



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 499/00
C 07 D 498/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT**SCHRIFT A5

⑪

645 902

⑳ Gesuchsnummer: 6081/83

⑥② Teilgesuch von: 1100/80

②② Anmeldungsdatum: 11.02.1980

③① Priorität(en): 13.02.1979 GB 7905020
19.06.1979 GB 7921341
09.08.1979 GB 7927761
14.11.1979 GB 7939473

②④ Patent erteilt: 31.10.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.10.1984

⑦③ Inhaber:
Leo Pharmaceutical Products Ltd. A/S (Lovens
Kemiske Fabrik Produktionsaktieselskab),
Ballerup (DK)

⑦② Erfinder:
Godtfredsen, Wagn Ole, Vaerlose (DK)
Von Daehne, Welf, Rungsted Kyst (DK)

⑦④ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ **Beta-Lactam-Zwischenverbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑤⑦ Verbindungen weisen die Formel auf,



worin X eine abspaltbare Gruppe darstellt, R₃ Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl oder Aralkyl ist und A für den Rest eines β-Lactamase-Inhibitors, der einen β-Lactamring und auch eine Carboxygruppe enthält, steht, wobei A über die Carboxygruppe gebunden ist.

Die neuen Verbindungen der Formel I werden erhalten, indem man eine Verbindung der Formel A-M, worin M ein Kation bedeutet, in einem Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel Y-CH-X, worin Y Brom, Jod,

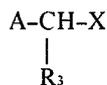


Alkylsulfonyloxy, Chlorsulfonyloxy oder Halogenalkylsulfonyloxy bedeutet, umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel I können zur Herstellung neuer Antibiotika verwendet werden mit erhöhter Wirkung gegen Bakterien, die β-Lactamase produzieren, verwendet werden.

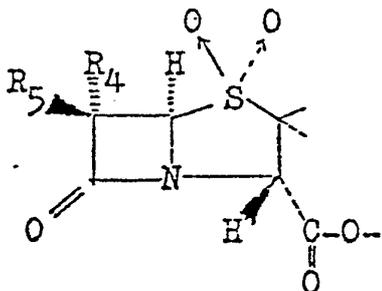
PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der Formel



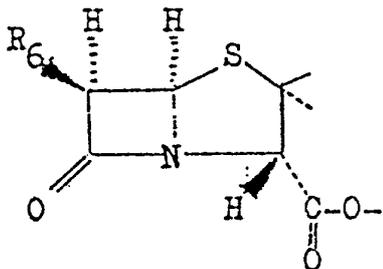
worin X eine abspaltbare Gruppe darstellt, R₃ Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl oder Aralkyl ist und A einen Rest darstellt, der aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

a) Ein Rest der allgemeinen Formel

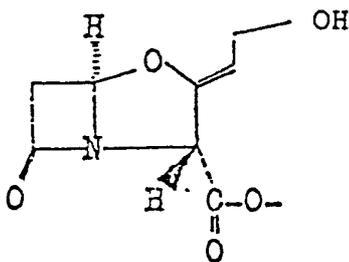


in der R₄ für Wasserstoff oder Halogen steht, R₅ Wasserstoff, eine Amino- oder Acylaminogruppe bedeutet, wobei mindestens einer der Substituenten R₄ und R₅ Wasserstoff ist,

b) ein Rest der allgemeinen Formel



in der R₆ für Halogen steht, und
c) ein Rest der allgemeinen Formel



2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin R₃ Wasserstoff oder Methyl bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin X Jod ist.

4. Chlor-, Brom- bzw. Jodmethylpenicillanat-1,1-dioxid nach Anspruch 1.

5. 1-Chlor- bzw. 1-Jodäthylpenicillanat-1,1-dioxid nach Anspruch 1.

6. Chlormethylclavulanat nach Anspruch 1.

7. Chlor- bzw. Jodmethyl-6β-brompenicillanat nach Anspruch 1.

8. Chlor- bzw. Jodmethyl-6β-jodpenicillanat nach Anspruch 1.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

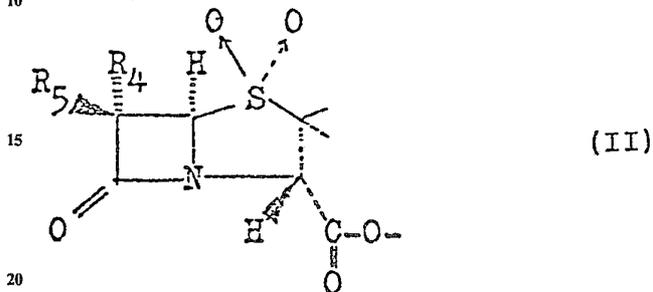
2



5 worin X eine abspaltbare Gruppe darstellt, R₃ Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl oder Aralkyl ist und A einen Rest darstellt, der aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

a) Ein Rest der allgemeinen Formel

10

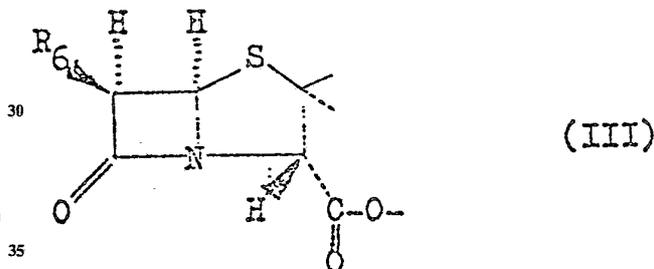


in der R₄ für Wasserstoff oder Halogen steht, R₅ Wasserstoff, eine Amino- oder Acylaminogruppe bedeutet, wobei mindestens einer der Substituenten R₄ und R₅ Wasserstoff ist,

25

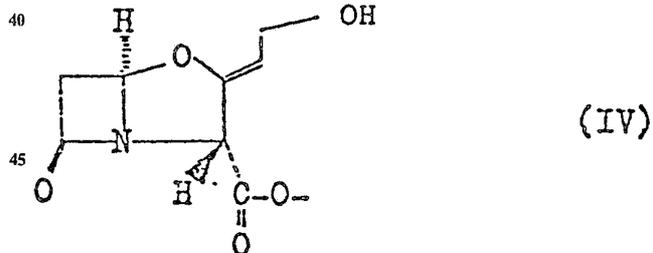
b) ein Rest der allgemeinen Formel

30



in der R₆ für Halogen steht, und
c) ein Rest der allgemeinen Formel

40



50 dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

A-M

55 worin A weiter oben definiert ist und M ein Kation bedeutet, in einem Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel

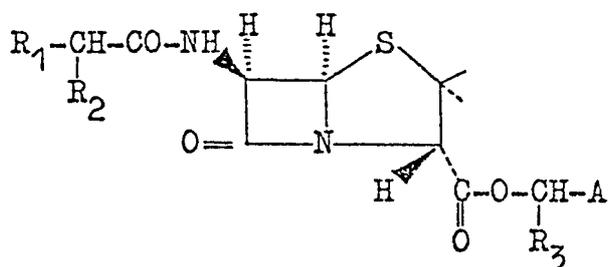


worin R₃ und X weiter oben definiert sind und Y Brom, Jod, Alkylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy, Chlorsulfonyloxy oder Halogenalkyloxysulfonyloxy bedeutet, wobei Y leichter als X abspaltbar ist, umgesetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man bei 0 bis 60°C umsetzt.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue β -Lactam-Zwischenverbindungen sowie auf ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Diese neuen Verbindungen zur Herstellung von neuen Antibiotika der Formel



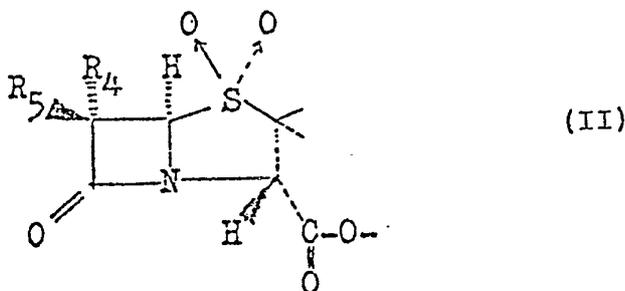
in der R_1 für eine Phenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 1,4-Cyclohexadienyl- oder 3-Thienylgruppe steht, R_2 eine primäre Amino- oder eine Carboxygruppe darstellt, R_3 ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppe bedeutet und A für den Rest eines β -Lactamase-Inhibitors, der einen β -Lactamring und auch eine Carboxygruppe enthält, steht, wobei A über die Carboxygruppe gebunden ist, verwendet werden.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen die folgende Formel auf



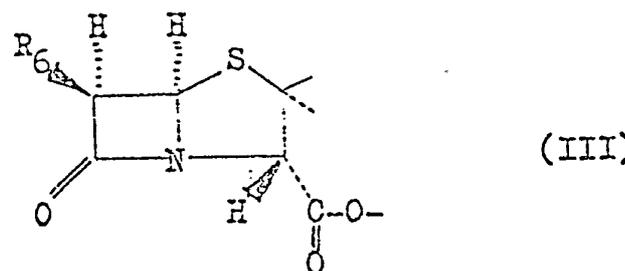
worin X eine abspaltbare Gruppe darstellt, R_3 Wasserstoff, Niederalkyl, Aryl oder Aralkyl ist und A einen Rest darstellt, der aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist:

a) Ein Rest der allgemeinen Formel

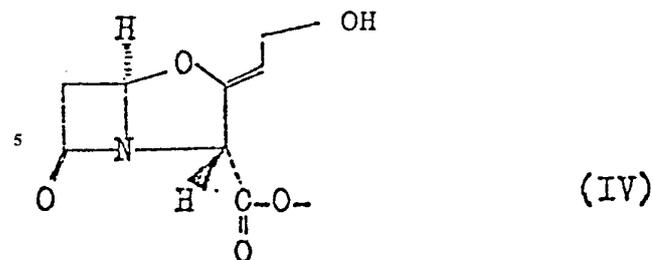


in der R_4 für Wasserstoff oder Halogen steht, R_5 Wasserstoff, eine Amino- oder Acylaminogruppe bedeutet, wobei mindestens einer der Substituenten R_4 und R_5 Wasserstoff ist,

b) ein Rest der allgemeinen Formel



in der R_6 für Halogen steht, und
c) ein Rest der allgemeinen Formel



Das Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

A-M

worin A weiter oben definiert ist und M ein Kation bedeutet, in einem Lösungsmittel mit einer Verbindung der Formel



worin R_3 und X weiter oben definiert sind und Y Brom, Jod, Alkylsulfonyloxy, Arylsulfonyloxy, Chlorsulfonyloxy oder Halogenalkyloxysulfonyloxy bedeutet, wobei Y leichter als X abspaltbar ist, umgesetzt.

Vorzugsweise setzt man bei einer Temperatur von 0 bis 60°C um.

M stellt insbesondere Na^+ , K^+ , ein Ammonium-, ein Tri- oder ein Tetraalkylammoniumion dar, wie z.B. das Tetrabutylammoniumion.

Als bevorzugte Lösungsmittel verwendet man Dimethylformamid, Ethylacetat, Dichlormethan, Aceton und Hexamethylphosphorsäuretriamid.

Die eingesetzten Ausgangsverbindungen der Formel V sind bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die meisten der verwendeten Verbindungen der Formel A-M oder die entsprechenden Säuren sind bekannt. Säuren und Salze, in welchen A einen Rest der Formel II bedeutet und R_3 für bestimmte Acylaminoreste steht, sind neue Verbindungen. Diese stellen Penicillindioxide dar, welche man nach bekannten Verfahren erhalten kann.

Die Verbindungen der Formel I können auf übliche Weise gereinigt und isoliert werden. In manchen Fällen liegen sie als diastereomere Mischung vor, die man, falls erwünscht, nach bekannten Verfahren trennen kann, z.B. durch Chromatographien.

Die Erfindung wird in den nachfolgenden Beispielen näher beschrieben. Die Präparate 1 und 2 beziehen sich auf die Herstellung neuer Ausgangsverbindungen, die in einigen Beispielen verwendet werden.

Präparat 1

6 α -Brompenicillansäure-1,1-dioxid:

Einer Lösung von 1,90 g (12 mmol) Kaliumpermanganat in 35 ml Wasser und 1,36 ml (24 mmol) Essigsäure wurde unter Rühren bei einer Temperatur von 0 bis 5°C tropfenweise eine eiskalte Lösung von 1,91 g (6 mmol) Kalium-6 α -brompenicillanat in 25 ml Wasser zugesetzt. Nach Beendigung des Zusatzes (etwa 15 min) wurde die Mischung noch 20 min lang bei dieser niedrigen Temperatur gerührt. Dann wurde das Kühlbad entfernt und die Mischung mit 1,52 g (8 mmol) festem Natriumpyrosulfit versetzt, um die über-

schüssige Oxidationsmittel zu reduzieren. Die ausgefallenen Manganoxide wurden abfiltriert und das Filtrat (etwa 60 ml) wurde mit 20 g festem Natriumchlorid und 50 ml Äthylacetat versetzt. Der pH-Wert der Mischung wurde durch Zusatz von 4 n Chlorwasserstoffsäure unter Rühren auf 1,5 eingestellt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase mit 25 ml Äthylacetat neuerlich extrahiert, die vereinigten organischen Auszüge wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der auf diese Weise erhaltene amorphe Rückstand wurde aus Äther-Diisopropyläther kristallisiert und lieferte dabei 6 α -Brompenicillansäure-1,1-dioxid mit Fp. 124–127°C.

Durch Zusatz von 1 m Kalium-2-äthylhexanoat in 3,6 ml Aceton zu einer Lösung von 0,94 g (3 mmol) 6 α -Brompenicillansäure-1,1-dioxid in 12 ml Aceton unter Rühren wurde ein kristallines Kaliumsalz dieser Verbindung erhalten.

Das NMR-Spektrum von Kalium-6 α -brompenicillanat-1,1-dioxid (CD₃OD) zeigte Signale bei δ =1,48 (s, 3H; 2-CH₃), 1,59 (s, 3H; 2-CH₃), 4,48 (s, 1H; 3-H), 5,10 (d, J=2Hz, 1H; 6-H) und 5,35 (d, J=2Hz, 1H; 5-H) ppm. Tetramethylsilan wurde als innerer Standard verwendet.

Präparat 2

6 α -Chlorpenicillansäure-1,1-dioxid:

Bei Verwendung von Kalium-6 α -chlorpenicillanat an Stelle von Kalium-6 α -brompenicillanat bei dem Verfahren gemäss Herstellung 1 wurde 6 α -Chlorpenicillansäure-1,1-dioxid aus Diisopropyläther in kristallisierter Form erhalten. Fp. 134–137°C.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ =1,50 (s, 3H; 2-CH₃), 1,64 (s, 3H; 2-CH₃), 4,46 (s, 1H; 3-H), 4,70 (d, J=1,5Hz, 1H; 6-H) und 5,18 (d, J=1,5Hz, 1H; 5-H) ppm. Tetramethylsilan (TMS) wurde als innerer Standard verwendet.

Ein kristallines Kaliumsalz dieser Verbindung wurde durch Zusatz einer äquimolaren Menge von 0,8 m Kalium-2-äthylhexanoat in Aceton zu einer Lösung von 6 α -Chlorpenicillansäure-1,1-dioxid in Aceton unter Rühren erhalten.

Beispiel 1

Chlormethylpenicillanat-1,1-dioxid:

Einer Lösung von 1,17 g (5 mmol) Penicillansäure-1,1-dioxid in 7,5 ml Dimethylformamid wurden 0,98 ml (7 mmol) Triäthylamin und 2,18 ml (30 mmol) Chlorjodmethan zugesetzt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 4 h lang gerührt. Nach Verdünnung mit 30 ml Äthylacetat wurde die Mischung dreimal mit jeweils 10 ml Wasser und hierauf mit 5 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei die gewünschte Verbindung in Form eines gelblichen Öls, das aus Äther-Petroläther kristallisierte, zurückblieb. Fp. 94–96°C.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ =1,47 (s, 3H; 2-CH₃), 1,66 (s, 3H; 2-CH₃), 3,53 (d, J=3Hz, 2H; 6 α -H und 6 β -H), 4,46 (s, 1H; 3-H), 4,68 (t, J=3Hz, 1H; 5-H) und 5,85 (ABq, J=6Hz, 2H; OCH₂Cl) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 2

1-Chloräthylpenicillanat-1,1-dioxid:

Bei Anwendung der in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrensweise, jedoch unter Verwendung von 1-Chlor-1-jodäthan statt Chlorjodmethan und Erhöhung der Reaktionszeit auf 16 h, wurde rohes 1-Chloräthylpenicillanat-1,1-dioxid in Form eines gelben Öls erhalten, das durch Trockensäulen-chromatographieren auf Silicagel (Äthylacetat-Petroläther, 7:3) gereinigt werden konnte.

Beispiel 3

Chlormethyl-6 α -brompenicillanat-1,1-dioxid:

Wenn bei dem Verfahren gemäss Beispiel 1 statt Penicillansäure-1,1-dioxid die Verbindung 6 α -Brompenicillansäure-1,1-dioxid benutzt wurde, wurde Chlormethyl-6 α -brompenicillanat-1,1-dioxid in Form eines gelblichen Öls erhalten.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ =1,48 (s, 3H; 2-CH₃), 1,64 (s, 3H; 2-CH₃), 4,46 (s, 1H; 3-H), 4,71 (d, J=1,5 Hz, 1H; 6-H), 5,17 (d, J=1,5 Hz, 1H; 5-H) und 5,80 (ABq, J=6 Hz, 2H; OCH₂Cl) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 4

Chlormethyl-6 β -brompenicillanat:

Es wurde Kalium-6 β -brompenicillanat statt Penicillansäure-1,1-dioxid und Triäthylamin bei dem Verfahren von Beispiel 1 verwendet und dabei Chlormethyl-6 β -brompenicillanat als viskoses Öl gewonnen.

Beispiel 5

Chlormethylclavulanat:

Beim Nacharbeiten des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens unter Ersatz von Penicillansäure-1,1-dioxid und Triäthylamin durch Natriumclavulanat wurde Chlormethylclavulanat erhalten.

Beispiel 6

Chlormethylpenicillanat-1,1-dioxid:

Einer Suspension von 1,08 g Kaliumpenicillanat-1,1-dioxid in 12 ml Dimethylformamid wurden 1,6 g Bis-chlormethylsulfat zugesetzt, und die Mischung wurde 45 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit 50 ml Äthylacetat wurde sie mit Wasser und anschliessend mit wässriger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Dabei wurde als Rückstand ein Öl erhalten, das durch Chromatographieren auf Silicagel gereinigt wurde und dabei die gewünschte Verbindung, die sich mit der in Beispiel 1 beschriebenen Verbindung als identisch erwies, ergab.

Beispiel 7

Chlormethyl-6 α -chlorpenicillanat-1,1-dioxid:

Wenn bei dem Verfahren von Beispiel 1 6 α -Chlorpenicillansäure-1,1-dioxid statt Penicillansäure-1,1-dioxid verwendet wurde, wurde Chlormethyl-6 α -chlorpenicillanat-1,1-dioxid als viskoses Öl erhalten.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ =1,48 (s, 3H; 2-CH₃), 1,64 (s, 3H; 2-CH₃), 4,47 (s, 1H; 3-H), 4,68 (d, J=1,5Hz, 1H; 6-H), 5,17 (d, J=1,5Hz, 1H; 5-H) und 5,81 (ABq, J=6 Hz, 2H; OCH₂Cl) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 8

Jodmethylpenicillanat-1,1-dioxid:

Zu einer Lösung von 5,6 g (20 mmol) Chlormethylpenicillanat-1,1-dioxid in 45 ml Aceton wurden 9 g Natriumjodid zugesetzt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 16 h gerührt, 1,15 g ausgefallenes Natriumchlorid wurde abfiltriert, das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der auf diese Weise erhaltene Rückstand mit Äthylacetat-Äther (1:1) behandelt. 6 g unlösliches Natriumjodid wurden abfiltriert, und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingedampft.

Das als Rückstand verbleibende Öl wurde durch Säulen-chromatographieren auf Silicagel (Äthylacetat-n-Hexan, 4:6) gereinigt und ergab dabei die Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen aus Äther. Fp. 101–102°C.

Beispiel 9

Chlormethyl-penicillan-1,1-dioxid:

Eine Mischung von 2,7 g (10 mmol) Kalium-1,1-dioxopenicillan-1,1-dioxid, 6,0 g (60 mmol) Kaliumhydrogencarbonat und 0,34 g (1 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 10 ml Wasser und 15 ml Dichlormethan wurde mit 1,5 ml Chlormethylchlorsulfat versetzt. Die Mischung wurde 1 h lang bei 30°C gerührt und dann filtriert, worauf die organische Schicht abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach Verdünnen mit 25 ml Propanol-2 wurde die Lösung im Vakuum auf ein Volumen von etwa 10 ml eingengt und 1 h lang bei einer Temperatur von 5°C stehengelassen. Dann wurden die gebildeten Kristalle abfiltriert, mit kaltem Propanol-2 gewaschen und im Vakuum getrocknet, wobei die Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen mit Fp. 94–96°C erhalten wurde.

Beispiel 10

1-Chloräthyl-penicillan-1,1-dioxid:

Einer Mischung von 40,7 g (0,15 mol) Kalium-1,1-dioxopenicillan-1,1-dioxid, 25,5 g (0,15 mol) Silbernitrat und 7,5 g Silberoxid in 750 ml Acetonitril wurden 42 ml 1-Chlor-1-jodäthan zugesetzt. Nach Rühren über einen Zeitraum von 48 h bei Raumtemperatur wurden die Silbersalze abfiltriert, und das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Äthylacetat gelöst und die Lösung mit gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, filtriert, getrocknet und im Vakuum eingengt. Chromatographieren des Rückstandes auf Silicagel (Hexan-Äthylacetat, 3:2) ergab die Titelverbindung in Form einer kristallinen Mischung der beiden Diastereomeren mit Fp. 130–132°C.

Beispiel 11

1-Jodäthyl-penicillan-1,1-dioxid:

Eine Lösung von 30 g (etwa 0,1 mol) 1-Chloräthyl-1,1-dioxopenicillan-1,1-dioxid in 100 ml Aceton wurde mit 30 g (0,2 mol) Natriumjodid versetzt und die Mischung bei der Temperatur der Umgebung 3 Tage lang gerührt. Dann wurde eine wässrige Lösung von Natriumthiosulfat zugesetzt und das Aceton im Vakuum entfernt. Das abgeschiedene Öl wurde in Äthylacetat gelöst und die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das als Rückstand verbleibende Öl wurde auf Silicagel chromatographiert (Hexan-Äthylacetat, 3:1) und ergab eine kristalline Mischung (Fp. 134–136°C) der diastereomeren 1-Jodäthyl- und 1-Chloräthylester, die gemäss den Ergebnissen einer mikroanalytischen Jodbestimmung 40% der Jodverbindung enthielt.

Beispiel 12

Chlormethyl-6β-brompenicillan:

Einer Lösung von 0,96 g (3 mmol) Kalium-6β-brompenicillan und 1,80 g (18 mmol) Kaliumbicarbonat in 9 ml Wasser und 9 ml Äthylacetat wurden 0,10 g (0,3 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat und anschliessend 0,45 ml (4,5 mmol) Chlormethylchlorsulfat zugesetzt, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1,5 h lang gerührt. Dann wurde die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase neuerlich mit 9 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Auszüge wurden zweimal mit je 5 ml Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 5 ml eingengt. Das erhaltene Konzentrat wurde einer Trockensäulenchromatographie auf Silicagel (Petroläther-Äthylacetat, 9:1) unterworfen und ergab reines Chlormethyl-6β-brompenicillan in Form eines fast farblosen Öls.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,54 (s, 3H; 2-CH₃), 1,70 (s, 3H; 2-CH₃), 4,54 (s, 1H; 3-H), 5,35 und

5,59 (2d, J=4Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 5,77 (ABq, J=5Hz, 2H; OCH₂Cl) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 13

Jodmethyl-6β-brompenicillan:

Eine Lösung von 0,82 g (2,5 mmol) Chlormethyl-6β-brompenicillan in 5 ml Aceton wurde mit 0,75 g (5,0 mmol) festem Natriumjodid versetzt, und nach Schutz gegen Licht einwirkung wurde die Mischung 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Ausgefallenes Natriumchlorid wurde abfiltriert und zweimal mit je 1 ml Aceton gewaschen, und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wobei ein öliger Rückstand erhalten wurde, der in 20 ml Äthylacetat wieder gelöst wurde. Die erhaltene Lösung wurde mit je 10 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Einengen unter vermindertem Druck auf ein Volumen von etwa 5 ml einer Säulenchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Petroläther-Äthylacetat (9:1) als Elutionsmittel unterworfen. Fraktionen, welche, wie durch Dünnschichtchromatographie festgestellt wurde, die reine Titelverbindung enthielten, wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Dabei wurde 6β-Brompenicillan in Form eines schwach gelblichen Öls erhalten.

Das NMR-Spektrum zeigte Signale bei δ=1,55 (s, 3H; 2-CH₃), 1,69 (s, 3H; 2-CH₃), 4,50 (s, 1H; 3-H), 5,34 und 5,57 (2d, J=4Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 5,97 (ABq, J=5Hz, 2H; OCH₂J) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 14

Chlormethyl-1,1-dioxo-6β-(2,6-dimethoxybenzamido)-penicillan:

1,8 ml (18 mmol) Chlormethylchlorsulfat wurden im Verlauf von 20 min bei Raumtemperatur einer Mischung von 6,2 g (15 mmol) 1,1-Dioxo-6β-(2,6-dimethoxybenzamido)-penicillansäure (Methicillinsulfon), 8,7 g (87 mmol) Kaliumhydrogencarbonat und 0,51 g (1,5 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 15 ml Wasser und 15 ml Dichlormethan zugesetzt.

Nach Rühren über weitere 15 min wurde die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingedampft und ergab ein Öl, das aus 96%igem Äthanol kristallisierte und dabei farblose Kristalle mit Fp. 142–143°C (Zers.) lieferte. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Aceton-Wasser wurde eine analytisch reine Probe mit Fp. 154–155°C (Zers.) erhalten. [α]_D²⁰: +195°C (c=1, CHCl₃).

Beispiel 15

Jodmethyl-1,1-dioxo-6β-(2,6-dimethoxybenzamido)-penicillan:

3 g (20 mmol) Natriumjodid wurden einer Lösung von 2,31 g (5 mmol) Chlormethyl-1,1-dioxo-6β-(2,6-dimethoxybenzamido)-penicillan in 10 ml Aceton zugesetzt, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zusatz von Wasser wurde die Titelverbindung in kristalliner Form ausgefällt, und die Kristalle wurden abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Fp. 153–156°C (Zers.).

Das Produkt wurde in einer Mischung von Aceton und 96%igem Äthanol gelöst, das Aceton im Vakuum entfernt und die gewünschte Verbindung kristallisiert. Durch Wiederholung dieser Vorgangsweise konnte der Fp. auf 169–170°C (Zers.) erhöht werden. [α]_D²⁰: +197° (c=1, CHCl₃).

Beispiel 16

Chlormethyl-1,1-dioxo-6α-chlorpenicillan:

Bei Verwendung von Kalium-1,1-dioxo-6α-chlorpenicillan an Stelle von Kalium-6β-brompenicillan bei dem Verfahren gemäss Beispiel 12 wurde die Titelverbindung in Form

von farblosen Kristallen aus Äther-Diisopropyläther erhalten.

Fp. 111–113°C. $[\alpha]_D^{20}$: +210° (c=0,5, CHCl₃).

Beispiel 17

Jodmethyl-1,1-dioxo-6α-chlorpenicillanat:

Wenn Chlormethyl-1,1-dioxo-6α-chlorpenicillanat statt Chlormethyl-6β-brompenicillanat bei dem Verfahren gemäss Beispiel 13 verwendet wurde, wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Schaums gewonnen.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,49 (s, 3H; 2-CH₃), 1,62 (s, 3H; 2-CH₃), 4,41 (s, 1H; 3-H), 4,66 und 5,16 (2d, J=1,5 Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 6,01 (ABq, J=5 Hz, 2H; OCH₂J) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 18

Chlormethyl-1,1-dioxo-6α-brompenicillanat:

Es wurde Kalium-1,1-dioxo-6α-brompenicillanat statt Kalium-6β-brompenicillanat bei dem Verfahren von Beispiel 12 benutzt und dabei die Titelverbindung in Form von farblosen Kristallen aus Äther-Diisopropyläther erhalten. Fp. 92–93°C. $[\alpha]_D^{20}$: +185° (c=0,5, CHCl₃).

Beispiel 19

Jodmethyl-1,1-dioxo-6α-brompenicillanat:

Bei Anwendung des in Beispiel 13 beschriebenen Verfahrens unter Verwendung von Chlormethyl-1,1-dioxo-6α-brompenicillanat statt Chlormethyl-6β-brompenicillanat wurde die Titelverbindung in Form eines farblosen Schaumes gewonnen, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,49 (s, 3H; 2-CH₃), 1,63 (s, 3H; 2-CH₃), 4,41 (s, 1H; 3-H), 4,70 und 5,16 (2d, J=1,5 Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 6,01 (ABq, J=5 Hz, 2H; OCH₂J) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 20

Chlormethyl-6β-jodpenicillanat:

Bei Verwendung von Kalium-6β-jodpenicillanat an Stelle von Kalium-6β-brompenicillanat bei dem Verfahren von Beispiel 12 wurde die Titelverbindung in Form eines schwach gelblichen Öls erhalten.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,52 (s, 3H; 2-CH₃), 1,71 (s, 3H; 2-CH₃), 4,55 (s, 1H; 3-H), 5,40 und 5,63 (2d, J=3,5 Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 5,78 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂Cl) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 21

Jodmethyl-6β-jodpenicillanat:

Wenn Chlormethyl-6β-jodpenicillanat statt Chlormethyl-6β-brompenicillanat bei dem Verfahren gemäss Beispiel 13 benutzt wurde, wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl gewonnen.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,53 (s, 3H; 2-CH₃), 1,70 (s, 3H; 2-CH₃), 4,53 (s, 1H; 3-H), 5,39 und 5,61 (2d, J=3,5 Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 6,00 (ABq, J=5,5 Hz, 2H; OCH₂J) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 22

Chlormethyl-6β-chlorpenicillanat:

Es wurde Kalium-6β-chlorpenicillanat statt Kalium-6β-

brompenicillanat bei dem Verfahren von Beispiel 12 benutzt und dabei die Titelverbindung in Form eines farblosen Öls erhalten.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,53 (s, 3H; 2-CH₃), 1,69 (s, 3H; 2-CH₃), 4,54 (s, 1H; 3-H), 5,24 und 5,62 (2d, J=4 Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 5,80 (ABq, J=5 Hz, 2H; OCH₂Cl) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 23

Jodmethyl-6β-chlorpenicillanat:

Bei Anwendung des in Beispiel 13 dargelegten Verfahrens unter Verwendung von Chlormethyl-6β-chlorpenicillanat statt Chlormethyl-6β-brompenicillanat konnte die Titelverbindung in Form eines schwach gelblichen Öls gewonnen werden.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,52 (s, 3H; 2-CH₃), 1,69 (s, 3H; 2-CH₃), 4,52 (s, 1H; 3-H), 5,22 und 5,58 (2d, J=4 Hz, 2H; 5-H und 6-H) und 5,99 (ABq, J=5 Hz, 2H; OCH₂J) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

Beispiel 24

Chlormethyl-6β-brompenicillanat:

A. Chlormethyl-6,6-dibrompenicillanat:
Bei Verwendung von Kalium-6,6-dibrompenicillanat statt Kalium-6β-brompenicillanat bei dem in Beispiel 12 angeführten Verfahren wurde die Titelverbindung als schwach gelbliches Öl, das aus Äther-Diisopropyläther kristallisierte, erhalten. Fp. 105–107°C. $[\alpha]_D^{20}$: +206° (c=0,5, CHCl₃).

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,54 (s, 3H; 2-CH₃), 1,66 (s, 3H; 2-CH₃), 4,60 (s, 1H; 3-H), 5,80 (ABq, J=5 Hz, 2H; OCH₂Cl) und 5,83 (s, 1H; 5-H) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.

B. Chlormethyl-6β-brompenicillanat:

Einer Lösung von 1,63 g (4 mmol) Chlormethyl-6,6-dibrompenicillanat in 40 ml trockenem Benzol wurde in einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C unter Rühren 1,16 g (4 mmol) Tri-n-butylzinnhydrid zugesetzt. Nach Rühren bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 18 h wurde die Mischung im Vakuum eingedampft. Das als Rückstand verbleibende Öl wurde durch Trockensäulenchromatographieren auf Silicagel (Petroläther-Äthylacetat, 85:15) gereinigt und ergab reines Chlormethyl-6β-brompenicillanat als schwach gelbliches Öl.

Das NMR-Spektrum der Verbindung war identisch mit dem der in Beispiel 12 beschriebenen Verbindung.

Beispiel 25

Brommethylpenicillanat-1,1-dioxid:

Eine Lösung von 1,0 g Natriumbromid in 10 ml N,N-Dimethylformamid wurde mit 0,28 g (1 mmol) Chlormethyl-1,1-dioxopenicillanat versetzt und die Mischung bei Raumtemperatur 20 h lang gerührt. Nach Verdünnen mit 50 ml Äthylacetat wurde die Mischung viermal mit je 10 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographieren auf Silicagel gereinigt und ergab die gewünschte Verbindung in Form eines gelblichen Öls.

Das NMR-Spektrum (CDCl₃) zeigte Signale bei δ=1,49 (s, 3H; 2-CH₃), 1,64 (s, 3H; 2-CH₃), 3,52 (m, 2H; 6-H, 4,47 (s, 1H; 3-H), 4,75 (m, 1H; 5-H) und 5,98 (ABq, J=4,5 Hz, 2H; OCH₂Br) ppm. TMS wurde als innerer Standard verwendet.