



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.10.1969 (P. 136216)

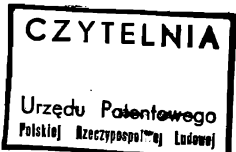
Pierwszeństwo: 17.10.1968 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1976

MKP C07d 99/16

Int. Cl.² C07D 499/16



Twórca wynalazku: Kenneth Butler

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc, Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania krystalicznej soli α -karboksybenzylopenicyliny z metalem alkalicznym

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania krystalicznej soli α -karboksybenzylopenicyliny z metalem alkalicznym.

W opisie patentowym St. Zjedn. Amer. nr 3142673 i w brytyjskim opisie patentowym nr 1 004 670 omówiono α -karboksybenzylopenicylinę jako cenny lek o szerokim zakresie działania, a w opisie patentowym St. Zjedn. Amer. nr 3 142 673 omówiono również wytwarzanie pojedynczych soli tej penicyliny z metalami alkalicznymi. Sole wytwarzane tymi znanymi sposobami są jednak substancjami bezpostaciowymi, a nie krystalicznymi.

Sole bezpostaciowe są na ogół mniej dogodne do stosowania w lecznictwie niż sole krystaliczne, gdyż ich rozpraszanie w roztworze jest trudniejsze i prędkość rozpuszczania mniejsza niż soli krystalicznych, a poza tym są one trudniejsze do transportowania, a barwa soli i ich roztworów jest przeważnie gorsza niż soli krystalicznych. Sole bezpostaciowe są też często bardziej hygroskopijne. Te ujemne właściwości soli bezpostaciowych występują szczególnie silnie przy wytwarzaniu środków leczniczych, gdyż utrudniają, a niekiedy uniemożliwiają wytwarzanie preparatów nadających się do stosowania takich, jak roztwory, zawiesiny, eliksiry, tabletki, kapsułki itp.

W przypadku α -karboksybenzylopenicyliny wady jej bezpostaciowych jedno- i dwumetalicznych soli z metalami alkalicznymi są bardzo istotne, gdyż penicylina ta z uwagi na bardzo szeroki zakres

2

działania i wysoką skuteczność jest często stosowana. Z tych też względów wytwarzanie krystalicznych soli α -karboksybenzylopenicyliny z metalami, a zwłaszcza soli sodowych, ma w przemyśle farmaceutycznym duże znaczenie.

Wytwarzanie krystalicznych soli α -karboksybenzylopenicyliny z metalami alkalicznymi jest utrudnione ze względu na stosunkowo dużą polarność α -karboksybenzylopenicyliny i jednocześnie łatwość jej rozkładania się, szczególnie w podwyższonej temperaturze, a zwłaszcza w roztworach alkalicznych, o wartości pH wynoszącej około 9 lub wyższej, albo w roztworach kwaśnych o wartości pH około 4 lub niższej, przy czym w wyniku rozkładu powstają produkty, takie jak benzylopenicylina, kwas penicyloidowy i kwas penicylenowy. Wytwarzanie krystalicznych soli jest również utrudnione przez obecność nieorganicznych soli, powstałych w wyniku reakcji, stosowanych przy wytwarzaniu α -karboksybenzylopenicyliny.

Wynalazek umożliwia wytwarzanie krystalicznych jedno- lub dwumetalicznych soli α -karboksybenzylopenicyliny lub jej epimerów albo stereolizomerów z metalami alkalicznymi, a w szczególności soli sodowych lub potasowych. Sposób według wynalazku polega na tym, że wodny roztwór α -karboksybenzylopenicyliny o wartości pH=2—3,5 ekstrahuje się rozpuszczalnikiem takim, jak n-butanol lub keton metyloizobutylový, suszy otrzymany wyciąg do zawartości wody, wynoszącej 3—20% wagowych,

i traktuje go solą kwasu 2-etylopentanokarboksylo-
wego-1 z metalem alkalicznym takim, jak sól lub
potas, i następnie rozdziela otrzymane produkty
znanymi sposobami. Proces prowadzi się korzystnie
w temperaturze 5–25°C.

Wydajność procesu jest wysoka, urządzenie do
jego prowadzenia nieskomplikowane i otrzymuje się
trwałe sole krystaliczne α -karboksybenzylopenicyli-
ny, które można stosować do tych samych celów
i w takich samych ilościach, jak znane sole bez-
postaciowe, przy czym unika się opisanych wyżej
wad soli bezpostaciowych.

Jako produkt wyjściowy w procesie prowadzonym
sposobem według wynalazku stosuje się surowe lub
bezipostaciowe sole α -karboksybenzylopenicyliny z
metalami alkalicznymi lub z innymi metalami, na
przykład z metalami ziem alkalicznych takimi, jak
wapń, magnez lub bar, sole amonowe, albo sole z
aminami takimi, jak prokaina, dwubenzylamina,
N,N'-dwubenzylodietylenodwuamina, 1-emfenamina,
N-etylopirydyna, dwuetyloamina, trójetiloamina,
albo z innymi aminami, stosowanymi do wytwarza-
nia soli z benzylopenicyliną. Można też stosować
sole epimerów α -karboksybenzylopenicyliny. Najko-
rzystniej jednak jako produkt wyjściowy stosuje
się surową i/lub bezpostaciową sól dwusodową
 α -karboksybenzylopenicyliny.

W pierwszym etapie procesu wodny roztwór pro-
duktu zakwasza się do wartości pH wynoszącej
2–3,5, korzystnie 2–3, a zwłaszcza 2–2,5, toteż wy-
mienione wyżej sole zostają przeprowadzone w wol-
ną α -karboksybenzylopenicylinę. Jak wiadomo,
 α -karboksybenzylopenicylina ulega stosunkowo
łatwo rozkładowi, na przykład dekarboksylacji i
hydrolizie, przy czym hydroliza zachodzi zarówno
w środowisku kwaśnym, jak i zasadowym, zwłasz-
cza przy wartości pH powyżej 9 i poniżej 4, a
wzrost temperatury przyspiesza rozkład hydroli-
tyczny. Z tych względów w procesie prowadzonym
sposobem według wynalazku stosuje się pewien
kompromis pomiędzy temperaturą i wartością pH,
a poza tym uwzględnia się i inne czynniki takie,
jak rozpuszczalność i stężenie składników reakcji.
Korzystnie stosuje się wielokrotne ekstrahowanie,
dzięki czemu otrzymuje się stężone roztwory α -kar-
boksybenzylopenicyliny bez konieczności ogrzewania,
suszenia metodą rozpylania lub wymrażania.

Stężenie α -karboksybenzylopenicyliny lub jej soli
w roztworze poddawany procesowi wynosi korzy-
stnie 0,5–10%, zwłaszcza 2–5% wagowych w prze-
liczeniu na wolną α -karboksybenzylopenicylinę, gdyż
wówczas kolejne procesy ekstrakcji przebiegają naj-
sprawniej.

Wyjściowy roztwór zakwasza się korzystnie za
pomocą kwasu mineralnego takiego, jak kwas solny,
siarkowy lub bromowodorowy. Kwaśny roztwór
ekstrahuje się następnie rozpuszczalnikami organicz-
nym, nie mieszającym się z wodą takim, jak n-bu-
tanol lub keton metyloizobutylový. Można wpraw-
dzie stosować i inne rozpuszczalniki, na przykład
eter dwuetylowy lub dwuizopropylowy, octan etylu
i metyloetyloketon, lecz na skutek ich większej
rozpuszczalności w wodzie w porównaniu z uprzed-
nio wymienionymi rozpuszczalnikami uzyskuje się
gorszą wydajność substancji rozpuszczonej.

Etap ekstrakcji prowadzi się sposobem periodycz-
nym lub ciągłym. Niezależnie od stosowanego spo-
sobu stwierdzono, że całkowita ilość rozpuszczalnika
wynosząca około 1 do 1 objętości kwaśnego roztworu
wodnego umożliwia należyte prowadzenie ekstrakcji
 α -karboksybenzylopenicyliny. Można oczywiście sto-
sować większe objętości, ale zmusza to do odzyski-
wania zbędnego nadmiaru rozpuszczalnika. Nato-
miast mniejsze ilości są niekorzystne, gdyż zmniej-
szają wydajność procesu. Objętość organicznego roz-
puszczalnika reguluje się tak, aby stężenie α -kar-
boksybenzylopenicyliny w ekstrakcie wynosiło około
5–10% wagowych.

Ekstrakt w rozpuszczalniku nie mieszającym się
z wodą ekstrahuje się ponownie wodą przy wartości
pH około 6,5–8,0, a korzystnie około 7,0–7,2. Ten
etap pozwala szczególnie zażyć α -karboksyben-
zylopenicylinę do małej objętości roztworu, a przez
to ułatwia następne etapy procesu.

Wartość pH ekstraktu wodnego doprowadza się
następnie za pomocą kwasu mineralnego do około
2–3,5, a korzystnie do około 2,2–3,0, po czym za-
kwaszony roztwór ekstrahuje się rozpuszczalnikiem
organicznym, nie mieszającym się z wodą. W przy-
padku stosowania ketonu metyloizobutylový jako
rozpuszczalnika, korzystnie jest doprowadzić wartość
pH roztworu do około 2,2, a stosując n-butanol
wartość pH doprowadza się do około 3,0. W tym
etapie ekstrakcji reguluje się objętość rozpuszczal-
nika organicznego tak, aby stężenie α -karboksyben-
zylopenicyliny w ekstrakcie wynosiło 10–20%, gdyż
ułatwia to późniejsze wytrącenie pożądanej krysta-
licznej soli.

Ekstrakt α -karboksybenzylopenicyliny w roz-
puszczalniku organicznym, nie mieszającym się z
wodą, zawiera oczywiście pewną ilość wody. Ten
wilgotny ekstrakt można stosować bezpośrednio w
następnych etapach wytwarzania pożądanej krysta-
licznej soli sodowej lub potasowej α -karboksyben-
zylopenicyliny. Stwierdzono jednak, że zbyt duża
ilość wody w ekstrakcji utrudnia odsączenie kry-
stalicznego produktu, zapewne z powodu małych
wymiarów kryształów. Z drugiej zaś strony, jeśli
ekstrakt jest zbyt suchy, wówczas sole mają ten-
dencję do oddzielania się raczej jako substancje
bezipostaciowe aniżeli krystaliczne.

Stwierdzono, że zawartość wody w ekstrakcie w
rozpuszczalniku organicznym, wynosząca 3–20%,
a korzystnie 7–15% wagowych sprzyja tworzeniu
się krystalicznych soli α -karboksybenzylopenicyliny.
Taki stopień osuszenia osiąga się łatwo i dogodnie,
stosując suszenie ekstraktu w rozpuszczalniku or-
ganicznym za pomocą bezwodnego siarczanu so-
dowego. Można jednak także stosować inne czyn-
niki suszące takie, jak bezwodny siarczan wapnio-
wy lub bezwodny siarczan magnezowy. W przy-
padku stosowania siarczanu magnezowego pożąda-
na jest kontrola suszenia tak, aby nie dopuścić
do obniżenia zawartości wody poniżej wspomnia-
nej uprzednio wartości 3%. Dodatkowo można też
stosować sposoby mechaniczne takie, jak odsącza-
nie poprzez filtr bawełniany, odwirowywanie, a rów-
nież suszenie azeotropowe.

„Osuszony” ekstrakt w rozpuszczalniku organicz-
nym poddaje się następnie działaniu soli metalu

alkalicznego z kwasem 2-etylenopentanokarboksylowym-1 we właściwym stosunku molowym, otrzymując żadaną krystaliczną sól pojedynczą lub podwójną metalu alkalicznego α -karboksybenzylopenicyliny. Sól sodową lub potasową kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 lub sole z innymi metalami alkalicznymi korzystnie jest dodawać w postaci roztworu w acetonie, n-butanolu, izopropanolu, lub innym rozpuszczalniku organicznym, w którym sole te są rozpuszczalne co najmniej w ilości 0,05%. Najodpowiedniejszym rozpuszczalnikiem jest aceton.

W celu otrzymania krystalicznej pojedynczej soli metalu alkalicznego stosuje się najwyżej 1 mol soli kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 na 1 mol α -karboksybenzylopenicyliny. Stosunek molowy znacznie wyższy niż 1:1 powoduje w tym etapie zmniejszenie wydajności soli jednosodowej na skutek powstawania soli dwusodowej. Stosunek molowy znacznie niższy niż 1:1, również powoduje zmniejszenie wydajności z uwagi na niecałkowitą reakcję. W celu otrzymania soli pojedynczej korzystny jest stosunek molowy od około 0,8:1 do około 1,2:1.

Krystaliczną sól dwumetaliczną, na przykład sól dwusodową, otrzymuje się przy użyciu soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 lub innej równoważnej soli i α -karboksybenzylopenicyliny w stosunku molowym co najmniej 2:1. W praktyce, w celu możliwie najpełniejszego wytrącenia soli dwusodowej, stosuje się nadmiar soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 lub równoważnej soli, wynoszący do 20% molowych.

Krystaliczną sól sodową lub potasową, pojedynczą lub podwójną, zależnie od stosunku użytej soli sodowej lub potasowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 oddziela się, na przykład przez odsączenie i przemywa lub rozpastowuje rozpuszczalnikiem organicznym takim, jak aceton lub izopropanol, po czym suszy się. Można do wytrącania stosować inne rozpuszczalniki takie, jak n-butanol lub keton metyloizobutylovowy, ale nie są one dogodne, gdyż trudno je usunąć z krystalicznego produktu.

Otrzymany produkt suszy się korzystnie w temperaturze około 40–65°C. Można też stosować inne znane sposoby, na przykład suszenie w powietrzu, suszenie w atmosferze azotu, suszenie pod zmniejszonym ciśnieniem. Jeśli stosuje się wyższą temperaturę, wówczas należy prowadzić ścisłą kontrolę, aby uniknąć rozkładu produktu i/lub strat wody krystalizacyjnej. Pewna ilość wody krystalizacyjnej jest bowiem pożądana do utrzymania trwałości krystalicznej soli dwusodowej.

Krystaliczna sól sodowa otrzymana opisanym uprzednio sposobem jest nieco higroskopijna, lecz znacznie mniej niż bezwodna sól dwusodowa. Jest ona zapewne jednowodnianem. Krystaliczne pojedyncze sole sodowe i potasowe są znacznie mniej rozpuszczalne w wodzie, niż odpowiadające im podwójne sole sodowe i potasowe. Temperatura procesu nie ma decydującego znaczenia, jednak z uwagi na nietrwałość α -karboksybenzylopenicyliny w wodnych, kwaśnych lub alkalicznych roztworach, zaleca się prowadzić cały proces, z wyjątkiem koń-

cowego etapu suszenia, w temperaturze około 0–30°C, a zwłaszcza 5–25°C. Jedynym etapem procesu, w którym temperatura może wykroczyć poza podany zakres bez szkody dla produktu, jest końcowy etap suszenia krystalicznych soli.

Podwójne sole metalu alkalicznego α -karboksybenzylopenicyliny otrzymuje się przez dalsze zobojętnienie pojedynczych soli metalu alkalicznego. W tym celu stosuje się oczywiście taką samą lub inną sól metalu alkalicznego, jak w przypadku wytwarzania pojedynczych soli metalu alkalicznego. Do tego dodatkowego zobojętnienia korzystnie jest stosować wodorotlenek lub kwaśny węglan metalu alkalicznego.

Poniższe przykłady stanowią dalsze objaśnienie sposobu według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wytwarzanie krystalicznej soli dwusodowej α -karboksybenzylopenicyliny z surowej, bezpostaciowej α -karboksybenzylopenicyliny.

250 g surowej soli sodowej α -karboksybenzylopenicyliny wytworzonej w sposób podany w przykładzie 3 brytyjskiego opisu patentowego nr 1 004 670, rozpuszcza się w 2,5 litrach wody, dodaje 600 ml ketonu metyloizobutylovowego i chłodzi mieszaninę do temperatury 5°C. Następnie doprowadza się wartość pH roztworu do 2,2 za pomocą około 650 ml 2n kwasu solnego, który dodaje się mieszając w ciągu 20 minut, po czym miesza się starannie i oddziela metyloizobutyloketon. Wodny roztwór kwasu ekstrahuje się następnie dwiema porcjami po 600 ml ketonu metyloizobutylovowego, wyciągi łączy się, dodaje 1250 ml wody i chłodzi mieszaninę do temperatury 8°C.

Wartość pH mieszaniny doprowadza się do 7, dodając 1600 ml nasyconego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodowego, po czym oddziela się warstwą wodną. Do warstwy wodnej dodaje się 650 ml n-butanolu, po czym chłodzi się mieszaninę do temperatury 5–8°C, a wartość pH doprowadza się do 3,0, przez dodanie 850 ml 2n kwasu solnego.

Mieszaninę miesza się starannie, oddziela warstwę n-butanolową, a warstwę wodną ekstrahuje jeszcze dwiema porcjami po 400 ml i 250 ml n-butanolu. Ekstrakty butanolowe łączy się, suszy za pomocą 600 g bezwodnego siarczanu sodowego i odsącza najpierw przez bibułę filtracyjną, a następnie przez filtr mikroporowaty typu membranowego, odporny na działanie rozpuszczalnika, mający pory o średnicy 2,2 mikronów.

Następnie do przesączu dodaje się w ciągu 1,5 godziny 2,1 gramorównoważnika soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 w 950 ml acetonu. Aceton dodaje się dalej w ilości niezbędnej do utrzymania łatwo mieszałej się zawiesiny, przy czym całkowita objętość dodanego acetonu wynosi 2300 ml. Miesza się mieszaninę w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się sól sodową kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1, a następnie oddziela produkt przez odsączenie.

Odsączony osad rozprowadza się acetonem w temperaturze pokojowej w ciągu 45 minut, odsącza i ponownie rozprowadza acetonem. Krysta-

etylu. Połączone ekstrakty w octanie etylu wytrząsa się z 10% roztworem wodorowęglanu potasowego, oddziela roztwór wodny o wartości $\text{pH}=7,0-8,0$ i przemywa małą objętością octanu etylu, który następnie odrzuca się.

Do roztworu wodnego dodaje się świeży octan etylu, a następnie chlorek potasowy w ilości wystarczającej do wysolenia produktu z warstwy wodnej. Warstwę wodną odrzuca się, a do roztworu octanu etylu dodaje się świeżą wodę. Sól potasową estru penicyliny rozpuszcza się łatwo w świeżej wodzie, a warstwę octanu etylu odrzuca się.

Warstwę wodną zawierającą żądany produkt zakwasza się do wartości $\text{pH}=2,2$ za pomocą 2n kwasu solnego, ekstrahuje octanem etylu, ekstrakt suszy za pomocą Na_2SO_4 i odparowuje, otrzymując 117 g surowego estru fenylowego α -karboksybenzylopenicyliny. Substancję tę rozpuszcza się ponownie w 1000 ml octanu etylu i dodaje 35,3 ml N-etylopiperydyny. Wykryształowaną sól aminową odsącza się i suszy w powietrzu, otrzymując 97,0 g produktu, co stanowi 42,7% wydajności teoretycznej. Produkt topnieje w temperaturze $145-147^\circ\text{C}$.

D. Hydroliza soli N-etylopiperydynowej α -karboksybenzylopenicyliny.

61,8 g kwasu borowego i 74,56 g chlorku potasowego rozpuszcza się w wodzie, po czym dopełnia się roztwór do objętości 2 litrów i dodaje 0,5 n wodorotlenek sodowy w ilości wystarczającej do uzyskania wartości $\text{pH}=9,0$.

Sól N'-etylopiperydynową estru fenylowego α -karboksybenzylopenicyliny rozpuszcza się w tym roztworze buforowym i miesza się mieszaninę w temperaturze pokojowej 25°C w ciągu 2,5 godziny. Mieszanina reakcyjna staje się bardziej kwaśna w miarę zachodzenia hydrolizy, aż do zakończenia reakcji, gdy wartość pH mieszaniny wynosi 8,45. Mieszanina mętnieje w ciągu ostatnich 15 minut trwania reakcji, gdyż ze słabo alkalicznego roztworu wydziela się wówczas produkt uboczny — fenol.

Wydzielanie krystalicznej soli dwusodowej. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury $0-10^\circ\text{C}$ i dodaje 400 ml ketonu metyloizobutyłowego, a następnie około 250 ml 2n kwasu solnego, co stanowi ilość odpowiednią do zakwaszenia mieszaniny do wartości $\text{pH}=2,2$.

Mieszaninę pozostawia się do rozwarstwienia, oddziela warstwę organiczną i warstwę wodną ekstrahuje dodatkowymi dwiema porcjami po 300 ml ketonu metyloizobutyłowego. Do połączonych ekstraktów dodaje się 200 ml wody, mieszaninę chłodzi się do temperatury $0-10^\circ\text{C}$, i w ciągu 5 minut wkrapla roztwór 8 g wodorowęglanu sodowego w 20 ml. Następnie do mieszaniny mającej wartość $\text{pH}=5,8$ dodaje się ostrożnie małą objętość nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego, doprowadzając wartość pH roztworu do 7,0.

Wodny ekstrakt soli sodowej α -karboksybenzylopenicyliny oddziela się i warstwę organiczną ekstrahuje dwiema porcjami wody po 150 ml. Do połączonych ekstraktów wodnych dodaje się 100 ml n-butanolu, miesza się i chłodzi mieszaninę do temperatury $0-10^\circ\text{C}$. Do mieszaniny dodaje się

2n kwas solny w ilości wystarczającej do uzyskania wartości pH roztworu 3,0 po czym pozostawia się mieszaninę do rozwarstwienia i oddziela warstwę butanolową.

Kwaśny roztwór wodny ekstrahuje się dwiema porcjami butanolu po 75 ml, połączone roztwory butanolowe o objętości 250 ml suszy się nad 300 g bezwodnego siarczanu sodowego w ciągu 1 godziny, a następnie odsącza do kolby trójszyjnej o objętości 1000 ml, wyposażonej w mieszadło mechaniczne i dodatkowy wkraplacz. Do otrzymanego roztworu wkrapla się w ciągu 20—30 minut 169 ml roztworu acetonowego soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1, zawierającego 207,5 mg soli w 1 ml.

Po dodaniu około połowy roztworu zaszczepia się mieszaninę krystaliczną solą dwusodową α -karboksybenzylopenicyliny i miesza w ciągu 30 minut, od zakończenia dodawania soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1, a następnie dodaje się 225 ml acetonu i miesza w ciągu dalszych 15 minut. Krystaliczną sól dwusodową odsącza się na filtrze ze szklanego spieku w atmosferze osuszonego azotu i odsączony osad przemywa 500 ml acetonu. Osad ten miesza się z 1000 ml świeżego acetonu, otrzymaną zawiesinę miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut, odsącza, jak uprzednio i pozostawia do wyschnięcia na filtrze w strumieniu suchego azotu w ciągu 16 godzin. Produkt ma postać sypkiego krystalicznego proszku o barwie białej, jest nieco higroskopijny i łatwo rozpuszczalny w wodzie. Otrzymuje się 25,6 g produktu, co stanowi 60% wydajności teoretycznej, a temperatura topnienia produktu wynosi $198-201^\circ$ (rozkład).

Powtarzając uprzednio opisany sposób, lecz stosując n-butanolowy roztwór soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 zamiast roztworu acetonowego, uzyskuje się takie same wyniki.

Przykład IV. Roztwór wodny po hydrolizie, otrzymany sposobem opisanym w przykładzie III-D, doprowadza się do wartości $\text{pH}=7$ za pomocą 2n kwasu solnego, następnie ekstrahuje się 3 porcjami po 200 ml n-butanolu. Wyciąg n-butanolowy odrzuca się, a do warstwy wodnej dodaje się 100 ml n-butanolu, miesza, chłodzi do temperatury $5-10^\circ\text{C}$ i dodając 2n kwas solny, doprowadza do wartości $\text{pH}=2,2$.

Warstwę n-butanolową oddziela się po odstaniu, a warstwę wodną ekstrahuje 2 porcjami po 75 ml n-butanolu. Połączone ekstrakty n-butanolowe suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym, odsącza i poddaje reakcji 169 ml roztworu acetonowego soli sodowej, kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1, zawierającego 207,5 mg soli sodowej w 1 ml, w temperaturze 10°C w ciągu 30 minut. Mieszaninę miesza się w ciągu 0,5 godziny, dodaje 250 ml acetonu i dalej miesza w ciągu 15 minut. Krystaliczną sól dwusodową odsącza się i suszy w atmosferze azotu.

Przykład V. Postępując w sposób opisany w przykładzie III-E, lecz stosując zamiast 2,10 równoważnika 1,00 równoważnik soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1, otrzymuje się krystaliczną sól jednosodową.

W podobny sposób stosując 1,00 i 2,20 równoważnika soli potasowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 zamiast soli sodowej tego kwasu, wytwarza się pojedynczą i podwójną sól sodową.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz doprowadzając do wartości pH=3,3 w etapie wstępnego zakwaszania, zyskuje się takie same wyniki.

Przykład VII. Krystaliczna sól jednosodowa α -karboksybenzylopenicyliny.

10

Roztwory butanolowe α -karboksybenzylopenicyliny, wytworzone sposobem opisanym w przykładach IIIA—IIIE suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym lub magnezowym, jak zaznaczono w tablicy, a następnie poddaje działaniu roztworu soli sodowej kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 w rozpuszczalniku organicznym, otrzymując sól jednosodową. Parametry procesu i wydajność produktu podano w tablicy.

Tablica

Czynnik suszący	%H ₂ O w butanolu ⁽¹⁾	Rozpuszczalnik	Równoważnik molowy ⁽²⁾	Temperatura °C	Wydajność %
(a) Na ₂ SO ₄	10,3	octan etylu	0,90	0—5	66,5
(b) Na ₂ SO ₄	10,9	octan etylu	0,95	15—25	96,5
(c) NaSO ₄	10,9	n-butanolo	0,95	15—25	95,5

(1) % wody w n-butanolu po osuszeniu

(2) równoważniki molowe stosowanej soli sodowej

Przykład VIII. Sól dwusodową α -karboksybenzylopenicyliny.

0,01 mola soli jednosodowej α -karboksybenzylopenicyliny, otrzymanej sposobem opisanym w przykładzie VII, dodaje się do roztworu 0,01 mola wodorotlenku sodowego w 25 ml wody. Sól dwusodową wyosabnia się przez suszenie z wymrażaniem.

Podobnie wytwarza się sól dwupotasową z soli jednopotasowej α -karboksybenzylopenicyliny i wodorotlenku potasowego.

Jeżeli zamiast wodorotlenków metali alkalicznych stosuje się równocześnie ilości wodorowęglanów lub węglanów tych metali, to otrzymuje się takie same wyniki.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania krystalicznej soli α -karboksybenzylopenicyliny z metalem alkalicznym, **znamienny tym**, że wodny roztwór α -karboksybenzylopenicyliny o wartości pH=2—3,5 ekstrahuje się rozpuszczalnikiem takim, jak n-butanolo lub keton metyloizobutyloowy, suszy otrzymany wyciąg do zawartości wody, wynoszącej 3—20% wagowych, i traktuje go solą kwasu 2-etylopentanokarboksylowego-1 z metalem alkalicznym takim, jak sól lub potas i następnie rozdziela otrzymane produkty znanymi sposobami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w temperaturze 5—25°C.

