



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

229432

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 499/00

(22) Prihlásené 29 10 82
(21) (PV 7694-82)

(40) Zverejnené 15 09 83

(45) Vydané 15 04 86

(75)

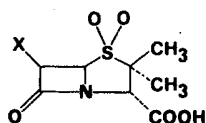
Autor vynálezu

MAZÁŇ ŠTEFAN RNDr., BANSKÁ BYSTRICA, MARTVOŇ AUGUSTÍN doc. CSc.,
FRIMM RICHARD doc. CSc., KOŠALKO RUDOLF ing. CSc., BRATISLAVA,
WELWARD LADISLAV ing. CSc., BANSKÁ BYSTRICA

(54) Spôsob výroby sulfónov kyseliny penicilánovej

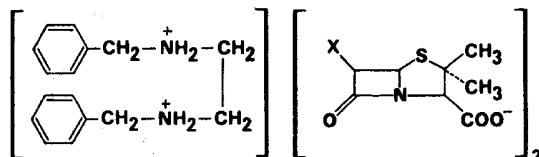
1

Vynález rieši spôsob výroby sulfónov kyselín penicilánových chemického vzorca I,



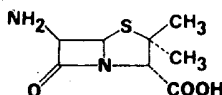
(I)

kde X je Cl, Br alebo H z dibenzyletyléndiamóniových solí kyselín penicilánových obecného vzorca II,



(II)

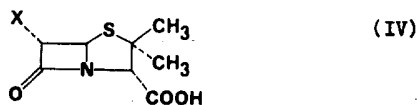
kde X je ten istý substituent ako u vzorca I. Zlúčeniny vzorca II sa pripravia z kyseliny 6-beta-aminopenicilánovej vzorca III.



(III)

Substancie chemického vzorca I sa vyznačujú inhibičným účinkom na enzýmy typu beta-laktamáz, čím zvyšujú účinok beta-laktámových antibiotík proti mikroorganizmom produkujúcim enzýmy uvedeného typu.

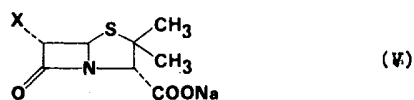
Doterajšie postupy prípravy látok vzorca I sú založené na príprave substitovaných kyselín penicilánových obecného vzorca IV.



kde X je Cl, Br lebo H z kyseliny 6-beta-aminopenicilánovej vzorca III a oxidácií týchto látok na konečné produkty vzorca I.

Napríklad z kyseliny 6-beta-aminopenicilánovej sa účinkom dusitanu sodného v prostredí zriedenej kyseliny chlorovodíkovej (pat. USA 3206469) alebo vo vodno-metanolickej prostredí kyseliny chlorovodíkovej alebo bromovodíkovej (Mc Millan, I., Tetrahedron Lett., 1 205, 1966) pripraví kyselina 6-alfa-chlórpenicilánová (štruktúra N, X=Cl) alebo 6-alfa-brómpenicilánová (štruktúra N, X=Br). Namiesto kyseliny bromovodíkovej možno použiť zmes bromidu sodného a zriedeného vodno-metanolickeho roztoku kyseliny sírovej (Orlek, S. B., Sammes, G. P., J. Chem. Soc. Perkin I, 2 322, 1980). Takto pripravená kyselina 6-alfa-brómpenicilánová alebo 6-alfa-chlórpenicilánová sa extrahujú z reakčnej zmesi chloroformom a z oddelenej chloroformovej vrstvy sa po oddestilovaní chloroformu olejovitý zvyšok rozpustí v éteri a zráža sa éterickým roztokom dibenzyletyléndiamínu ako dibenzyletyléndiamóniová soľ vzorca II (Cignarella, Pifferi, G., Testa, E., J. Org. Chem. 27, 2 668), ktorá sa prečistí rekryštalizáciou zo zmesi chloroformu a etanolu.

Z takto prečistenej dibenzyletyléndiamóniovej soli sa regeneruje voľná kyselina okyselením roztoku horeuvedenej soli vzorca II v zmesi vody a etanolu na pH 2,5 zriedenou kyselinou fosforečnou a extrakciou uvoľnenej kyseliny do dichlórmetanu (Orlek, S. B., Sammes, G. P., J. Chem. Soc. Perkin I, 2 352, 1980). Takto izolovaná kyselina vzorca IV sa buď priamo oxiduje peroxokyselinami, napr. kyselinou 3-chlórperoxobenzoovou (pat. USA 4203993) na požadované látky vzorca I, alebo sa najprv kyseliny penicilánové prevedú na odpovedajúce sodné soli a to reakciou s 2-etylhexanoátom sodným v prostredí dietyléteru (pat. USA 4234579) alebo etylacetátu (pat. NSR 3008316). Takto pripravené sodné soli vzorca V,



kde X je Cl, Br alebo H, sú dobre rozpustné vo vode a účinkom vodného roztoku manganistanu draselného okyseleného kyselinou octovou sa oxidujú na požadované látky vzorca II (patent NSR 3008257, pat. USA 4234579, Cartwright, S. J., Nature, 278, 360).

Tento vynález rieši spôsob výroby sulfónov kyselín penicilánových vzorca I tak, že sa dibenzyletyléndiamóniová soľ kyseliny penicilánovej vzorca II rozpustí v zmesi chloroformu a etanolu a z tejto zmesi sa fosfátovým puškom o pH = 7,5 až 9,2 vyextrahuje kyselina penicilánová do vodnej fázy, kde sa oxiduje roztokom manganistanu draselného na požadovaný produkt vzorca I, ktorý sa izoluje z vodnej fázy extrakciou do octanu etylného. Výhoda tohto postupu spočíva v tom, že odpadá pracná izolácia čistej kyseliny penicilánovej vzorca IV, respektíve príprava kryštalickej sodnej soli kyseliny penicilánovej vzorca V.

Pr í k l a d 1

Zmes pripravená z 1 125 ml vody, 155 g bromidu draselného, 1 250 ml metanolu a 125 ml konc. kyseliny sírovej sa ochladí na 0 °C a za intenzívneho miešania a chladenia sa vsype 54 g kyseliny 6-beta-aminopenicilánovej a hneď na to sa vsype do reakčnej zmesi 26 g rozpráškovaného dusitanu sodného, pričom teplota reakčnej zmesi sa udržiava na 0 °C. Po pridaní NaNO_2 sa zmes ďalej mieša 1 hodinu pri 0 až 5 °C a po tomto čase sa pridá k zmesi 500 ml chloroformu a 500 ml vody, 15 minút sa mieša a potom sa oddelí spodná chloroformová vrstva.

Vodná vrstva sa extrahuje ešte 2-krát 400 ml chloroformu. Chloroformové vrstvy sa spoja, premyjú sa 300 ml vody, vysušia sa bezvodým síranom sodným a zahustia sa za zníženého tlaku vodnej výevy na objem 300 ml. K tomuto roztoku sa pridá 50 ml n-hexánu a 150 ml 25% roztoku dibenzyletyléndiamínu v octane etylantom a odloží sa 24 hodín do chladničky. Vykryštalizovaný produkt sa odfiltruje, premyje zmesou chloroformu a hexánu (1:1) a vysuší. Surový produkt sa prekryštalizuje zo zmesi 400 ml chloroformu a pridaní niekoľkých ml etanolu, čím sa získa 55 g dibenzyletyléndiamóniovej soli kyseliny 6-alfa-brómpenicilánovej.

Pr í k l a d 2

47,4 g dibenzyletyléndiamóniovej soli kyseliny 6-alfa-brómpenicilánovej sa rozpustí v zmesi 150 ml etanolu a 400 ml chloroformu a tento roztok sa za miešania pridáva do roztoku 20 g NaH_2PO_4 v 600 ml vody, ktorý bol upravený 10% roztokom NaOH na pH = 9,0. Táto zmes sa intenzívne mieša 30 minút a pH počas miešania sa udržiava prídávaním roztoku NaOH na 8,8 až 9,0, potom sa oddelí spodná chloroformová fáza a vodná fáza sa extrahuje ešte 200 ml chloroformu, chloroform sa opäť oddelí a vodná fáza sa 10 minút mieša za zníženého tlaku vodnej výevy, za účelom odstránenia zvyškov chloroformu. Po tejto operácii pH roztoku sa upraví na 7,0 zriedenou kyselinou fosforečnou.

Takto upravený roztok sa pridáva po kvapkách za miešania do roztoku pripraveného z 800 ml vody, 40 g manganistanu draselného a 60 ml kyseliny octovej, ochladeného na 0 °C. Po pridaní všetkého vodného extraktu do roztoku manganistanu draselného sa udržiava teplota ďalej na 0 °C po dobu 20 minút. Po tomto čase sa k reakčnému roztoku pridá 10% roztok síričitánu sodného, upraveného kyselinou chlorovodíkovou na pH = 7,0 a to v takom množstve, dokiaľ vzorka filtrátu z reakčnej zmesi nie je bezfarebná. Potom sa reakčná zmes sfiltruje okyseliť na pH 2,0 a vyextrahuje 3 x 400 ml octanu etylnatého. Etylacetátové vrstvy sa spoja, vysušia bezvodým síranom sodným, a zahustia sa rotačnej vakuovej odparke na objem cca 80 ml a tento olejovitý zvyšok sa nechá stáť 48 hodín v chladničke, čím vykryštalizuje 20 g sulfónu kyseliny 6-alfa-brómpenicilánovej, ktorý sa odfiltruje, premyje zmesou etylacetát-n-hexán v pomere 1:1 a vysuší voľne na vzduchu, čím sa získa produkt o teplote topenia 133 až 134 °C s IR max (KBr) pri 1 780, 1 610, 1 160. Elementárna analýza pre $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{BrNO}_5\text{S}$:

Vypočítané: C 30,78 %, H 3,23 %, Br 25,60 %, N 4,49 %, S 10,27 %;
Nájdene: C 31,10 %, H 3,21 %, Br 25,81 %, N 4,51 %, S 9,98 %.

Pr í k l a d 3

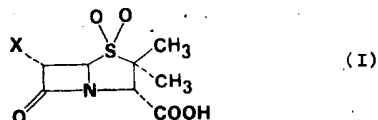
Ako príklad 2, len namiesto 47,4 g dibenzyletyléndiamóniovej soli kyseliny 6-alfa-brómpenicilánovej sa použije 35,0 g dibenzyletyléndiamóniovej soli kyseliny penicilánovej, čím sa získa 16 g sulfónu kyseliny penicilánovej o teplote topenia 148 až 150 °C s IR max (KBr) 1 780, 1 740, 1 145.

Elementárna analýza pre $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$:

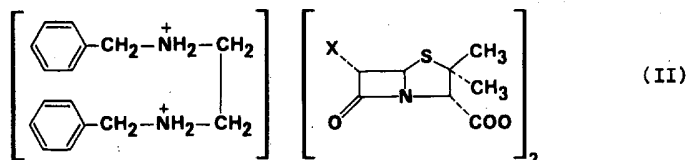
Vypočítané: C 41,20 %, H 4,75 %, N 6,01 %, S 13,75 %;
Nájdene: C 41,23 %, H 4,69 %, N 6,12 %, S 13,28 %.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

Spôsob výroby sulfónov kyseliny penicilánovej všeobecného vzorca I



kde X je Cl, Br, alebo H z dibenzyletyléndiamóniových solí derivátov kyseliny penicilánovej všeobecného vzorca II



kde X je ten istý substituent ako u vzorca I, vyznačujúci sa tým, že zlúčenina obecného vzorca II sa rozpustí v zmesi 80 objemových % chloroformu a 20 objemových % etanolu a vzniknutý roztok sa extrahuje fosfátovým pušom o pH 7,5 až 9,2 a po oddelení chloroformovej vrstvy sa vodná vrstva oxiduje vodným roztokom manganistanu draselného za vzniku požadovaného derivátu kyseliny penicilánovej obecného vzorca II.