzylester des Kalium-carbenicillins (64,6% der theoretischen Menge). Wassergehalt 0,3%; spezifische Drehung +188° auf wasserfreier Basis.

Beispiel 19

Herstellung von Natrium-cloxacillin-monohydrat

Man befolgt das Verfahren gemäss Beispiel 17 mit der Ausnahme, dass man als Acylchlorid 51,2 g (0,198 Mol; Reinheit 99,0%) 3-(2'-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchlorid verwendet. Die Ausbeute beträgt 85,6 g Natrium-cloxacillin-monohydrat (90,0% der theoretischen Menge).

Beispiel 20

Herstellung von Ampicillintrihydrat

a) 52,6 g (0,520 Mol) Triäthylamin werden unter Rühren zu einer Suspension von 12,0 g (0,200 Mol) Harnstoff in 350 ml Methylenchlorid gegeben. Die Temperatur wird auf +40°C angehoben und im Verlauf von 1 Stunde gibt man 58,7 g (0,540 Mol) Trimethylchlorsilan zu. Unter kontinuierlichem Rühren gibt man 43,2 g (0,200 Mol) 6-APA zu und hält die Temperatur eine weitere Stunde bei +40°C. Die Suspension wird auf -25°C abgekühlt und 43,3 g (0,200 Mol; Reinheit 95,0%) D(-)- α -Phenylglycylchlorid-hydrochlorid werden zugegeben. Man lässt die Temperatur auf -5°C ansteigen und hält sie insgesamt 90 Minuten lang bei diesem Wert. Dann gibt man 450 ml Wasser zu und fällt das Ampicillintrihydrat aus, indem man den pH mit verdünntem Ammoniumhydroxid auf 4,5 einstellt. Nach 1-stündigem Rühren bei +10°C/+15°C wird das Produkt abfiltriert und mit 2 x 75 ml Wasser und 3 x 125 ml Aceton gewaschen und dann bei +40°C getrocknet. Man erhält 68,6 g (85,1% der theoretischen Menge) Ampicillintrihydrat.

Wassergehalt	13,8%
spezifische Drehung	+297° auf wasserfreier Basis
spektrophotometrische Untersuchung	99,0% auf wasserfreier Basis

b) Wenn die Menge an Harnstoff auf 18,0 g (0,300 Mol) angehoben wird, so erhält man eine Ausbeute (69,0 g; 85,6%), die vergleichbar ist. Wassergehalt 13,9%; spezifische Drehung +297°; spektrophotometrische Untersuchung 98,7%.

Beispiel 21

Herstellung von Amoxicillintrihydrat
46,5 g (0,460 Mol) Triäthylamin werden unter Rühren zu einer Suspension von 13,2 g (0,220 Mol) Harnstoff in 350 ml Methylchlorid gegeben. Man hebt die Temperatur auf +40°C an und gibt im Verlauf von 1 Stunde 52,2 g (0,480 Mol) Trimethylchlorsilan zu. Unter kontinuierlichem Rühren gibt man 43,2 g (0,200 Mol) 6-APA zu und hält die Temperatur eine weitere Stunde bei +40°C. Die Suspension wird auf -25°C abgekühlt und 44,4 g (0,200 Mol) D(-)- α -Hydroxyphenylglycylchlorid-hydrochlorid werden zugegeben. Dann wird die Vorschrift des Beispiels 20 weiter befolgt, um das Amoxicillintrihydrat zu erhalten. Ausbeute 66,0 g (78,8% der theoretischen Menge).

Beispiel 22

Herstellung von Ampicillintrihydrat

a) 6,9 g (0,050 Mol) Triäthylamin-hydrochlorid und 51,0 g (0,250 Mol) N,N'-bis-Trimethylsilylharnstoff werden zu einer Suspension von 43,2 g (0,200 Mol) 6-APA in 350 ml Methylchlorid unter Rühren gegeben. Man erhitzt die Mischung 2 Stunden zum Rückfluss und kühlt dann auf -25°C ab. 43,3 g (0,200 Mol; Reinheit 95,0%) D(-)- α -Phenylglycylchlorid-hydrochlorid werden zugegeben. Dann befolgt man die Arbeitsweise des Beispiels 20, um das Ampicillintrihydrat zu erhalten.

Ausbeute	66,9 g (83,0% der Theorie)
Wassergehalt	14,0%
spezifische Drehung	+296°
spektrophotometrische Untersuchung	98,3%

b) Wenn die Menge an Triäthylamin-hydrochlorid auf 68,8 g (0,500 Mol) angehoben wird, während die anderen Bedingungen konstant gehalten werden, steigt die Ausbeute auf 68,6 g (85,1% der theoretischen Menge). Wassergehalt 13,8%; spezifische Drehung +295°; spektrophotometrische Untersuchung 98,0%.

c) Wenn überhaupt kein Triäthylamin-hydrochlorid eingesetzt wird, beträgt die erhaltene Ausbeute 56,6 g (70,2%). Die Ausbeute wird durch Erhöhen der Menge an bis-Trimethylsilylharnstoff auf 2 Mol pro Mol 6-APA nicht gesteigert.

Beispiel 23

Herstellung von Amoxicillintrihydrat

a) 6,9 g (0,050 Mol) Triäthylamin-hydrochlorid und 51,0 g (0,250 Mol) N,N'-bis-Trimethylsilylharnstoff werden zu einer Suspension von 43,2 g (0,200 Mol) 6-APA in 350 ml Methylchlorid unter Rühren gegeben. Man erhitzt die Mischung 2 Stunden lang zum Rückfluss und kühlt dann auf -25°C ab. 44,4 g (0,200 Mol) D(-)- α -(4-Hydroxy)phenylglycylchlorid-hydrochlorid werden zugesetzt. Dann befolgt man das Verfahren gemäss Beispiel 20, um das Amoxicillintrihydrat zu erhalten. Ausbeute 62,8 g (74,9% der theoretischen Menge).

b) Wenn man überhaupt kein Triäthylamin-hydrochlorid verwendet, beträgt die erhaltene Ausbeute 50,2 g (59,9%).

Beispiel 24

Herstellung von Natrium-dicloxacillin-monohydrat
52,5 g (0,520 Mol) Triäthylamin werden unter Rühren zu einer Suspension von 24,0 g (0,400 Mol) Harnstoff in 350 ml Methylchlorid gegeben. Die Temperatur wird auf +40°C angehoben und im Verlauf von 60 Minuten werden 58,7 g (0,540 Mol) Trimethylchlorsilan zugegeben. Unter kontinuierlichem Rühren gibt man 43,2 g (0,200 Mol) 6-APA zu und hält die Temperatur weitere 60 Minuten bei +40°C. Man kühlt die Suspension auf -25°C und gibt 58,1 g (0,200 Mol) 3-(2',6'-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchlorid zu.
Man lässt die Temperatur auf 0°C ansteigen und hält sie insgesamt 60 Minuten, beginnend mit der Zugabe des Acylchlorids, bei diesem Wert. Dann gibt man 175 ml Aceton und 300 ml Wasser zu. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird verworfen. Die organische Phase wird wiederum mit 300 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wird verworfen. Man behandelt die organische Phase 30 Minuten lang mit wasserfreiem Natriumsulfat. Das Trocknungsmittel wird dann abfiltriert und mit 175 ml Aceton gewaschen, das mit der organischen Hauptphase vereinigt wird. Eine zusätzliche Portion von 350 ml Aceton wird zur organischen Phase zugesetzt und das Natriumsalz-monohydrat des Dicloxacillins wird dann ausgefällt, indem man zu den vereinigten organischen Phasen 200 ml einer 1N-Lösung von Natrium-2-Äthylhexanot in Aceton gibt. Nach 60-minütigem Rühren wird der kristalline weisse Feststoff abfiltriert und dann mit 3 \times 150 ml Aceton gewaschen. Die Trocknung erfolgt im Vakuumofen bei +35°/+40°C. Die Ausbeute beträgt 81,8 g (80,2% der theoretischen Menge).

Wassergehalt	3,8%
spezifische Drehung	+133° auf wasserfreier Basis
Untersuchung	99,4% in Form des Natriumsalzmonohydrats.

Beispiel 25

Herstellung von Natrium-cloxacillin-monohydrat
Man wiederholt das Verfahren gemäss Beispiel 24 mit der Ausnahme, dass man 51,2 g (0,200 Mol) 3-(2'-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchlorid als Acylchlorid bei der Kondensationsstufe einsetzt. Die Ausbeute beträgt 76,1 g (79,9% der theoretischen Menge).

Wassergehalt	4,0%
spezifische Drehung	+160° auf wasserfreier Basis
Untersuchung	98,0% in Form des Natriumsalzmonohydrats

Beispiel 26

Herstellung von Natrium-flucloxacillin-monohydrat

Man wiederholt das Verfahren gemäss Beispiel 24, mit der Ausnahme, dass man 54,8 g (0,200 Mol) 3-(2'-Chlor-6'-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolylchlorid als Acylchlorid bei der Kondensationsstufe einsetzt und sämtliche im Beispiel 24 angegebenen Mengen an Aceton auf ein Fünftel reduziert. Die Ausbeute beträgt 72,5 g (73,4% der theoretischen Menge).

Wassergehalt	5,5%
spezifische Drehung	+163° auf wasserfreier Basis
Untersuchung	97,6% in Form des Natriumsalzmonohydrats.