

STEREOSPEZIFISCHE, EINSTUFIGE HYDROXYLIERUNG AN C-6 VON
 PENICILLINEN UND C-7 VON CEPHALOSPORINEN

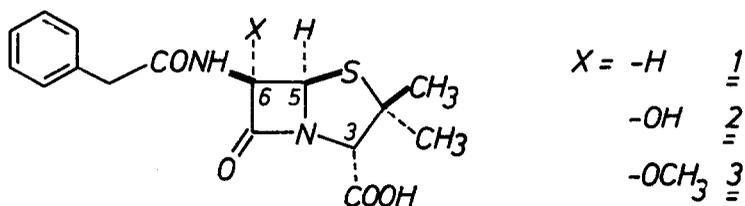
Günter Kinast und Wilfried Schröck*

Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma der BAYER AG
 Aprather Weg, D-5600 Wuppertal 1

Abstract: 6- α -Hydroxy-6- β -acylureidobenzylpenicillins and 7- α -Hydroxy-7- β -acylureidobenzylcephalosporins are prepared by direct hydroxylation of the unsubstituted parent compounds.

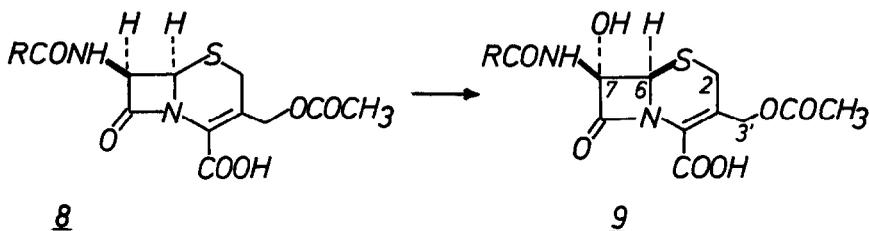
Die Einführung des Methoxysubstituenten in die 6- α -Position von Penicillinen 4 bzw. die 7- α -Position von Cephalosporinen 8 führt zu Produkten, die weitgehend resistent gegen β -Lactamasen aus Bakterien, jedoch schwächer antibakteriell wirksam sind als die unsubstituierten Vergleichspräparate^{1,6}. Da größere Substituenten in dieser Stellung zu weiterem Wirkungsverlust führen^{2,3}, könnte die gegenüber Methoxy kleinere Hydroxygruppe möglicherweise vorteilhaft sein.

6- α -Hydroxypenicillin G 2 wurde bereits als einziges derartiges β -Lactamantibiotikum in dreistufiger Synthese aus Penicillin G 1 hergestellt⁴ und als gegenüber dem 6- α -Methoxy-Penicillin G 3 schwächer wirksam beschrieben. Da es inzwischen jedoch Penicilline gibt, die im antibakteriellen Wirkungsspektrum Penicillin G weit übertreffen⁵, schienen deren 6-Hydroxyderivate interessant. 7-Hydroxycephalosporine sind noch völlig unbekannt.



Kürzlich wurde über die stereospezifische Einführung von Alkoxygruppen in Penicilline und Cephalosporine unter Verwendung der ungeschützten Säuren berichtet, die die Herstellung derartiger Produkte stark vereinfacht⁶. Bei der Übertragung der Bedingungen (THF/Alkohol/Lithiumalkoholat/*t*-Butylhypochlorit/ -50°C) dieser Alkoxylierung auf die Hydroxylierung (THF-H₂O/LiOH/*t*-BuOCl) waren wir gezwungen, bei wesentlich höheren Temperaturen wenig unter 0°C zu arbeiten. Je nach Menge der eingesetzten Base kam es zu mehr oder weniger starker Zersetzung des Ausgangsproduktes; hydroxylierte Penicilline oder Cephalosporine wurde dabei nicht aufgefunden. Ebenfalls wurde LiH/Trimethylsilanol/*t*-BuOCl als Hydroxylierungsmittel ohne Erfolg eingesetzt.

In gleicher Weise ließ sich das Cephalosporin 8b in das Hydroxycephalosporin 9b überführen.



Der Angriff von Nukleophilen auf Iminoverbindungen des Typs 5 erfolgt stets von der α -Seite des Moleküls^{3,7}. In den NMR-Spektren treten nur geringe Verschiebungen gegenüber den Edukten auf (Tabelle 1); nur die geminalen Dimethylsignale der Hydroxypenicilline sind wie bei den entsprechenden 6- α -CH₃O-Produkten stärker nach höherem Feld verschoben. Die chemische Verschiebung für H₆ in 9b stimmt mit der für 7- α -Methoxycephalosporine publizierte Lage überein und liegt nicht im Bereich der 7- β -Methoxycephalosporine⁸. Auch die für 6-Epi-Penicilline berichtete Verschiebung von H₃ zu tiefem Feld² wird nicht beobachtet (Tabelle 1). Daraus und aus der beobachteten antibakteriellen Wirkung der Produkte (α -Acylamino-penicillansäure- und -cephalosporansäure-derivate sind unwirksam²) wird auf die α -Konfiguration der OH-Gruppe an C₆ bzw. C₇ geschlossen.

Tabelle 1 Ausbeuten und ¹H-NMR-Vergleich (δ -Skala)

Produkt	Ausb. (%)		Chemische Verschiebung [ppm]								
	X	XX	α -CH	H ₆ ○	H ₅ ○	H ₇ ⊕	H ₆ ⊕	H ₂ ⊕	H' ₃ ⊕	H ₃ ○	
4a			5.8	5.5(d)	5.3(d)					4.0	1.55+1.4
6a	17	10	5.6	-	5.3(s)					3.8	1.24+0.86
10a ⁺			5.6	-	5.5(s)					4.1	1.3 +0.9
4b			5.5	5.5(d)	5.4(d)					4.3	1.5 +1.4
6b	16	7	5.5	-	5.4(s)					4.2	1.1 +0.85
10b ⁺			5.6	-	5.5(s)					4.1	1.3 +0.9
8b			5.6			5.7(d)	4.95(d)	3.5+3.3	5.0+4.7		
9b	24	10	5.7			-	4.8(s)	3.3+2.9	4.8+4.7		
11b ⁺⁺			5.9			-	5.2(s)	3.6+3.2	5.1+4.8		

X	Rohausbeute bezogen auf Anteil im Rohprodukt	○	Penicillin
XX	Reinausbeute nach Chromatographie	⊕	Cephalosporin
⁺	6- α -Methoxypenicillin	⁺⁺	7- α -Methoxycephalosporin

Trotz ihrer Halbaminalstruktur sind die Hydroxylierungsprodukte gegen Hydrolyse recht stabil. Mit 6b wurden in Wasser/Aceton 1:1 bei 50°C im pH-Bereich von 3.0 bis 6.1 Halbwertszeiten von über zwei Std. gefunden. Bei pH 8.5 (50°C) wird das Produkt mit einer Halbwertszeit von 30 Min. hydrolysiert.

Im Gegensatz zu den Methoxyderivaten sind die hier hergestellten Hydroxyverbindungen nicht β -Lactamase-stabiler als ihre Edukte; wie die Methoxyverbindungen sind sie bei normal sensiblen Keimen weniger wirksam.

Literatur

1. R. Nagarajan, L.D. Boeck, M. Gorman, R.L. Hamill, C.E. Higgins, M.M. Hoehn, W.M. Stark, J.G. Whitney, *J.Am.Chem.Soc.* 93, 2308 (1971); R. Ratcliffe, B.G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2907; G. Albers-Schönberg, B.H. Arison, J.L. Smith, *ibid.* 1972, 2911; T.W. Miller, R.T. Gregelmann, R.G. Weston, J. Putter, F.J. Wolf, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1972, 132.
2. R.A. Firestone, N. Schelechow, D. Johnston, B.G. Christensen, *Tetrahedron Lett.* 1972, 375.
3. G.H. Rasmussen, G.F. Reynolds, G.E. Arth, *Tetrahedron Lett.* 1973, 145; H. Yanagisawa, M. Fukushima, A. Ando, H. Nakao, *ibid.* 1976, 259.
4. R.A. Firestone, B.G. Christensen, *J.Org.Chem.* 38, 1436 (1973).
5. C. Simon, W. Stille, *Antibiotika-Therapie*, F.K. Schattauer Verlag 1979, S. 38, 39, 49; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 29 (II), Nr. 12a (1979), 1915-2031; H.-B. König, K.G. Metzger, R.-P. Mürmann, H.A. Offe, P. Schacht, W. Schröck, *Infection (Munich)*, 1977, 5, 170.
6. P. Feyen, W. Schröck, *Angew.Chem.* 93, 814 (1981).
7. E.H. Böhme, H.E. Applegate, B. Toeplitz, J.E. Dolfini, J.Z. Gougoutas, *J.Am.Soc.* 1971, 4324 (93); W.A. Spitzer, T. Goodson, R.J. Smithey, J.G. Wright, *J.Chem.Soc., Chem.Commun.* 1972, 1138; H. Yanagisawa, M. Fukushima, A. Ando, H. Nakao, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2705; H. Yanagisawa, H. Nakao, *ibid.* 1976, 1815.
8. G.A. Koppel, R.E. Koehler, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1943.

(Received in Germany 15 September 1982)