

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

65972

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p,4/01

Zgłoszono: 05.X.1968 (P 129 401)

Pierwszeństwo: 11.X.1967 Holandia

MKP C07d 99/14

Opublikowano: 15.VII.1972

UKD

Twórca wynalazku: Helmut Wilhelm Otto Weissenburger

Właściciel patentu: Koninklijke Nederlandsche Gist — En Spiritusfabriek
N.V., Delft (Holandia)

Sposób wytwarzania kwasu 6-aminopenicylanowego

1
Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 6-aminopenicylanowego.

Z brytyjskiego opisu patentowego nr 1 189 022 znany jest sposób wytwarzania kwasu 6-aminopenicylanowego polegający na tym, że w cząsteczce penicyliny, na przykład benzylopenicyliny lub fenoksymetylopenicyliny, grupę karboksylową przekształca się w jej funkcjonalną pochodną, na przykład w ester, po czym grupę amidową w tym estrze przekształca się za pomocą związku mającego zdolność wytwarzania wiązania iminowego, na przykład za pomocą pięcioclororku fosforu, w iminohalogenek, który następnie poddaje się reakcji z alkoholem, w celu wytworzenia iminoeteru. Podając ten iminoeter hydrolizie w łagodnych warunkach, otrzymuje się kwas 6-aminopenicylanowy. Proces hydrolizy lub alkoholizy iminoeteru należy prowadzić w takich warunkach, w których zachodzi rozszczepianie wiązania iminowego, ale równocześnie nie ulega naruszeniu wiązanie β -laktamowe kwasu penicylanowego. Z tych też względów jako produkt wyjściowy stosuje się estry ulegające łatwo hydrolizie, a mianowicie estry siliłowe kwasu 6-acyloaminopenicylanowego, w których atom krzemu jest związany z atomem tlenu grupy karboksylowej w pozycji 4.

Wydajność reakcji wytwarzania imidohalogenku i reakcji tego związku z alkoholem zależy od temperatury. Jeżeli jako środek powodujący powstawanie wiązania iminowego stosuje się ener-

2
gicznie działający pięcioclorurek fosforu, wówczas reakcję prowadzi się w temperaturze około 0°C, a przy stosowaniu łagodniej działającego tlenochloru fosforu stosuje się wyższą temperaturę reakcji, wynoszącą 20—27°C. W celu umożliwienia utrzymania właściwej temperatury tej reakcji, jak też i następnej reakcji z alkoholem, przed zmieszaniem reagenty chłodzi się do temperatury niższej od żądanej temperatury reakcji, a mianowicie do temperatury —10°C, a nawet —30°C.

Wadą tego znanego sposobu jest mała wydajność kwasu 6-aminopenicylanowego, wynosząca około 52% wydajności teoretycznej.

Stwierdzono, że na wydajność procesu zasadniczy wpływ ma jednak nie temperatura, w której prowadzi się reakcję estru z halogenkiem kwasowym, lecz temperatura podczas reakcji iminoeteru z alkoholem. Wynalazek umożliwia wytwarzanie kwasu 6-aminopenicylanowego z wydajnością wynoszącą więcej niż 90% wydajności teoretycznej. Sposób według wynalazku polega na tym, że reakcję estru kwasu 6-acyloaminopenicylanowego z halogenkiem kwasowym, a przede wszystkim reakcję otrzymanego iminohalogenku z alkoholem, prowadzi się w temperaturze niższej niż —20°C, a korzystnie w temperaturze —40 do —60°C.

Postępując sposobem według wynalazku wytwarza się znanymi metodami ester siliłowy kwasu 6-acyloaminopenicylanowego, który poddaje się reakcji z halogenkiem kwasowym, otrzymując imino-

halogenek. Reakcję tę prowadzi się w znany sposób, stosując jako halogenek kwasowy np. pięciochlorek fosforu lub tlenochlorek fosforu, a jako rozpuszczalnik np. chloroform, chlorek metylenu lub dwuchloroetan. Korzystnie jest również stosować dodatek środka wiążącego kwas, takiego jak trzeciorzędowa amina, w ilości nieco mniejszej od wynikającej z obliczeń stechiometrycznych. Jak wyżej wspomniano, temperatura reakcji zależy od rodzaju użytego halogenku kwasowego.

Otrzymany iminohalogenek poddaje się reakcji z alkoholem alifatycznym o 1–12, a korzystnie o 1–5 atomach węgla, takim jak metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol lub z alkoholem aralkilowym, takim, jak alkohol benzyłowy. Reakcję tę prowadzi się w temperaturze zależnej od rodzaju użytego alkoholu, a mianowicie może ona być tym wyższa, im większy ciężar cząsteczkowy ma zastosowany alkohol, ale zgodnie z wynalazkiem nie powinna ona być wyższa niż -20°C , a korzystnie wynosi -40 do -60°C . W tym celu reagenty chłodzi się do temperatury niższej o około 20°C od tej, w jakiej ma być prowadzona reakcja.

Otrzymany iminoeter poddaje się hydrolizie lub alkoholizacji w łagodnych warunkach, otrzymując kwas 6-aminopenicylanowy, który wyosabnia się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami, np. przez krystalizację, ewentualnie w postaci soli.

Wynalazek jest dokładniej opisany w następującym przykładzie.

Przykład. 30 g surowej soli penicyliny G (1565 jednostek na 1 mg) miesza się w trójszyjnej kolbie kulistej z 125 ml dwuchlorometanu i do otrzymanej zawiesiny dodaje, mieszając, 8 ml dwumetylodwuchlorosilanu i 21 ml N,N-dwumetyloaniliny, przy czym temperatura mieszaniny wzrasta do około 30°C . Mieszaninę tę utrzymuje się w ciągu $1/2$ godziny w temperaturze około -52°C i dodaje 18 g pięciochloru fosforu i utrzymuje w ciągu 2 godzin w temperaturze -40°C .

Otrzymany roztwór iminohalogenku dzieli się na 6 części i do każdej z nich dodaje 125 ml n-butanolu, prowadząc reakcję poszczególnych partii roztworu w temperaturach podanych w tablicy 1. W celu utrzymania żądanej temperatury mieszaniny reakcyjnej, roztwór iminohalogenku i n-butanol chłodzi się przed zmieszaniem do temperatury o 20°C niższej od żądanej temperatury reakcji. W zależności od temperatury, w której prowadzi się reakcję, z mieszaniny reakcyjnej pobiera się po upływie czasu podanego w minutach w tablicy 1 próbki po 50 ml, miesza je z 20 ml wody i dodaje po 8,5 ml 6 n wodnego roztworu amoniaku, a następnie wodorowęglanu amonowego, w celu uzyskania wartości pH 4,0. Wytrącony kwas 6-aminopenicylanowy odsącza się, przemycia mieszaniną acetonu z wodą (1:1), a następnie acetonem. Wyniki prób podano w tablicy 1.

Wyniki podane w tablicy 1 świadczą o tym, że niewielki wzrost wydajności można uzyskać w temperaturze poniżej -40°C przy znacznym przedłużeniu czasu trwania reakcji.

Wydajność w temperaturze -30°C jest w przybliżeniu 2% niższa niż w temperaturze -40°C , a o 2% wyższa niż w temperaturze -20°C Wydaj-

Tablica 1
Wydajność procesu w procentach wydajności teoretycznej po upływie czasu reakcji w minutach

Temperatura reakcji	2	3½	5	7½	10	15	20	30	45	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
-10°C	73,8	80,0	81,7 $\pm 0,4$	79,8 $\pm 0,45$	78,8 $\pm 0,45$	75,7	71,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90,9
-20°C	—	—	83,0	—	85,1	86,5 $\pm 0,3$	85,0 $\pm 0,2$	83,4 $\pm 0,3$	81,7	80,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	91,2
-30°C	—	—	—	—	—	86,3	—	88,4	88,2	87,6	85,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	90,5
-40°C	—	—	—	—	—	—	—	87,7 $\pm 0,4$	—	90,5 $\pm 0,3$	90,6 $\pm 0,2$	89,8 $\pm 0,3$	89,6 $\pm 0,2$	—	—	—	—	—	—	—	89,9
-50°C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	81,6	88,0	90,6	90,3	89,9	—	—	—	—	—	—	89,3 $\pm 0,2$
-60°C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	81,0	83,9	86,9 $\pm 0,3$	—	—	—	—	89,3 $\pm 0,2$

ność w temperaturze -10°C spada o dalsze 5%, a w temperaturze 0°C najwyższa wydajność uzyskiwana jest niższa od wydajności w temperaturze 40°C o dalsze 7%. Poza tym w temperaturze -20° do 0°C wydajność spada wyraźnie, jeżeli stosuje się czas reakcji nieco krótszy lub dłuższy czas od optymalnego. Również w tym zakresie temperatury czas, w którym uzyskuje się optymalną wydajność, jest zbyt krótki przy prowadzeniu procesu na skalę techniczną. Zależność wydajności kwasu 6-aminopenicylanowego od czasu trwania reakcji przedstawia wykres podany na rysunku.

Wpływ temperatury na przebieg reakcji estru siliłowego pięciochlorkiem fosforu jest mniej istotny. Wydajność tej reakcji w temperaturze -10°C jest tylko o około 2% niższa od wydajności w temperaturze -40°C , jak to uwidoczniło poniżej w tablicy 2. W próbach, których wyniki podano w tej tablicy, reakcję z pięciochlorkiem fosforu prowadzi się w temperaturze -10°C i -40°C , przy czym optymalny czas reakcji wynosi w obu przypadkach 90 minut. W obu tych seriach prób drugą fazę procesu, to jest reakcję z butanolem prowadzi się w temperaturze -40°C .

Tablica 2

Wydajność procesu w procentach wydajności teoretycznej po upływie czasu reakcji w minutach

Temperatura podczas reakcji z pięciochlorkiem fosforu	30	60	90	120	150
-10°C	86,2	88,6	88,6	87,9	87,6
-40°C	87,7	90,5	90,6	89,8	89,6

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 6-aminopenicylanowego na drodze przemiany penicyliny w ester siliłowy, poddawanie tego estru reakcji z halogenkiem kwasowym w celu wytworzenia imidohalogenku, działanie na ten imidohalogenek alkoholem w celu wytworzenia iminoeteru i rozszczepianie tego iminoeteru na drodze hydrolizy lub alkoholizy w łagodnych warunkach, **znamienny tym**, że reakcję przemiany imidohalogenku w iminoeter prowadzi się w temperaturze nie wyższej od temperatury -20°C .

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję imidohalogenku z alkoholem prowadzi się w temperaturze -40°C do -60°C .

