



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer:

389 700 B

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 1518/86

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 499/46**
C07D 499/32

(22) Anmeldetag: 29. 6.1983

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 6.1989

(45) Ausgabetag: 10. 1.1990

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 2384/83

(30) Priorität:

29. 6.1982 IT 22141/82 beansprucht.
20. 9.1982 GB 8226751 beansprucht.
6.10.1982 GB 8228622 beansprucht.
16.11.1982 GB 8232629 beansprucht.
7. 1.1983 GB 8300331 beansprucht.

(73) Patentinhaber:

ASTRA LÄKEMEDEL AKTIEBOLAG
S-151 85 SÖDERTÄLJE (SE).

(72) Erfinder:

PALMER DEREK REGINALD
HESMALL (GB).
TYSON ROBERT GRAHAM
PRESTATYN (GB).
RATTI LUIGI
BERGAMO (IT).

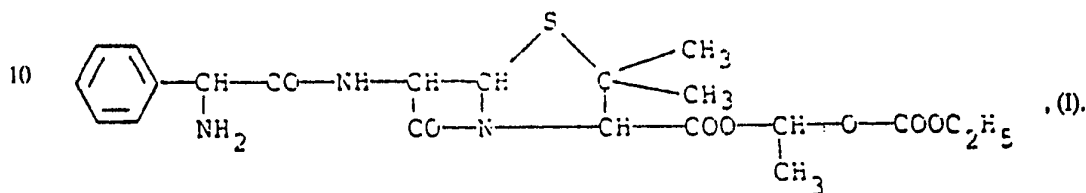
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DES 1-ÄTHOXYCARBONYLOXYÄTHYLESTERS VON
BENZYL-PENICILLIN

(57) Zur Herstellung des 1-Äthoxycarbonyloxyäthylesters von Benzylpenicillin wird Benzylpenicillin oder dessen Salz mit dem neuen α -Bromdiäthylcarbonat, gegebenenfalls in Gegenwart eines quaternären Ammoniumsalzes als Katalysator, umgesetzt.

AT 389 700 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung des 1-Äthoxycarbonyloxyäthylesters von Benzylpenicillin. Dieser Ester ist ein wichtiges Zwischenprodukt bei der Herstellung des 1-Äthoxycarbonyloxyäthylesters der 6-(D-(-)-alpha-Amino-alpha-phenylacetamido)-penicillansäure der Formel

5



20 Die Substanz der Formel (I) ist ein Ampicillinester, der vom therapeutischen Standpunkt aus extrem wichtig ist, da er bei oraler Verabreichung gut absorbiert wird und viel höhere Ampicillinspiegel im Blut ergibt als Ampicillin selbst.

Dieser Ester wird üblicherweise in Form eines Hydrochlorids isoliert und ist als Bacampicillinhydrochlorid bekannt.

25 Nach bereits bekannten Verfahren (vgl. BE-PS 772.723) kann Bacampicillinhydrochlorid nach folgenden Verfahren synthetisiert werden:

Umsetzung von Kaliumbenzylpenicillin mit alpha-Chordiäthylcarbonat in organischen Lösungsmitteln oder in einer wässrigen Lösung von 70 % Dioxan in Anwesenheit von Natriumbicarbonat. Der 1-Äthoxycarbonyloxyäthylester von Benzylpenicillin, welcher erhalten wird, wird der Reaktion zur Entfernung der Phenyllessigsäurekette über den Iminochlorid-Iminoäther unterworfen, um den 1-Äthoxycarbonyloxyäthylester der 6-Aminopenicillansäure, welcher als das Hydrochlorid isoliert wird, zu erhalten.

30 Durch darauffolgende Kondensation des letzteren Zwischenproduktes mit D-(-)-alpha-Phenylglycin wird die Verbindung gemäß Formel (I) erhalten.

Dieses Verfahren ist umständlich, erfordert die Verwendung zahlreicher Ausgangsstoffe und zwingt zu langen Reaktionszeiten.

35 Ein Hauptziel dieser Erfindung ist die Schaffung eines einfachen, großindustriell durchführbaren Verfahrens zur Herstellung des 1-Äthoxycarbonyloxyäthylesters von Benzylpenicillin mit hoher Ausbeute.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß Benzylpenicillin oder dessen Salz mit dem neuen alpha-Bromdiäthylcarbonat umgesetzt wird.

40 Das neue alpha-Bromdiäthylcarbonat wird sehr vorteilhaft als Reaktant verwendet. Der Einsatz des neuen alpha-Bromdiäthylcarbonates führt zu einer besonders hohen Ausbeute und besonderer Reinheit der Endprodukte, wie Bacampicillin.

Vorteilhaft wird die Umsetzung in Gegenwart eines quaternären Ammoniumsalzes als Katalysator durchgeführt, wobei insbesondere Tetra-n-butylammoniumbromid eingesetzt wird.

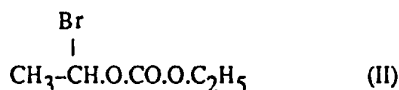
Das neue alpha-Bromdiäthylcarbonat kann, wie nachstehend erläutert, hergestellt werden.

45 Die Veresterungsreaktion nach der Zugabe des alpha-Bromdiäthylcarbonats erfolgt bei einer Temperatur zwischen 15 und 80°, vorzugsweise zwischen 45 und 55° C, während einer Zeitdauer von 1 bis 24 Stunden, vorzugsweise 5 bis 10 Stunden. Die Veresterungsreaktion wird zweckmäßig in einem organischen Lösungsmittel, wie Methylchlorid oder Aceton, Dimethylacetamid, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, oder in einer Mischung von organischen Lösungsmitteln durchgeführt. Es ist auch möglich, ein Wasser enthaltendes, organisches Lösungsmittel zu verwenden.

50 Die Verwendung eines Veresterungskatalysators ist vor allem dann erwünscht, wenn Aceton als Lösungsmittel für die Veresterungsreaktion verwendet wird.

Das neue alpha-Bromdiäthylcarbonat der Formel

55



wird erfindungsgemäß zur Synthese des 1-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylesters von Benzylpenicillin eingesetzt.

60

Die neue Verbindung alpha-Bromdiäthylcarbonat kann grundsätzlich nach zwei Verfahren, die in der Folge als Verfahren A und Verfahren B bezeichnet sind, hergestellt werden.

A. Das erste dieser Verfahren, Verfahren A, umfaßt die Schritte:

a) Umsetzung eines Aldehyds der Formel

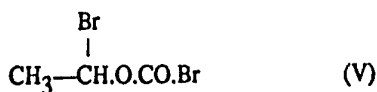


5 mit Carbonylbromid



was ein alpha-Brom-bromformiat der Formel

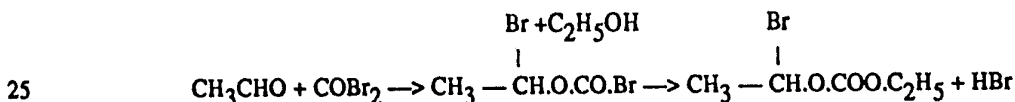
10



15 ergibt; und

b) Umsetzung des alpha-Brom-bromformiates der Formel (V) mit einem Alkohol der Formel $\text{C}_2\text{H}_5\text{-OH}$, um das gewünschte alpha-Brom-diäthylcarbonat der Formel (II) zu ergeben.

20 So kann das Verfahren A durch das Reaktionsschema



25

zusammengefaßt werden.

30 Das alpha-Brom-bromformiat der Formel (V) ist selbst eine neue Verbindung.
Die Reaktion zwischen dem Aldehyd, CH_3CHO , und Carbonylbromid wird am zweckmäßigsten in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt, welcher beispielsweise ein tertiäres Amin (z. B. ein tertiäres aliphatisches Amin, ein tertiäres gemischtes Alkyl/Arylamin oder ein tertiäres aromatisches Amin), tertiäres Phosphin, Amid, substituierter Harnstoff oder Thiharnstoff, Phosphorsäureamid, tertiäres Oxonium- oder Sulfoniumsalz oder ein quaternäres Amonium- oder Phosphoniumsalz sein kann. Bevorzugte Beispiele für
35 Katalysatoren zur Verwendung beim Verfahren A umfassen Pyridin, Dimethylformamid, Tetra-n-butylharnstoff, Hexamethyl-phosphorsäure-tri-amid und Benzyltrimethylammoniumbromid.

Der Katalysator wird zweckmäßig in einer Menge von 0,05 bis 0,5, vorzugsweise von 0,05 bis 0,15, Mol Katalysator pro Mol Aldehyd verwendet.

40 Die Reaktion zwischen dem Aldehyd und dem Carbonylbromid wird zweckmäßig in Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt, welches beispielsweise ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Toluol, oder ein halogener Kohlenwasserstoff, wie Dichlormethan, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol ist. Die Reaktion zwischen dem Aldehyd und dem Carbonylbromid wird zweckmäßig bei einer Temperatur von -40 bis 120°C, vorzugsweise 0 - 40°C, durchgeführt. Das Carbonylbromid wird gewöhnlich in molarem Überschuß in bezug auf den Aldehyd, zweckmäßig in molarem Überschuß von 10 bis 100 %, vorzugsweise 20 bis 50 %, verwendet.

45 Das in Schritt (a) des Verfahrens A erzeugte Zwischenprodukt alpha-Brom-bromformiat der Formel (V) braucht vor der Umsetzung mit dem Alkohol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ nicht isoliert zu werden, und es wird tatsächlich sogar bevorzugt, dies nicht zu tun. So wird gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung die aus Schritt (a) erhaltene Reaktionsmischung von überschüssigem Carbonylbromid befreit, beispielsweise durch Erwärmen unter reduziertem Druck oder durch Austreiben mit Stickstoff. Die rohr, alpha-Brom-bromformiat-enthaltende
50 Reaktionsmischung wird danach mit einem Überschuß des Alkohols umgesetzt. Die Umsetzung kann zweckmäßig durch Erhitzen der Mischung unter Rückfluß, bis zum Aufhören der Entwicklung von Bromwasserstoff, oder durch Zugabe einer tertiären Base zur Mischung und, wenn nötig, Erwärmen derselben erfolgen. Jedweder restlicher Katalysator aus Schritt (a) oder sein Komplex mit Carbonylbromid scheint die folgende Umsetzung nicht zu beeinträchtigen und scheint in einigen Fällen günstig zu sein.

55 Das resultierende rohe alpha-Bromcarbonat kann zweckmäßig durch fraktionierte Destillation unter reduziertem Druck von der Reaktionsmischung isoliert werden. Das Verfahren A wird durch die Arbeitsvorschriften 1 und 2, die nur der Illustration dienen, veranschaulicht.

60

B. Das zweite Verfahren, Verfahren B, zur Herstellung von alpha-Bromdiäthylcarbonat wird nun beschrieben. Das Verfahren B wird durch die Arbeitsvorschrift 3 veranschaulicht, welche nur der Illustration dient.

Das Verfahren B befaßt sich mit Verbesserungen bei der Herstellung des alpha-Bromdiäthylcarbonats durch Modifizierung der Finkelstein-Reaktion, d. h. bei der Umsetzung eines Alkylchlorids oder Arylalkylchlorids (oder einer eine solche Gruppe enthaltenden Verbindung) mit einem Alkalimetallbromid oder Alkalimetalljodid zur Ersetzung des Chlorsubstituenten durch einen Brom- bzw. Jodsubstituenten; oder durch die Umsetzung eines Alkylbromids oder Arylalkylbromids (oder einer eine solche Gruppe enthaltenden Verbindung) mit einem Alkalimetalljodid zur Ersetzung des Bromsubstituenten durch einen Jodsubstituenten.

Die Finkelstein-Reaktion ist geeignet, da die resultierenden Jodide im allgemeinen reaktiver als die Bromide sind, welche ihrerseits reaktiver als die Chloride sind. In einigen Fällen sind nur katalytische Mengen des Alkalimetallbromids oder -jodids notwendig, und die resultierende, reaktivere Species wird mit dem gewünschten Substrat reagieren gelassen, wobei das Alkalimetallbromid oder -jodid regeneriert wird und so die Umsetzung fortgesetzt wird.

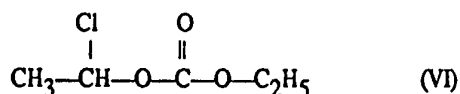
Nicht alle gegebenenfalls substituierten Alkylchloride oder Arylalkylchloride gehen die Umsetzung ein, und insbesondere zeigte es sich schwierig, die Umsetzung mit alpha-Chlorethern und alpha-Chlorcarbonaten durchzuführen, das heißt mit Verbindungen, bei welchen das Chloratom an einem Kohlenstoffatom hängt, welches seinerseits an einem der Enden einer -C(O)-O- -Gruppe hängt. Ein Beispiel für solch ein alpha-Chlorcarbonat ist das alpha-Chlordiäthylcarbonat, welches ein bekanntes Zwischenprodukt bei der Herstellung von Äthoxycarbonyloxyäthylethern der 6-Amino-penicillansäure und von Penicillinen, wie oben beschrieben, ist.

Es zeigt sich nun, daß dieses Problem durch Durchführung der Umsetzung unter Verwendung eines Zweiphasen-Lösungsmittelsystems überwunden werden kann, wobei eine Phase Wasser und die andere ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel ist, in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators.

Gemäß Verfahren B ist deshalb ein Verfahren zur Herstellung von alpha-Bromdiäthylcarbonat durch Umsetzung von alpha-Chlordiäthylcarbonat mit einem Alkalimetallbromid vorgesehen, welches Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, daß die Umsetzung in einem Zweiphasen-Lösungsmittelsystem, welches Wasser und ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel in Anwesenheit eines Phasentransferkatalysators enthält, durchgeführt wird.

Zu diesem Zweck geeignete, mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel umfassen halogenierte Kohlenwasserstoffe, beispielsweise halogenierte Paraffine, wie Dichlormethan; und aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol. Geeignete Phasentransferkatalysatoren umfassen quaternäre Ammoniumsalze, beispielsweise Tetraalkylammoniumsalze, wie Cetyltrimethylammoniumbromid und Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat. Das Alkalimetallbromid kann beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Lithiumbromid sein, wobei Lithiumbromid bevorzugt ist.

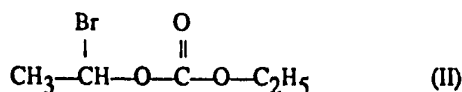
So wird beim Verfahren B alpha-Chlordiäthylcarbonat der Formel



in einem Zweiphasen-Lösungsmittelsystem, wovon eine Phase Wasser und die andere ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel ist, mit einem Alkalimetallbromid der Formel



in welcher Formel R ein Alkalimetall wie Na, K und Li ist, zur Bildung der neuen Verbindung der Formel



umgesetzt.

Wie oben erwähnt, ist das bevorzugte Alkalimetall R Li, so daß LiBr ein bevorzugtes Reagens der Formel X ist.

In Verbindung mit dem Verfahren B zeigte es sich, daß Lithiumbromid vorteilhaft in einer herkömmlichen Finkelstein-Reaktion (d. h. eine, bei der ein Einphasenlösungsmittelsystem, wobei das Lösungsmittel ein organisches ist, verwendet wird), beispielsweise zur Halogenierung eines alpha-Chlor-carbonats, verwendet werden kann. Dieses Verfahren ist in Arbeitsvorschrift 4 veranschaulicht.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung des Äthoxycarbonyloxyäthylesters von Benzylpenicillin wird im Anschluß weiter beschrieben.

Besonders bevorzugt wird das quaternäre Ammoniumsalz in einer Menge von 1 % bis 25 %, vorzugsweise

von 1 % bis 10 %, eines Äquivalentes des quaternären Ammoniumsalzes für jedes Äquivalent des Benzylpenicillins eingesetzt.

Der Äthoxycarbonyloxyäthylester von Benzylpenicillin wird in der Literatur zur Herstellung jedes beliebigen solchen halbsynthetischen Penicillinesters verwendet, durch Acylieren der 6-NH₂-Gruppe nach Entfernung der Seitenkette in beispielsweise dem erhaltenen Benzylpenicillin-Ester. Die Umsetzung von Metallsalzen von Carbonsäuren mit Alkylhalogeniden oder Arylalkylhalogeniden zur Bildung von Estern ist wohlbekannt. Die Ausbeuten sind jedoch nicht besonders hoch, und die Umsetzung erfordert gewöhnlich heftige Bedingungen, wie hohe Temperaturen und/oder verlängerte Reaktionszeiten. Diese heftigen Bedingungen beschränken die synthetische Nützlichkeit der Umsetzung und ihre wirtschaftliche Anwendbarkeit auf wärmeempfindliche und labile Substanzen, wie Pyrethroide, Prostaglandine, Peptide, Penicilline und Cephalosporine.

Die GB-PS 1,443,738 offenbart die Verwendung eines quaternären Ammoniumsalzes von Penicillinen und Cephalosporinen anstelle eines Metallsalzes derselben bei der Herstellung von Estern von Penicillinen und Cephalosporinen.

Die Herstellung des quaternären Ammoniumsalzes der Säure kann zeitaufwendig und teuer sein. Es ist jedoch, wie ebenfalls in der GB-PS 1,433,738 beschrieben, nicht notwendig, zuerst das quaternäre Ammoniumsalz eines Penicillins oder Cephalosporins herzustellen, sondern die Umsetzung kann durch Umsetzung eines Metallsalzes einer Carbonsäure, das ist die 6-Aps, Penicillin oder Cephalosporin, mit dem Alkyl- oder Arylalkylhalogenid in Gegenwart eines quaternären Ammoniumsalzes, welches ein anderes als das Salz der Carbonsäure ist, durchgeführt werden.

Es zeigte sich nun gemäß der vorliegenden Erfindung, daß es nicht notwendig ist, das besagte quaternäre Ammoniumsalz in einer stöchiometrischen Menge in bezug auf das Benzylpenicillin anzuwenden, sondern daß eine geringere als die stöchiometrische Menge in bezug auf das Benzylpenicillin ausreicht. Nach einem Aspekt der Erfindung ist deshalb ein Verfahren zur Herstellung des Äthoxycarbonyloxyäthylesters von Benzylpenicillin durch Umsetzung eines Metallsalzes dieses Penicillins mit dem neuen alpha-Bromdiäthylcarbonat in Anwesenheit eines quaternären Ammoniumsalzes, wobei die quaternäre Ammoniumverbindung in einer geringeren als der stöchiometrischen Menge in bezug auf das Benzylpenicillin vorhanden ist, vorgesehen.

Demnach werden zwischen 1 % und 25 % eines Äquivalentes des quaternären Ammoniumsalzes für jedes Äquivalent des Metallsalzes von Benzylpenicillin, und vorzugsweise zwischen 1 % und 10 % eines Äquivalents des quaternären Ammoniumsalzes, verwendet.

Das quaternäre Ammoniumsalz des Benzylpenicillins wird zweckmäßig durch Umsetzung eines Metallsalzes dieses Penicillins mit einem quaternären Ammoniumsalz einer anderen Säure als des Penicillins, typischerweise einer Mineralsäure, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff- oder Schwefelsäure, hergestellt.

Zum erfindungsgemäßen Einsatz geeignete Metallsalze des Benzylpenicillins (entweder als Vorläufer für das quaternäre Ammoniumsalz dieses Penicillins oder als solche) sind Alkalimetall- oder Erdalkalisalze, wie Natrium-, Kalium-, Lithium-, Magnesium- und Calciumsalze. Geeignete quaternäre Ammoniumsalze von anderen Säuren als des Penicillins (zur Verwendung entweder als Vorläufer für die quaternären Ammoniumsalze des Penicillins oder als solche) umfassen beispielsweise Tetra-alkylammoniumsalze, wie Tetra-n-butylammoniumbromid und Cetyltrimethylammoniumbromid und quaternäre Pyridiniumsalze, wie Cetylpyridiniumbromid. Geeignete Halogenide umfassen Fluoride, Chloride, Bromide und Jodide, vorzugsweise aktivierte Fluoride oder aktivierte Chloride oder Bromide oder Jodide.

Die erfindungsgemäße Veresterungsreaktion kann in Anwesenheit oder Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Geeignete Lösungsmittel umfassen niedrige aliphatische Alkohole, niedrige aliphatische Ketone, niedrige aliphatische Amide von Ameisensäure und Dimethylsulfoxid. Andernfalls, wenn kein Lösungsmittel verwendet wird, kann ein Überschuß des esterbildenden Bromids verwendet werden, wenn dieses bei der Umsetzungstemperatur eine Flüssigkeit ist.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren ist die Verwendung eines Katalysators fakultativ. Annähernd äquimolare Mengen des Benzylpenicillins bzw. des Salzes davon und des esterbildenden Bromids können zur Umsetzung eingesetzt werden. Vorzugsweise werden zwischen 5 % und 100 % Überschuß an esterbildendem Bromid für jedes Äquivalent des Salzes des eingesetzten Benzylpenicillins verwendet, und besonders bevorzugt wird ein Überschuß von zwischen 20 % und 60 % des esterbildenden Bromids verwendet.

Die folgenden Arbeitsvorschriften illustrieren die Herstellung des neuen alpha-Bromdiäthylcarbonats.

Arbeitsvorschrift 1:

Eine Mischung aus Acetaldehyd (44 g, 1 Mol), Tetrachlorkohlenstoff (300 ml) und frisch destilliertem Carbonylbromid (235 g, 1,25 Mol) wurde auf 0°C gekühlt und durch Kühlung von außen während der Zugabe von Pyridin (11,9 g, 0,15 Mol) während der Zeitdauer von 1 Stunde auf dieser Temperatur gehalten.

Die Mischung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und danach auf 50°C erhitzt und 3 Stunden lang auf dieser Temperatur gehalten, während welcher Zeit sich ein Niederschlag bildete.

Eindampfen der Reaktionsmischung unter reduziertem Druck bei 50°C ergab eine halb feste ölige Masse, die sich nach Wärmen und Erhitzen unter Rückfluß leicht in Äthanol (92 g, 2 Mol) löste. Nachdem weitere 2 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt worden war, wurde überschüssiges Äthanol im Vakuum entfernt und der

Rückstand mit Wasser (100 ml) und Methylenchlorid (200 ml) trituriert.

Abtrennen der organischen Schicht und fraktionierte Destillation ergaben reines Äthyl-alpha-brom-äthylcarbonat (130 g, 66 % Ausbeute) mit einem Kp. von 90 - 92 °C bei 60 mbar (45 mm Hg) und mit einer authentischen Probe in jeder Hinsicht identisch.

5

Arbeitsvorschrift 2:

Eine Mischung aus Acetaldehyd (44 g, 1 Mol), Dichlormethan (300 ml) und Hexamethylphosphorsäuretriamid (17,9 g, 0,1 Mol) wurde auf -10 °C gekühlt, und frisch destilliertes Carbonylbromid (207 g, 1,1 Mol) wurde langsam während einer Zeitdauer von 4 Stunden zugegeben, während welcher Zeit man die Temperatur auf 10 °C ansteigen ließ.

10

Die Mischung wurde danach unter gelindem Rückfluß (ca. 40 °C) erhitzt. Während sie sich noch unter Rückfluß befand, wurde Äthanol (69 g, 1,5 Mol) vorsichtig während einer Zeitdauer von 1 Stunde zugegeben und eine weitere Stunde lang das Erhitzen unter Rückfluß fortgesetzt.

15

Fraktionierte Destillation der resultierenden Mischung ergab reines Äthyl-alpha-bromäthylcarbonat direkt (114 g, 58 % Ausbeute). Die Authentizität des gebildeten Äthyl-alpha-bromäthylcarbonats wurde durch Analyse und unabhängige Synthese, wie folgt, bestätigt.

Diäthylcarbonat (118 g, 1,0 Mol) wurde gerührt und auf zwischen 110 °C und 120 °C erhitzt und mit einer 150 Watt-Wolframdrahtglühlampe angestrahlt. Brom (96 g, 0,6 Mol) wurde tropfenweise während einer Zeitdauer von 3 bis 4 Stunden und mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Farbe der Mischung nicht tiefer als blaß-orange wurde.

20

Nach Beendigung der Bromzugabe wurde die Mischung auf Umgebungstemperatur gekühlt und Natriumbicarbonat (20 g) zugegeben.

Destillation und Fraktionierung der resultierenden Mischung ergab authentisches Äthyl-alpha-bromäthylcarbonat (84,2 g, 70 % Ausbeute) mit einem Kp. von 87 - 88 °C bei 53,3 mbar (40 mm Hg).

25

Arbeitsvorschrift 3:

Eine Mischung aus Lithiumbromid (43 g, 0,5 M), Äthyl-alpha-chloräthylcarbonat (15,3 g, 0,1 Mol); Wasser (100 ml), Dichlormethan (100 ml) und Cetyltrimethylammoniumbromid (1,5 g) wurde bei Umgebungstemperatur 24 Stunden lang gerührt. Die wässrige Schicht wurde entfernt und durch eine frische Lösung von Lithiumbromid (26 g, 0,3 M) in Wasser (40 ml), enthaltend Cetyltrimethylammoniumbromid (1 g) ersetzt. Nachdem weitere 24 Stunden lang gerührt worden war, während welcher Zeit die Temperatur auf 35 °C angehoben wurde, wurde die organische Schicht abgetrennt, getrocknet und vakuumdestilliert, was nach wiederholter Fraktionierung die neue Verbindung, Äthyl-alpha-bromäthylcarbonat (15,0 g, 76 % Ausbeute) ergab, die einen Kp. von 90 - 92 °C bei 46,7 mbar (35 mm Hg) Druck aufwies.

35

Gef.: C 30,7; H 4,8; Br 40,1 %

Ber.: C 30,5; H 4,6; Br 40,6 %

Das KMR-Spektrum zeigte Maxima wie folgt:

1,2 - 1,6 (3H, Triplett) -CH₂-CH₂

40

2,0 - 2,2 (3H, Dublett) -CH-CH₃

4,1 - 4,5 (2H, Quartett) -CH₂-CH₃

6,5 - 6,8 (1H, Quartett) -CH-CH₃

Arbeitsvorschrift 4:

Lithiumbromid (17,4 g, 0,2 M) wurde in Dimethylformamid (150 ml) gelöst und die Mischung auf Umgebungstemperatur gekühlt. Äthyl-alpha-chloräthylcarbonat (30,5 g, 0,2 Mol) wurde zugegeben und die Mischung bei Umgebungstemperatur 24 Stunden lang gerührt. Das ausgefällte Lithiumchlorid wurde abfiltriert und das Filtrat vakuumdestilliert, was nach sorgfältiger Fraktionierung Äthyl-alpha-bromäthylcarbonat in 76 % Ausbeute, bezogen auf zurückgewonnenes Äthyl-alpha-chloräthylcarbonat, ergab.

50

Unabhängige Synthese: Die Authentizität der voranstehenden neuen Verbindung Äthyl-alpha-bromäthylcarbonat wurde durch unabhängige Synthese nochmals wie folgt bestätigt:

Eine Mischung aus Diäthylcarbonat (35 g, 0,3 Mol) in Tetrachlorkohlenstoff (50 ml) und alpha-Azoisobutyronitril (AIBN) (0,1 g) wurde zum gelinden Rückfluß erhitzt und Dibromdimethylhydantoin (28,6 g, 0,1 Mol) in geringen aliquoten Mengen während einer Zeitdauer von 8 h zusammen mit weiteren Zugaben von AIBN (8 x 0,05 g) zugegeben, wobei darauf geachtet wurde, daß sich freies Brom sicher nicht in der Reaktionsmischung ansammelt. Am Ende der Umsetzung wurde die Mischung fraktionierter Destillation unter Vakuum unterzogen, was reines Äthyl-alpha-bromäthylcarbonat (32,3 g, 82 % Ausbeute) ergab, welches in jeder Hinsicht mit dem Produkt der Arbeitsvorschriften 3 und 4 identisch war.

60

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele noch näher erläutert:

Beispiel 1:

5 Benzylpenicillinäthoxycarbonyloxyäthylester.

Eine Mischung aus Kalium-Penicillin G (7,4 g, 20 mMol), Äthyl-alpha-bromäthylcarbonat (5,9 g, 30 mMol), Tetra-n-butylammoniumbromid (0,8 g, 2,5 mMol) und Aceton (80 ml) wurden gerührt und unter gelindem Rückfluß 4 h lang erhitzt. Überschüssiges Aceton wurde unter teilweisem Vakuum entfernt und der Rückstand mit eiskaltem Wasser und Methylisobutylketon trituriert. Eindampfen der getrockneten Methylisobutylketonphase unter Vakuum ergab ein halbkristallines Öl (6,0 g), aus dem sich nach Triturieren mit warmem Äthanol und darauffolgende Kühlung weiße Kristalle (2,5 g; Ausbeute: 35 %) des alpha-(Äthoxycarbonyloxy)-äthylesters von Penicillin G mit einer Reinheit von 98 - 99 %, festgestellt durch HPLC, absetzen.

15 Gef.: C 43,0 H 7,4 N 7,7 %
Ber.: C 43,4 H 7,4 N 8,0 %

Geht man analog vor, setzt jedoch zur Veresterung 30 mMol Äthyl-alpha-chloräthylcarbonat ein, erhält man lediglich 0,9 g der gewünschten Verbindung.

Beispiel 2:

Benzylpenicillinäthoxycarbonyloxyäthylester.

Kalium-Benzylpenicillinat (25,08 g, 66,7 mMol), Natriumbicarbonat (0,50 g, 6,0 mMol) und Tetrabutylammoniumbromid (2,15 g, 6,67 mMol) wurden gründlich in Methylenchlorid (41 ml) gerührt und auf 25 40 °C erwärmt. Als diese Temperatur erreicht worden war, wurde alpha-Bromdiäthylcarbonat (17,16 g, 86,7 mMol) zugegeben, und die Aufschlammung wurde 4,0 Stunden lang gerührt. Wasser (30 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Mineralsäure bis zu einem pH-Wert von annähernd 5. Die Mischung wurde etwa 4 Stunden lang gerührt, während welcher Zeit Natriumhydroxid (4 %) zugegeben wurde, um den pH-Wert zwischen 2,5 - 3,0 zu halten. Methylenchlorid (50 ml) wurde dann zugegeben, und die Mischung wurde einige Minuten 30 lang separieren lassen. Die organische Phase wurde mit Wasser (65 ml) gewaschen und danach unter reduziertem Druck eingedampft. Das so erhaltene ölige Produkt wurde in Methylenchlorid (100 ml) gelöst und wiederum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in Methylenchlorid bis zu einem Gesamtvolumen von 100 ml gelöst.

HPLC-Analyse der Methylenchloridlösung zeigte eine Ausbeute an 35 Benzylpenicillinäthoxycarbonyloxyäthylester von 96 - 97 %.

Beispiel 3:

Benzylpenicillinäthoxycarbonyloxyäthylester.

Kalium-Benzylpenicillinat (5,02 g, 13,3 mMol) und Kaliumbicarbonat (2,99 g, 38,3 mMol) in 40 Dimethylsulfoxid (13,5 ml) wurden in einem Eisbad sorgfältig gerührt. Alpha-Bromdiäthylcarbonat (3,70 g, 18,6 mMol) wurde während einer Zeitdauer von 30 - 40 min unter Verwendung einer Spritzenpumpe zugegeben. Es wurde weitergerührt, während die Reaktionsmischung im Eisbad gelassen wurde. HPLC-Analysen zeigten, daß eine Ausbeute von etwa 70 % an Benzylpenicillinäthoxycarbonyloxyäthylester innerhalb von 5 - 10 Minuten erhalten wurde.

Beispiel 4:

Benzylpenicillinäthoxycarbonyloxyäthylester.

Kalium-Benzylpenicillinat (47,03 g, 125 mMol), Natriumbicarbonat (0,94 g, 11 mMol) und Tetrabutylammoniumbromid (2,01 g, 6,25 mMol) wurden in Aceton (77 ml) sorgfältig gerührt und auf 40 °C 50 erwärmt. Als diese Temperatur erreicht worden war, wurde alpha-Bromdiäthylcarbonat (26,06 g, 131 mMol) zugegeben, und die Aufschlammung wurde 4,5 Stunden lang gerührt. Wasser (56 ml) wurde zugegeben, gefolgt von einer Mineralsäure bis zu einem pH-Wert von annähernd 5. Die Mischung wurde etwa 3 Stunden lang gerührt, während welcher Zeit Natriumhydroxid (4 %) zugegeben wurde, um den pH-Wert zwischen 4,5 - 4,8 zu halten. Butylacetat (100 ml) wurde dann zugegeben, und die Mischung wurde einige Minuten lang separieren 55 lassen. Die organische Phase wurde mit Wasser (80 ml) gewaschen und danach unter reduziertem Druck eingedampft. Das zurückbleibende ölige Produkt wurde in Methylenchlorid bis zu einem Gesamtvolumen von 250 ml gelöst. HPLC-Analyse der Methylenchloridlösung zeigte eine Ausbeute an Benzylpenicillinäthoxycarbonyloxyäthylester von 98 - 99 %.

5

PATENTANSPRÜCHE

10

1. Verfahren zur Herstellung des 1-Äthoxycarbonyloxyäthylesters von Benzylpenicillin, **dadurch gekennzeichnet**, daß Benzylpenicillin oder dessen Salz mit dem neuen alpha-Bromdiäthylcarbonat umgesetzt wird.

15

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart eines quaternären Ammoniumsalzes als Katalysator durchgeführt wird.

20

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Tetra-n-butylammoniumbromid als Katalysator eingesetzt wird.

25

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 und 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das quaternäre Ammoniumsalz in einer Menge von 1 % bis 25 %, vorzugsweise von 1 % bis 10 %, eines Äquivalentes des quaternären Ammoniumsalzes für jedes Äquivalent des Benzylpenicillins eingesetzt wird.