



AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 240 539 2

(22) 08.06.82

(44) 06.01.88

(71) VEB JENAPHARM, Jena, 6900, DD

(72) Klemm, Dieter, Dr. Dipl.-Chem.; Stopsack, Heinz, Dr. Dipl.-Chem.; Teubner, Herbert, Dr. Dipl.-Chem.; Thrum, Heinz, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Penicillinazoliden

(57) Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Azoliden von Penicillinen, die als gut handhabbare und reaktive Synthesezwischenprodukte die gezielte Synthese von neuen Penicillinen unter Abwandlung der Carboxylgruppe ermöglichen. Das Ziel der Erfindung besteht in einem Verfahren, das es gestattet, Penicillinazolide der Formel I in einfacher und allgemeingültiger Weise herzustellen. Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß carbonsaure Salze der Stammpenicilline in organischen Lösungsmitteln nach Überführen in die gemischten Anhydride mit Chlorkohlensäureestern mit Azolen zur Reaktion gebracht werden. Durch nachstehende Umsetzungen können die Penicillinazolide in entsprechende Ester, Amide, Halogenide und Anhydride der Penicilline überführt und zu den zugehörigen Aldehyden reduziert werden.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Penicillinazoliden der Formel I in der R^1 ein unsubstituierter oder substituierter Alkyl- oder Arylrest, R^2 ein Wasserstoffatom oder eine unsubstituierte gegebenenfalls geschützte oder eine derivatisierte Aminogruppe ist, R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome oder Alkylgruppen bedeuten und X sowohl als auch Y gleich oder verschieden sind und Stickstoff oder Kohlenstoff als Ringglieder des Fünfringes darstellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß Penicillinverbindungen der Formel II in der R^1 und R^2 wie in Formel I definiert sind und A ein salzbildendes Ion ist, in organischen Lösungsmitteln in die gemischten Anhydride mit Chlorkohlensäureestern überführt und mit Azolen der Formel III in der R^3 , R^4 , X und Y wie in Formel I definiert sind, zur Reaktion gebracht werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Penicillinverbindungen der Formel II umgesetzt werden, in der R^1 ein Phenylrest ist.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Azole der Formel III verwendet werden, in der R^3 und R^4 Wasserstoff, X Kohlenstoff und Y Stickstoff bzw. R^3 und R^4 Methylgruppen und X Stickstoff und Y Kohlenstoff bedeuten.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Azoliden von Penicillinen, heterocyclischen Amiden, deren Amid-Stickstoff Glied eines heteroaromatischen Fünfringes mit mindestens 2 Stickstoffatomen im Ring ist. Azolide eignen sich als besonders reaktionsfähige Säureamide vorzüglich zur Übertragung des Acylrestes in nucleophilen Transacylierungsreaktionen wobei Carbonsäureester, -amide, -chloride und -anhydride entstehen sowie zur Synthese von Aldehyden durch Reduktionsreaktionen. Verbunden mit sehr guter Handhabbarkeit sind die Azolide damit wertvolle reaktive Zwischenprodukte der Synthese zur Herstellung von verschiedenartigen Carbonsäurederivaten in effektiven und selektiven Reaktionen unter milden Bedingungen. Die erfindungsgemäßen Penicillinazolide ermöglichen so die gezielte Synthese von neuen Penicillinen unter Abwandlung der Carboxylgruppe.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Penicillinazolide sind bisher nicht bekannt. Die bisher bekannten und als Zwischenprodukte bei Synthesen auf dem Penicillingebiet verwendeten Penicillin-Carbonsäurederivate sind entweder nur unter Kühlung herstellbare und nicht lagerfähige Verbindungen oder im Falle stabiler Verbindungen zu wenig reaktiv, um die Synthese der aus Azoliden zugänglichen Syntheseprodukte zu ermöglichen oder aber sie erfordern bei ihrer Herstellung oder Umsetzung Reaktionsbedingungen, die zur teilweisen Zerstörung der Penicillinverbindungen führen.

In verschiedenen anderen Stoffklassen der organischen Chemie sind Azolide beschrieben und verwendet worden, insbesondere auf dem Gebiet der Peptidsynthese, wie z. B. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/2 (1974), Seiten 326–335 angegeben.

Ziel der Erfindungen

Das Ziel der vorliegenden Erfindung besteht in einem Verfahren, das es gestattet, Azolide verschiedenartiger Penicilline in einfacher und allgemeingültiger Weise herzustellen und damit neuartige Synthesezwischenprodukte der Penicilline zur Modifizierung der Carboxylgruppe zur Verfügung zu haben.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Penicillinazolide der Formel I in der R^1 ein unsubstituierter oder substituierter Alkyl- oder Arylrest, R^2 ein Wasserstoffatom oder eine unsubstituierte, gegebenenfalls derivatisierte Aminogruppe ist, R^3 und R^4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe bedeuten sowie X und Y ein Stickstoffatom oder ein Kohlenstoffatom als Ringglieder des Fünfringes darstellen, zu synthetisieren.

Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Penicillinverbindungen der Formel II in der R^1 und R^2 wie in Formel I definiert sind und A ein salzbildendes Ion ist, in organischen Lösungsmitteln in die gemischten Anhydride mit Chlorkohlensäureestern überführt und mit Azolen der Formel III in der R^3 , R^4 , X und Y wie in Formel I definiert sind, zur Reaktion gebracht werden.

Bedeutet R^2 in Formel II eine geschätzte Aminogruppe, so wird normalerweise nach dem erfindungsgemäßen Verfahren die Schutzgruppe der Aminogruppe abgespalten und man erhält das entsprechende Ampicillinazolid. Erfolgt diese Abspaltung der Schutzgruppe durch saure Hydrolyse, so erhält man ein Säureadditionssalz des gewünschten Ampicillinazolids. Als Schutzgruppe für den Rest R^2 geeignet sind der mit Benzaldehyd erhältliche Benzylidenrest und Enaminoreste verschiedener Art, wie sie z. B. in DOS 2656062 angegeben sind und die durch milde Hydrolyse in die Aminogruppe umgewandelt werden. Als A in Formel II geeignet sind Alkalimetall- und Erdalkalimetallionen, wie Natrium- und Kaliumionen. Beispiele für Azole, die im erfindungsgemäßen Verfahren besonders geeignet sind, sind Azole der Formel III, in der R^3 und R^4 Wasserstoffatome und dabei X ein Kohlenstoffatom und Y ein Stickstoffatom sind und R^3 und R^4 Alkylgruppen und dabei X ein Stickstoffatom und Y ein Kohlenstoffatom sind. Solche geeigneten Verbindungen der Formel III sind Imidazol und 3,5-Dimethylpyrazol, die zugleich sehr gut zugänglich sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei Temperaturen von -20°C bis -25°C durchgeführt und durch Erwärmen auf maximal $+20^\circ\text{C}$ zum Abschluß gebracht. Ein besonders geeignetes organisches Lösungsmittel, in dem sowohl die Bildung der gemischten Anhydride mit den Chlorkohlensäureestern als auch die Synthese der Azolide erfolgen kann, ist Tetrahydrofuran.

Nachfolgende Beispiele erläutern die Erfindung.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Benzylpenicillin-(3,5-dimethylpyrazolid)

5,34 g (15 mmol) Benzylpenicillin-Natrium werden in 45 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran suspendiert und bei -20°C bis -25°C unter Rühren tropfenweise mit 2,1 ml Triethylamin und anschließend mit 1,5 ml Chlorkohlensäureethylester versetzt. Es wird weitere 60 Minuten bei -20°C bis -25°C gerührt und danach werden 1,44 g (15 mmol) 3,5-Dimethylpyrazol in 15 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 240 Minuten bei 0°C und weitere 30 Minuten bei $+20^\circ\text{C}$ gerührt. Danach wird das gebildete Triethylaminhydrochlorid abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die Tetrahydrofuranlösung wird bei $+40^\circ\text{C}$ im Vakuum eingeeengt, das gewonnene Öl in Essigester aufgenommen und die Essigesterlösung dreimal mit Wasser gewaschen. Das Waschwasser wird dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten Essigesterlösungen werden durch Schütteln mit wasserfreiem Natriumsulfat und Aktivkohle getrocknet und von farbigen Verunreinigungen befreit. Nach Abdampfen des Essigesters im Vakuum bei $+40^\circ\text{C}$ resultiert ein hellgelbes Öl, das in Aceton gelöst, mit n-Hexan ausgefällt und mit n-Hexan gewaschen wird. Dieser Vorgang wird dreimal wiederholt und anschließend das Produkt bei $+40^\circ\text{C}$ im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhält Benzylpenicillin-(3,5-dimethylpyrazolid) als hellgelbes Festprodukt. Ausbeute 4,5 g, Fp. $+42^\circ\text{C}$.

R_F -Wert 0,7 (Dünnschichtchromatographie in Ameisensäure/Wasser/Methanol/Essigsäurebutylester = 5/10/30/5 auf Silufol-Fertigplatten, entwickelt mit Jod und nachfolgend mit 0,1 % wäßriger Methylorangefärbung). IR-Spektrum (KBr): 1792 cm^{-1} (β -Lactam), 1735 cm^{-1} (Pyrazolid).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$	ber.	C 61,14	H 5,86	N 11,63
(412,5)	gef.	C 60,20	H 5,87	N 11,77

Das Azolid ist löslich in Alkoholen, Aceton, Ether, DMF; es ist unlöslich in Wasser, wäßrigen Säuren und wäßrigen Basen.

Beispiel 2

Ampicillin-(3,5-dimethylpyrazolid)hydrochlorid

21,0 g (60 mmol) Ampicillin, wasserfrei und 13,0 g Magnesiumsulfat, wasserfrei werden in 210 ml Dichlormethan suspendiert. Unter Rühren werden bei Raumtemperatur 8,4 ml Triethylamin und anschließend 8,4 g (80 mmol) Benzaldehyd jeweils im Verlaufe von 10 bis 15 Minuten zugetropft. Es wird weitere 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von 5,0 g Molekularsieb 4A 12 Stunden bei $+5^\circ\text{C}$ aufbewahrt. Danach wird die Reaktionslösung filtriert und das Filtrat im Vakuum bei Raumtemperatur eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl wird fünfmal mit je 100 ml n-Hexan unter guter Durchmischung gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum bei Raumtemperatur resultiert N-Benzylidenampicillin-triethylammoniumsalz als gelbes Festprodukt.

Die Benzylidenverbindung wird in 135 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und bei -20°C bis -25°C unter Rühren tropfenweise mit 12,6 ml Triethylamin und anschließend mit 9,0 ml Chlorameisensäureethylester versetzt. Es wird weitere 60 Minuten bei -20°C bis -25°C gerührt und danach werden 4,32 g (45 mmol) 3,5-Dimethylpyrazol in 45 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung wird, wie im Beispiel 1 beschrieben, weiterbehandelt. Nach Abdampfen des Essigesters im Vakuum bei $+40^\circ\text{C}$ resultiert N-Benzyliden-ampicillin-(3,5-dimethylpyrazolid) als hellbraunes klebriges Festprodukt. Das Benzylidenazolid wird in 80 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 20 ml Wasser werden 16 ml 2 N wäßrige Salzsäure bei 0°C unter Rühren zugetropft. Die resultierende braune Lösung wird danach 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, im Vakuum ohne Erwärmen vom Aceton befreit und nach Zugabe von 160 ml Wasser dreimal mit je 500 ml Essigester extrahiert, bis sich die Essigesterphase nicht mehr gelb färbt. Anschließend wird der Essigesterextrakt drei- bis viermal mit Wasser gewaschen, bis dieser ebenfalls keine gelbe Farbe mehr annimmt. Nach Entfernen der Essigesterreste im Vakuum wird die wäßrige Lösung mit Natriumchlorid gesättigt und das sich abscheidende gelbe Öl mit dreimal 200 ml Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanolösung wird zweimal mit 15%iger wäßriger Natriumhydrochloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat unter Zusatz von Aktivkohle getrocknet. Nach Abdampfen des Dichlormethans im Vakuum bei $+40^\circ\text{C}$ erhält man Ampicillin-(3,5-dimethylpyrazolid)hydrochlorid als hellgelbes, kristallines Festprodukt, das in Ether aufgeschlämmt, durch Absaugen isoliert und nach Waschen mit Ether im Vakuum bei $+40^\circ\text{C}$ über Phosphorpentoxid getrocknet wird. Ausbeute 9,0 g (32 % bezogen auf Ampicillin) Fp. 157°C bis 162°C , R_F -Wert (DC): 0,7 IR-Spektrum (KBr): 1790 cm^{-1} (β -Lactam), 1735 cm^{-1} (Pyrazolid).

$C_{21}H_{26}ClN_5O_3S$	ber.	C 54,36	H 5,65	Cl 7,64
(464,6)	gef.	C 54,86	H 6,03	Cl 7,08

Das Ampicillin-Azolid ist löslich in Dichlormethan, Wasser, Aceton und unlöslich in Ether und n-Hexan.

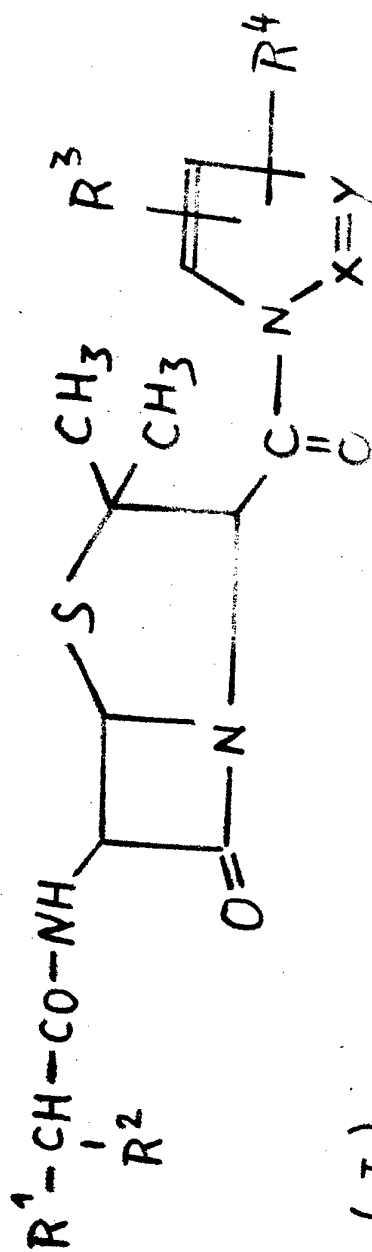
Beispiel 3

Benzylpenicillin-imidazolid

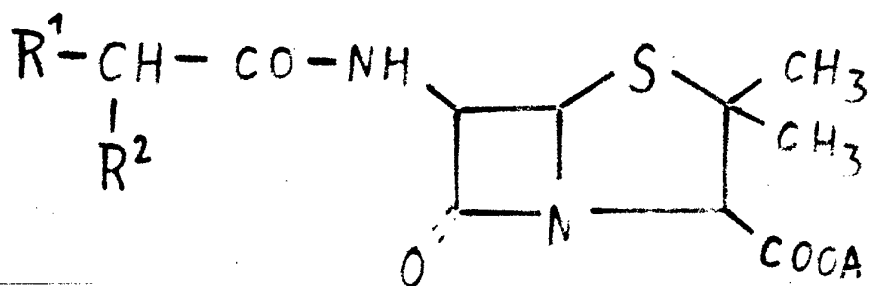
5,34 g (15 mmol) Benzylpenicillin-Natrium werden analog Beispiel 1 in 45 ml Tetrahydrofuran mit 4,2 ml Triethylamin, 3,0 ml Chlorameisensäureethylester und 1,23 g (18 mmol) Imidazol, gelöst in 15 ml Tetrahydrofuran, umgesetzt. Nach Aufarbeitung wie in Beispiel 1 wird ein gelbes Öl erhalten, das durch Zugabe von Ether verfestigt wird. Benzylpenicillin-imidazolid wird so als gelbes Festprodukt isoliert. Ausbeute 3,0 g, Fp. +32°C, R_f (DC) 0,7, IR-Spektrum (KBr): 1973 cm^{-1} (β -Lactam), 1755 cm^{-1} (Imidazolid).

$C_{19}H_{20}N_4O_3S$	ber.	C 59,36	H 5,25
(384,4)	gef.	C 58,24	H 6,25

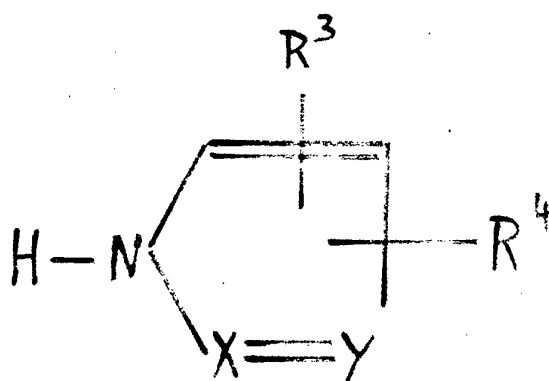
Das Imidazolid ist löslich in Alkoholen, Ether, Aceton, DMF und unlöslich in Wasser und wäßrigen Säuren und Basen.



(I)



(II)



(III)