



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209641

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 499/00

/22/ Přihlášeno 28 07 80
/21/ /PV 5299-80/

(40) Zveřejněno 27 02 81

(45) Vydáno 15 02 83

(75)

Autor vynálezu

NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc. a MARCOVÁ JANA, PRAHA

(54) Dihydrát sulfoxidu benzylpenicilinu a způsob jeho výroby

Vynález se týká nového dihydrátu sulfoxidu benzylpenicilinu a způsobu jeho výroby. Tato látka je základním meziproduktem výroby polosyntetického antibiotika cefalexinu. Podle vynálezu se výhodně získává oxidací draselné soli benzylpenicilinu komerčně dostupným oxidačním činidlem na bázi technické směsi kyseliny peroctové s peroxidem vodíku, ve vodném prostředí, při teplotě do 10 °C.

Vynález se týká dihydrátu sulfoxidu benzylpenicilinu a způsobu jeho výroby.

Jak je známo, představují sulfoxidy různé substituovaných 6-aminopenicilanových kyselin klíčové meziprodukty syntézy cefemových derivátů. Například takovým důležitým meziproduktem syntézy orálního cefalosporinového antibiotika cefalexinu je sulfoxid benzylpenicilinu. Při této syntéze se nepoužívá obvyklých p-nitrobenzyllových nebo trichlorethyllových chránících skupin (J. J. de Koenig se sp., J. J. Org. Chem. 40, 1346, 1975).

Podle známého stavu techniky se nedařilo zprvu vůbec oxidovat přímo benzylpenicilin. Bylo proto použito chránících skupin, které byly po oxidaci odstraněny. Tak například byl benzylpenicilin převáděn nejprve v benzylester, který byl oxidován v příslušný sulfoxid-ester a ten potom debenzylován na sulfoxid s t.t. 142 až 143 °C (A. W. Chow se sp., J. Org. Chem. 27, 1381, 1962).

Podobně byl převáděn benzylpenicilin nejprve v kyanmethylester, který byl oxidován a po odstranění chránící skupiny byl získán sulfoxid benzylpenicilinu s t.t. 126 °C (rozklad) (E. Gudall se sp., Tetrahedron Letters 1962, 381).

Je zřejmé, že popsané způsoby výroby sulfoxidu benzylpenicilinu jsou velmi neekonomické. Obsahují kromě oxidace ještě nejméně dva další reakční stupně navíc, tj. zavedení chránící skupiny a její odstranění.

Volnou sulfoxid-kyselinu se podařilo připravit i přímou oxidací benzylpenicilinu, a to jodistanem draselným. Látka byla izolována z chloroformového roztoku vysrážením etherem (J. J. de Koenig se sp., citováno výše). Kromě skutečnosti, že jodistan draselný představuje drahé oxidační činidlo, je další nevýhoda v tom, že se při srážení vždy část látky vylučuje ve formě oleje a navíc, při použití méně čisté výchozí látky, tj. draselné soli benzylpenicilinu, nekrystaluje vzniklý sulfoxid benzylpenicilinu buď vůbec, nebo v nízkém výtěžku a nevyhovující čistotě. Jak bylo pokusně ověřeno, vyskytují se podobné nesnáze i při pokusech použít k oxidaci peroxidu vodíku, kdy může docházet až k přeoxidování za vzniku sulfonu.

Jak je z uvedeného patrné, nejsou zmíněné postupy vhodné pro realizaci v technickém měřítku. Byla proto hledána cesta, jak dospět k žádanému produktu jednoduchým, bezpečným a ekonomickým způsobem. Takovou cestu představuje způsob podle vynálezu, který kromě technicky velmi výhodného postupu poskytuje novou látku, a to dihydrát sulfoxidu benzylpenicilinu, jako dobře krystalující definovatelné chemické individuum.

Způsob podle vynálezu vychází jako dosavadní způsoby z oxidace solí benzylpenicilinu s alkalickým kovem, zejména soli draselné; jeho podstata spočívá v tom, že se oxidace provádí ve vodném prostředí organickou perkyselinou, v přítomnosti peroxidu vodíku, při teplotě 0 až 10 °C, s výhodou při teplotě 2 až 6 °C.

Při výhodné alternativě provedení způsobu podle vynálezu se oxidace provádí vodným roztokem obsahujícím kyselinu peroctovou ve hmotnostní koncentraci 25 až 40 %, s výhodou 30 až 35 % a peroxid vodíku ve hmotnostní koncentraci 5 až 15 %, s výhodou 7 až 10 %, přičemž se účelně používá vodného roztoku, který obsahuje kyselinu peroctovou v přebytku 1,1 až 2,0 molekvivalentů, s výhodou 1,3 až 1,5 molekvivalentů, vztaženo na hmotnost výchozí draselné soli benzylpenicilinu.

Při provedení způsobu podle vynálezu se používá levné, komerčně snadno dostupné oxidační činidlo, levné a pracovní bezpečné reakční prostředí, tj. voda. Koncentrace roztoku výchozí draselné soli benzylpenicilinu nemá podstatný význam, může se pohybovat v poměrně širokých mezích. Podle zkušeností je však nejvhodnější hmotnostní poměr 1:10. Průběh reakce je rychlý, výtěžky velmi čitého produktu jsou téměř kvantitativní, bez nebezpečí vzniku nežádoucího sulfonu a beze zbytků nezoxidovaného výchozího benzylpenicilinu. Nový

dihydrát sulfoxidu benzylpenicilinu, charakterizovaný fyzikálně chemickými metodami, je dobře krystalizující látka s t. t. 110 až 120 °C. Z reakční směsi se izoluje okyselením na pH 2,0 až 2,5. Tím, že se od začátku pracuje ve vodě a se značně zředěným roztokem organické perokyseliny, odpadá jakékoliv riziko. Produkt se snadno čistí promýváním dostatečným množstvím vody do ztráty reakce na peroxidické látky.

Bylo rovněž zjištěno, že nový dihydrát sulfoxidu benzylpenicilinu lze získat vymícháním koncentrovaných roztoků sulfoxidu benzylpenicilinu v chloroformu, získaných jakýmkoliv známým způsobem, s malým množstvím vody, ovšem z technického i ekonomického hlediska je jasné, že způsob podle vynálezu je podstatně výhodnější.

Způsob podle vynálezu všemi svými parametry je mimořádně vhodný pro technické měřítko.

Podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplývají z následujícího příkladu provedení, který však vynález nijak neomezuje.

Příklad provedení

127 g nesterilní surové draselné soli benzylpenicilinu se za míchání rozpustí v 1 litru destilované vody. Přidá se 270 g hrubě tlučeného ledu, čímž se za míchání roztok ochladí asi na 5 °C. Při této teplotě se za míchání během 2 minut přidá 98 g vodného roztoku, obsahujícího 31 až 32 % hmot. kyseliny peroctové a 6 až 7 % hmot. peroxidu vodíku a míchá se dalších 15 minut. Reakční směs, jejíž pH má hodnotu kolem 4, se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2,2 až 2,5. Po 15 minutách míchání se vyloučený krystalický sulfoxid odsaje a promyje vodou až do negativní reakce na přítomnost peroxidických sloučenin a potom se suší 8 hodin při teplotě 50 °C ve vakuové sušárně. Získá se 129 g dihydrátu sulfoxidu benzylpenicilinu, který delším sušením nebo při vyšší teplotě ztrácí část krystalové vody. Látku lze snadno překrystalovat ze zředěného ethanolu, získá se ve formě dlouhých jehliček o t.t. 110 až 120 °C (rozklad). Při chromatografii na tenké vrstvě v soustavě ethylacetát : n-butanol : pyridin : kyselina octová : voda = 42:21:21:6:10 je látka jednotná. Dihydrát obsahuje 8,5 až 9,5 hmot. vody, jeho titrační analýzou se nachází obsah 100 % teorie.

NMR - spektrum v DMSO - d_6 :

1.20s	/3H/	
1.60s	/3H/	C - CH ₃
3.59s	/2H/	CH ₂ - ar
4.31s	/1H/	3 - H
5.39d	/1H/	J = 4.OH _z 5 - H
5.79dd	/1H/	J = 9.5; 4.OH _z 6 - H
7.29s	/5H/	Ar
7.90d	/1H/	J = 9.5 H _z NH

Pozn.: je-li k dispozici reakční zařízení s účinným chlazením, není nutné na začátku reakce chladit tlučeným ledem. Množství vody k rozpuštění draselné soli benzylpenicilinu činí potom objemový desetinásobek výchozího hmotnostního množství draselné soli.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Dihydrát sulfoxidu benzylpenicilinu.

2. Způsob výroby dihydrátu sulfoxidu benzylpenicilinu podle bodu 1 oxidací soli benzylpenicilinu s alkalickým kovem, zejména soli draselné, vyznačující se tím, že se oxidace

provádí ve vodném prostředí organickou perkyselinou, v přítomnosti peroxidu vodíku, při teplotě 0 až 10 °C, s výhodou při teplotě 2 až 6 °C.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se oxidace provádí vodným roztokem obsahujícím kyselinu peroctovou ve hmotnostní koncentraci 25 až 40 %, s výhodou 30 až 35 % a peroxid vodíku ve hmotnostní koncentraci 5 až 15 %, s výhodou 7 až 10 %.

4. Způsob podle bodu 2 a 3 vyznačující se tím, že se oxidace provádí vodným roztokem obsahujícím kyselinu peroctovou v přebytku 1,1 až 2,0 molekvivalentů, s výhodou 1,3 až 1,5 molekvivalentů, vztaženo na hmotnost výchozí draselné soli benzylpenicilinu.