

Tabelle I

Nr.	BI-S-		Fp:	% C % H		% C % H	
				ber.		gef.	
1	-H	(I)	312	55,97	4,03	56,30	4,14
2	-CH ₃	-methyl (II)	203	58,51	4,91	58,67	5,38
3	-C ₂ H ₅	-äthyl	176	60,64	5,66	60,45	5,21
4	-C ₄ H ₉	-butyl	135	64,03	6,84	64,54	6,66
5	i-C ₄ H ₉	-i-butyl	166	64,03	6,84	63,82	6,99
6	i-C ₅ H ₁₁	-i-amyl	126	65,43	7,32	65,67	6,94
7	-C ₆ H ₇	-crotyl	134	64,67	5,92	64,92	6,30
8	-CH ₂ -C ₆ H ₄ -Cl	-p-Cl-Benzyl	185	61,20	4,04	61,43	4,12
9	-CH ₂ CH ₂ OH	-β-Oxyäthyl (HCl)	158	55,65	5,19	55,76	5,38
10	-CH ₂ COOH	-essigsäure	191	51,91	3,87	51,83	3,73
11	-CH ₂ COOC ₂ H ₅	-äthylester	97	55,91	5,12	55,68	5,23
12	-CH ₂ CH ₂ COOH	-β-propionsäure	206	54,04	4,54	54,63	4,78
13	-CH(CH ₃)COOH	-α-propionsäure	182	54,04	4,54	54,13	4,68

Für die Ausführung der Mikroelementaranalysen danken wir Fr. F. Knobloch.

Literatur:

- (1) G. B. L. Smith und E. Azelmi, J. Amer. chem. Soc. 57, 2730 (1935).
- (2) J. G. Everett, J. chem. Soc. (London) 1931, 3032—43; E. Hoggarth, J. chem. Soc. (London) 1949, 3311—15; Q. F. Soper, C. W. Wilehead u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. 70, 2849 bis 2855; H. W. Stephan und F. Wilson, J. chem. Soc. (London) 1926, 2531—38; F. R. Rebstock, C. D. Ball, C. L. Hammer und H. M. Sell, J. Amer. chem. Soc. 78, 5831—32 (1956).
- (3) M. J. Schubert, J. Amer. chem. Soc. 69, 712 (1947).
- (4) A. van Allan und B. D. Deacon, Organic Syntheses 30, 56; John Wiley & Sons Inc. N. Y. (1950).
- (5) M. A. Phillips, J. chem. Soc. (London) 1928, 2393.
- (6) J. G. Everett, J. chem. Soc. (London) 1931, 3032—43.

Anschrift: Dr. W. Knobloch, Inst. f. Medizin und Biologie der Deutsch. Akademie der Wissenschaften, Abt. Pharmakologie, Berlin NW 7, Klara-Zetkin-Str. 94.

1651. Horst Baganz und Helga Milster

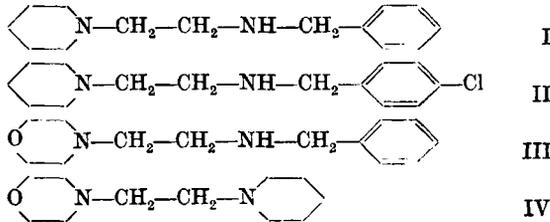
Über neue Penicillinsalze

Aus dem Organisch-Chemischen Institut
der Technischen Universität Berlin-Charlottenburg

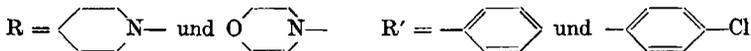
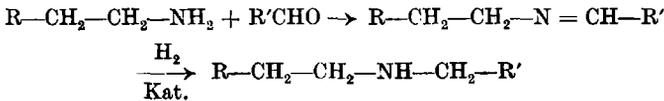
(Eingegangen am 30. Oktober 1957)

Die leichte Löslichkeit der Penicillinsalze (Na,K) ist bei der Injektionstherapie oft ein Nachteil, da das Penicillin vom Organismus zu schnell ausgeschieden wird und der therapeutische Effekt nur sehr flüchtig ist. Aus diesem Grunde ist man vor einigen Jahren dazu übergegangen Penicillinsalze darzustellen, die langsam resorbiert werden und dadurch eine Depotwirkung entfalten. Als Salzbildner eignen sich hierbei besonders Äthylendiamin-Derivate, die im allgemeinen wenig toxisch sind und recht oft Antihistaminwirkung aufweisen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 1-Piperidino-2-benzylamino-äthan (I), 1-Piperidino-2-(p-chlorbenzylamino)-äthan (II), 1-Morpholino-2-benzylamino-äthan (III) und 1-Morpholino-

2-piperidino-äthan (IV) dargestellt und ihre Fähigkeit zur Salzbildung mit Penicillin untersucht.



Zur Darstellung der Äthylendiamin-Derivate I, II und III wurden N-(β -Aminoäthyl)-piperidin bzw. N-(β -Aminoäthyl)-morpholin mit den entsprechenden aromatischen Aldehyden zu den Benzalverbindungen kondensiert, die durch katalytische Hydrierung mit Platin in die zugehörigen Diamine übergeführt wurden.



Die Verbindung IV wurde aus N-(β -Chloräthyl)-piperidin und Morpholin erhalten.

Zur Darstellung d. r Penicillinsalze wurden die Äthylendiamin-Derivate in Form ihrer Hydrochloride unter Kühlung mit Penicillin-(G)-K in wäßriger Lösung umgesetzt. Aus den Verbindungen I und II wurden in guter Ausbeute schwer wasserlösliche Penicillinsalze erhalten, die auch in wäßriger Suspension längere Zeit stabil sind. Die Wasserlöslichkeit des Penicillinsalzes der Verbindung I beträgt 0,9% und der Verbindung II 0,8% bei 20° C.

Beim Zusammengeben der wäßrigen Lösungen des Hydrochlorids der Verbindung III mit Penicillin-(G)-K trat trotz guter Kühlung teilweise Zersetzung unter Abscheidung von schmierigen Produkten ein, so daß nur eine Ausbeute von 48% bezogen auf III erzielt wurde. Dieses Penicillinsalz war in wäßriger Suspension bei 20° nur kurze Zeit beständig. Wasserlöslichkeit bei 20°: 1,1% (nach 10 Min. Lösungszeit).

Das Penicillinsalz der Verbindung IV ließ sich wegen seiner großen Wasserlöslichkeit (60%) aus wäßriger Lösung nicht isolieren. Es wurde durch Umsetzung der freien Base IV mit Penicillin-G in ätherischer Lösung gewonnen. Infolge seiner Instabilität in wäßriger Lösung kam es für eine pharmakologische Untersuchung nicht in Betracht.

Bakteriologische Untersuchung*):

- 1 mg der Substanz Pc-Salz von II entspricht 1183 I. E. Pc
- 1 mg der Substanz Pc-Salz von I entspricht 1227 I. E. Pc
- 1 mg der Substanz Pc-Salz von III entspricht 1201 I. E. Pc

*) Durchgeführt von Herrn Prof. Dr. K. W. Clauberg, Behring-Krankenhaus, Berlin-Zehlendorf, pathologische Abteilung.

Die bakteriologische Untersuchung ergab, daß die drei Penicillinsalze (I, II, III) gegen Staphylokokken-, Streptokokken- und Pneumokokkenstämmen im Platten-test die gleiche bakteriostatische Wirksamkeit besitzen wie bekannte Vergleichs-penicilline. Bemerkenswerte Unterschiede zwischen den drei Substanzen waren nicht zu erkennen.

Die Prüfung auf Verträglichkeit wurde am Kaninchen durchgeführt. In mehreren Versuchsreihen, wurde festgestellt, daß alle drei Präparate von guter Verträglichkeit sind und keine Sensibilisierung der Tiere verursachen. Es wurden sowohl die Penicillinsalze als auch die Hydrochloride der Äthylendiamin-Derivate untersucht. Orientierende Versuche an infizierten Mäusen bestätigten die therapeutische Wirksamkeit und die Verträglichkeit der drei Penicillinderivate. Ihre Depotwirkung war allerdings etwas geringer als die der im Handel befindlichen Depotpenicilline.

Die Autoren danken der Fa. Dr. Kade, Pharmazeutische Fabrik Berlin, für die Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

1. 1-Morpholino-2-piperidino-äthan

18,4 g N-(β -Chloräthyl)-piperidin-hydrochlorid wurden mit 43,5 g Morpholin 20 Stdn. lang im Ölbad (Badtemperatur 134—145°) unter Rühren und Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen schieden sich gut ausgebildete Kristalle ab. Aus dem Reaktionsgemisch wurde das überschüssige freie Morpholin im Vakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Salzgemisch wurde in wenig Wasser gelöst und konzentrierte Natronlauge zugefügt. Die obere Ölschicht wurde in Äther aufgenommen und die wäßrige Schicht noch dreimal mit je 30 cm³ Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit festem KOH getrocknet und der Äther abgedampft. Im Wasserstrahlvakuum wurde das restliche Morpholin und nicht umgesetztes Piperidinoäthylchlorid abdestilliert. Anschließend wurde im Vakuum der Ölpumpe das 1-Morpholino-2-piperidino-äthan rektifiziert.

Ausbeute: 16,5 g = 83% d. Th. vom Kp. _{0,5} 115—117°; n_D^{20} 1,4847. Es stellt ein farbloses Öl dar, löslich in Alkohol, Äther, Azeton; mit Wasser zum Teil mischbar.

Dihydrochlorid: Aus ätherischer Lösung mit HCl gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Nadeln vom Fp. 303—304° (Zers.).

$C_{11}H_{24}ON_2Cl_2$ (271,2)	Ber.: C 48,71%	H 8,92%	N 10,33%	Cl 26,14%
	Gef.: „ 49,21%	„ 8,80%	„ 10,81%	„ 26,14%

2. N-(β -Aminoäthyl)-morpholin

12,6 g Morpholinoacetonitril wurden in 100 cm³ Methanol gelöst, das zur Hälfte mit NH₃ gesättigt war und bei Gegenwart von Raney-Nickel unter Normalbedingungen hydriert. Der Wasserstoff-Verbrauch betrug 4600 cm³, Theorie 4480 cm³. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Methanol im Vakuum abdestilliert und anschließend das Morpholino-äthylamin rektifiziert.

Kp.₁₇ 91—92° (Lit. 1): Kp.₈ 82°).

Ausbeute: 10,6 g = 82% d. Th.

3. 1-Morpholino-2-benzylamino-äthan

Zu 14,5 g N-(β -Aminoäthyl)-morpholin wurden 11,9 g Benzaldehyd gegeben. Es trat Erwärmung auf etwa 60° ein und Wassertropfen schieden sich in der öligen Phase ab.

1) J. Ph. Mason und S. Malkiel, J. Amer. Chem. Soc. 62, 1449 (1940).

Unter vermindertem Druck wurde allmählich auf 100° erhitzt und das gebildete Wasser herausdestilliert. Anschließend wurde das 1-Morpholino-2-benzalamino-äthan rektifiziert. Es stellt ein hellgelbes Öl vom Kp.₁₉ 193—194° dar, löslich in Alkohol und Äther.

Ausbeute: 22,5 g = 93% d. Th.

Hydrierung der Benzalverbindung:

22,5 g 1-Morpholino-2-benzalamino-äthan wurden in 100 cm³ Methanol gelöst, 300 mg PtO₂ zugefügt und unter Normalbedingungen hydriert. 2515 cm³ Wasserstoff wurden verbraucht, Theorie 2310 cm³. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Methanols wurde das 1-Morpholino-2-benzylamino-äthan (III) rektifiziert.

Ausbeute: 21,9 g = 97% d. Th.

Kp.₁₈ 185—187°; n_D²⁰ 1,5280.

Farbloses, dickes Öl; löslich in Alkohol, Äther und Azeton, nicht mischbar mit Wasser.

Dihydrochlorid: Aus ätherischer Lösung mit HCl gefällt und aus Alkohol umkristallisiert. Winzige Nadelchen vom Fp. 241—242° (Zers.).

C ₁₃ H ₂₂ ON ₂ Cl ₂ (293,2)	Ber.: C 53,24%	H 7,56%	N 9,55%	Cl 24,18%
	Gef.: „ 53,13%	„ 7,47%	„ 10,02%	„ 24,34%

4. N-(β-Aminoäthyl)-piperidin

Aus Piperidinoacetonitril.

Ausbeute 79% d. Th.; Kp.₁₆ 73—75° (Lit.²): Kp.₂₂ 80—85°; Ausbeute: 50% d. Th.)

Als Nebenprodukt entstand Di-(β-Piperidinoäthyl)-amin vom Kp.₂₀ 172—176° (Lit.²): Kp.₂₂ 160—170°).

5. 1-Piperidino-2-(p-chlorbenzylamino)-äthan

Aus N-(β-Aminoäthyl)-piperidin wurden 81% d. Th. 1-Piperidino-2-(p-chlorbenzylamino)-äthan erhalten, Kp._{0,05} 149—151°; Fp. 28—29°.

Es stellt ein hellgelbes Öl dar, das bei tiefer Temperatur zum Kristallisieren zu bringen ist. Daraus durch Hydrierung mit PtO₂ 1-Piperidino-2-(p-chlorbenzylamino)äthan (II) vom Kp.₁₇ 197—199° (Lit.³): Kp.₇ 182—187°; n_D²⁵ 1,5340.

Ausbeute: 95% d. Th. bezogen auf 1-Piperidino-2-(p-chlorbenzylamino)-äthan; 77% d. Th. bezogen auf N-(β-Aminoäthyl)-piperidin (Lit.³): Ausbeute: 39% d. Th. bezogen auf N-(β-Aminoäthyl)-piperidin. Dihydrochlorid: Nadeln aus Alkohol vom Fp. 254 bis 255° (Zers.) (Lit.³): 255—256°).

6. 1-Piperidino-2-benzylamino-äthan

Aus N-(β-Aminoäthyl)-piperidin wurden 83% d. Th. 1-Piperidino-2-benzylamino-äthan vom Kp.₁₈ 176—178° erhalten (Lit.⁴): Kp.₃₈ 205°).

Daraus durch Hydrierung mit PtO₂ 97% d. Th. 1-Piperidino-2-benzylamino-äthan (I) vom Kp.₁₇ 173—174° (Lit.⁴): Kp.₂₀ 178°). n_D²⁵ 1,5236.

Das Dihydrochlorid enthält 1 Mol Wasser. Fp. 244—245° (Zers.).

7. 1-Piperidino-2-benzylamino-äthan-Penicillin-G

Eine Lösung von 4,6 g des Dihydrochlorids von I in 40 cm³ Wasser wurde bei 0—2° tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 11,1 g Penicillin-(G)-K in 40 cm³ Wasser gegeben. Nach kurzer Zeit schied sich das Penicillinsalz als weißer, körnig amorpher Niederschlag ab, der abfiltriert und mit Eiswasser gewaschen wurde. Getrocknet wurde zunächst über CaCl₂, dann 6 Stunden in der Trockenpistole über P₂O₅ bei 56°. Die Analysen der

²) Ch. F. Winans und H. Adkins, J. Amer. Chem. Soc. 55, 4167 (1933).

³) T. Kato und A. Hagiwara, J. Pharm. Soc. Japan 73, 145 (1953).

⁴) J. van Alphen, Rec. trav. chim. Pays-Bas 56, 529 (1937).

über CaCl_2 (1) und der über P_2O_5 (2) getrockneten Proben ergaben den gleichen Wassergehalt: 3 Mol = 5,7% Kristallwasser pro Mol Salz.

Ausbeute: 12,9 g = 92% d. Th. Das Salz ist leicht löslich in Alkohol, Azeton und Dimethylformamid. Es beginnt bei 92° zu sintern und schmilzt unter Schäumen und Zersetzung bei 100—104°. Wurde in Alkohol gelöst und bis zur bleibenden Trübung Äther zugefügt, so bildeten sich nach einigen Stunden Kristalle, die bei 96° zu sintern beginnen und bei 101—108° schmelzen.

$\text{C}_{46}\text{H}_{88}\text{O}_8\text{N}_6\text{S}_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (941,1)	Ber.:	C 58,70%	H 6,85%	N 8,93%	S 6,81%
	Gef. (1)	„ 59,16%	„ 6,76%	„ 8,90%	„ 6,69%
	(2)	„ 58,80%	„ 6,84%	„ 9,03%	„ 6,61%

Wasserlöslichkeit bei 20°:

Nach 15 Minuten Lösungszeit: 0,91 g/100 cm³ = 0,86 g wasserfreie Substanz/100 cm³.

Nach 3 Stunden Lösungszeit: 0,93 g/100 cm³ = 0,88 g wasserfreie Substanz/100 cm³. Die Analyse des Bodenkörpers zeigte, daß sich das Penicillinsalz nicht zersetzt hat. Allerdings hatte sich der Wassergehalt durch die Behandlung mit Wasser von 20° geändert. Das Salz wies jetzt einen niedrigeren Wassergehalt, nämlich 2 Mol = 3,9% gegenüber 3 Mol = 5,7% Kristallwasser vor dem Löseprozeß auf.

$\text{C}_{46}\text{H}_{88}\text{O}_8\text{N}_6\text{S}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (923,1)	Ber.:	C 59,85%	H 6,77%	N 9,10%
	Gef. (1)	„ 59,69%	„ 6,85%	„ 9,15%
	(2)	„ 59,62%	„ 7,00%	„ 9,19%

(1) Bodenkörper nach 15 Minuten Lösungszeit.

(2) Bodenkörper nach 3 Stunden Lösungszeit.

Der pH -Wert einer 0,5%igen Lösung des Penicillinsalzes wurde über einen Zeitraum von 2 Stunden nach Herstellung der Lösung messend verfolgt. Nachdem das Salz vollständig gelöst war, änderte sich der pH -Wert nur wenig. Nach 2 Stunden betrug er 4,4, nach weiteren 12 Stunden 3,7.

8.1-Piperidino-2-(p-chlorbenzylamino)-äthan-Penicillin G

Die Verbindung wurde analog 7 aus 6 g des Dihydrochlorids von II in 84%iger Ausbeute gewonnen.

Zunächst schied sich ein gelbliches Öl ab, das durch Reiben in einen körnig amorphen Zustand übergeführt werden konnte. Es wurde aus Alkohol-Äther umgefällt. Aus der wäßrigen Lösung fiel beim Stehen im Eisschrank weiteres Penicillinsalz aus. Das Salz enthielt 4 Mol = 7,25% Kristallwasser. Es sintert ab 82° und schmilzt unter Schäumen und Zersetzung bei 94—102°. Nach dem Umfällen aus Alkohol-Äther sintert das Produkt ab 87° und schmilzt bei 95—103°.

$\text{C}_{46}\text{H}_{87}\text{O}_8\text{N}_6\text{ClS}_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ (993,6)	Ber.:	C 55,60%	H 6,59%	N 8,46%	Cl 3,57%
	Gef. (1)	„ 55,82%	„ 6,34%	„ 8,25%	„ 3,63%
	(2)	„ 55,98%	„ 6,31	„ 8,41%	„ 4,02%

(1) über CaCl_2 getrocknet; (2) über P_2O_5 getrocknet.

Wasserlöslichkeit bei 20°:

Nach 15 Minuten Lösungszeit: 0,78 g/100 cm³ = 0,73 g wasserfreie Substanz/100 cm³.

Nach 3 Stunden Lösungszeit: 0,78 g/100 cm³ = 0,73 g wasserfreie Substanz/100 cm³.

Die Analyse des Bodenkörpers nach 3 Stunden Lösungszeit zeigte, daß das Salz jetzt 3 Mol = 5,5% Kristallwasser enthielt.

$\text{C}_{46}\text{H}_{87}\text{O}_8\text{N}_6\text{ClS}_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ (975,6)	Ber.:	C 56,63%	H 6,51%	N 8,62%	S 6,57%
	Gef.:	„ 56,74%	„ 6,55%	„ 8,55%	„ 6,59%

Eine 0,5%ige wäßrige Lösung besitzt 2 Stunden, nach Bereitung der Lösung den pH -Wert 4,0; 12 Stunden später 3,5.

9. 1-Morpholino-2-benzylamino-äthan-Penicillin-G

Die Verbindung wurde analog 7 aus 6 g des Dihydrochlorids von III in 48%iger Ausbeute erhalten. Hier wurde jedoch in verdünnterer Lösung gearbeitet (6 g Dihydrochlorid von III in 150 cm³ Wasser; 15,5 g Pc-(G)-K in 180 cm³ Wasser), um die eintretende Zersetzung möglichst zurückzudrängen. Von den zunächst abgeschiedenen Schmierern wurde abdekantiert. Beim Stehen im Eisschrank schied sich aus der wäßrigen Lösung das Penicillinsalz ab. Das Salz enthielt 2 Mol = 3,9% Kristallwasser. Es sintert ab 72° und schmilzt unter Schäumen und Zersetzung bei 93—107°.

$C_{45}H_{56}O_9N_6S_2 \cdot 2 H_2O$ (925,1)

Ber.:	C 58,42%	H 6,54%	N 9,09%	S 6,93%	
Gef. (1) „	58,21%	„ 6,71%	„ 8,91%	ist nicht bestimmt worden	
„ (2) „	58,21%	„ 6,69%	„ 9,51%	S 6,99%	

(1) über CaCl₂; (2) über P₂O₅ getrocknet.

Wasserlöslichkeit bei 20°:

Nach 10 Minuten Lösungszeit: 1,14 g/100 cm³ = 1,10 g wasserfreie Substanz/100 cm³.

Nach 20 Minuten Lösungszeit: 1,17 g/100 cm³ = 1,12 g wasserfreie Substanz/100 cm³.

Nach 3 Stunden Lösungszeit: 1,42 g/100 cm³ = 1,36 g wasserfreie Substanz/100 cm³.

Nachdem das Penicillinsalz 10 Minuten mit Wasser von 20° in Berührung war, trat bereits eine Zersetzung ein. Der Bodenkörper wurde gelblich und schmierig. Die Zersetzung zeigte sich auch durch die Zunahme der Löslichkeit mit der Zeit an. Eine 0,5%ige wässrige Lösung besitzt 2 Stunden, nach Bereitung der Lösung den p_H-Wert 3,2, nach weiteren 12 Stunden 2,7.

10. 1-Morpholino-2-piperidino-äthan-Penicillin-G

1,35 g des Dihydrochlorids von IV wurden in 10 cm³ Wasser gelöst, 5 cm³ 30%ige Natronlauge zugefügt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die wäßrige Schicht wurde noch zweimal mit je 15 cm³ Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge mit Na₂SO₄ getrocknet. 3,8 g Penicillin-(G)-K wurden in 20 cm³ Wasser gelöst, die Lösung mit 30 cm³ Äther überschlachtet und im Eisbad unter Rühren 0,65 cm³ 90%ige Orthophosphorsäure zugetropft. Die Ätherschicht wurde bei 0° 20 Minuten mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abfiltrieren des Na₂SO₄ wurde die ätherische Lösung des Diamins bei 0° unter Rühren tropfenweise zu der Penicillin-Ätherlösung gegeben. Das Amin-Penicillinsalz schied sich als zähes Öl ab. Es wurde mit einem Glasstab gerieben und im Eisschrank aufbewahrt. Nach 5 Tagen bildeten sich die ersten Kristallkeime, nach 10—14 Tagen war das ganze Produkt kristallin. Es wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und über P₂O₅ getrocknet.

Ausbeute: 3,9 g = 90% d. Th. Das Salz ist leicht löslich in Alkohol, Azeton und Dimethylformamid. Es beginnt bei 71° zu sintern und schmilzt unter Schäumen und Zersetzung bei 89—93°. Die Wasserlöslichkeit bei 20° beträgt etwa 60%. Aus der wäßrigen Lösung scheiden sich schon nach kurzer Zeit schmierige Zersetzungsprodukte ab. Eine 0,5%ige wäßrige Lösung besitzt den p_H-Wert 3,1.

$C_{43}H_{58}O_9N_6S_2$ (867,1) Ber.: N 9,69% Gef.: N 10,06%