

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 28.II.1964 (P 103 874)

Pierwszeństwo: 28.II.1963
dla zastrz. 1—6, 10—11
03.XII.1963 dla zastrz 7 i 9
Wielka Brytania

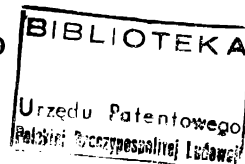
Opublikowano: 5.X.1966

Kl. 12p, 4/01

MKP C 07 d

99/16

UKD

Właściciel patentu: Beecham Research Laboratories Limited, Brentford,
Middlesex (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania penicylin lub ich nietoksycznych soli

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania penicylin, lub ich nietoksycznych soli, a w szczególności aminoacylopenicylin.

Penicyliny, wytworzone sposobem według wynalazku, są cennymi środkami do zwalczania bakterii, stanowią wartościowe dodatki do pokarmów zwierzęcych, środki do leczenia zapalenia gruczołu sutkowego u bydła oraz środki do leczenia drobiu, zwierząt i ludzi, zwłaszcza przy zwalczaniu chorób zakaźnych, wywoływanych przez bakterie Gram — dodatnie i Gram — ujemne.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania penicylin o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawiony lub niepodstawiony alkil, aralkil, aryl lub grupę heterocykliczną, jak również nietoksycznych soli tych penicylin, przy czym sposób ten polega na hydrolizowaniu chronionej przy azocie penicyliny o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, R₁ oznacza alkil, aralkil lub aryl, R₂ oznacza alkil, aralkil, aryl, grupę alkoxy, aralkoxy lub aryloxy, zaś R₃ oznacza atom wodoru, alkil, aralkil lub aryl, przy czym R₃ wraz z R₁ lub R₂ mogą tworzyć pierścień.

Zgodnie z wynalazkiem można też poddawać hydrolizie nietoksyczne sole penicyliny o wzorze 2, jak sól sodowa, potasowa, wapniowa, glinowa i amonowa oraz podstawione sole amin, na przykład sole takich nietoksycznych amin, jak trójalkilaminy, zwłaszcza trójetyloamina, prokaina, dwubenzylloamina, N-benzyl-beta-fenetyloamina, 1-efenami-

2

na, N,N'-dwubenzylloetylenodwuamina, dehydroabietylloamina, N,N'-bis-dehydroabietylloetylenodwuamina oraz inne aminy, stosowane w celu wytwarzania soli z benzylopenicyliną.

Chronione przy azocie penicyliny o wzorze ogólnym 2 wytwarza się na drodze reakcji kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli, w środowisku wodnym albo bezwodnym, z czynną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, w którym R, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie.

Jako czynne pochodne kwasu o wzorze 3 stosuje się mieszane bezwodniki otrzymywane przez reakcję soli tego kwasu z chloromrówczanem alkilu w środowisku bezwodnym, a także pośrednie produkty reakcji wspomnianego kwasu z karbodwuimidami, na przykład z N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidem lub z karbonylodwuimidazolem.

Szczególnie korzystnie jest stosować sposób według wynalazku nie wyodrębniając ze środowiska reakcyjnego chronionych przy azocie penicylin o wzorze ogólnym 2, lecz poddawać je hydrolizie w tym środowisku. Hydrolizę można przeprowadzać w roztworze wodnym lub w mieszaninie wody z organicznym rozpuszczalnikiem, najlepiej przy pH w granicach 1—5 i w temperaturze otoczenia.

Jeden ze sposobów prowadzenia hydrolizy zgodnie z wynalazkiem polega na dodawaniu do roztworu soli aminowej chronionej przy azocie penicyliny w roztworze organicznego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników, takiej ilości wod-

nego roztworu kwasu mineralnego lub mocnego kwasu organicznego, aby doprowadzić pH roztworu do 1—5.

Inny sposób według wynalazku polega na traktowaniu soli metalu alkalicznego penicyliny chronionej przy azocie wodnym roztworem kwasu, na przykład rozcieńczonym kwasem octowym lub rozcieńczonym kwasem solnym.

Zakończenie reakcji hydrolizy poznaje się po zaniku penicyliny chronionej przy azocie, określającym za pomocą chromatografii papierowej. Otrzymaną penicylinę o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się i oczyszcza jedną z metod, stosowanych do oczyszczania aminopenicylin.

Kwasy o ogólnym wzorze 3 są prawdopodobnie substancjami tautomerycznymi i mogą być przedstawione wzorami ogólnymi 3a oraz 3b. Podobne uwagi odnoszą się i do pochodnych penicylin o wzorze ogólnym 2, ale dla uproszczenia wszystkie te związki są tu określane zgodnie z wzorami ogólnymi 2 oraz 3a. Linie przerywane we wzorach 2, 3a i 3b oznaczają wiązania wodorowe.

Sole kwasów o ogólnym wzorze 3 wytwarza się korzystnie przez kondensację α -aminokwasu o wzorze ogólnym 4, lub jego soli z β -dwuketonem albo β -ketonoestrem o wzorze ogólnym 5.

Reakcja to przebiega według schematu 1, przy czym jeden ze sposobów przeprowadzenia tej kondensacji został opisany przez Dane i in. (Angew. Chem., 1962, 74, 873). Można stosować optyczny izomer aminokwasu o wzorze 4, lub mieszaninę racemiczną.

Większą wydajność penicylin będących ostatecznym produktem reakcji można osiągnąć przez poddawanie hydrolizie roztworów chronionych przy azocie penicylin, przygotowanych przez reakcję kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli z mieszanym bezwodnikiem, otrzymanym na drodze reakcji soli metalu alkalicznego kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3 z chloromrówczanem alkilu w obecności małej ilości katalizatora.

Jako katalizatory nadają się tu szczególnie związki o ogólnym wzorze 6, gdzie X oznacza atom wodoru lub alkil, alkil podstawiony, fenyl, fenyl podstawiony lub grupę karboksylową, zaś Y oznacza atom wodoru lub niższy alkil, względnie X i Y oznaczają razem dowolny rodnik dwuwartościowy, etylen, podstawiony etylen, trójmetylen, podstawiony trójmetylen, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ lub $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$. Przykładami takich katalizatorów są N-metylomorfolina i N,N'-dwumetylobenzyloamina.

Korzystnie jest przygotować mieszaną bezwodnik w obojętnym, mieszącym się z wodą rozpuszczalniku, na przykład w suchym acetonie i poddawać go następnie reakcji z wodnym roztworem soli kwasu 6-aminopenicylanowego, na przykład soli metalu alkalicznego lub soli z trzeciorzędową aminą, zwłaszcza trójetyloaminą. Po usunięciu organicznego rozpuszczalnika chroniona przy azocie penicylina pozostaje w wodnym roztworze i ulega bezpośrednio hydrolizie za pomocą mineralnego kwasu, dając wolną aminocylopenicylinę. Uwolniony czynnik chroniący azot usuwa się przez ekstrahowanie rozpuszczalnikiem, po czym pod-

wyższą się pH fazy wodnej do wartości 4—7 tak, że aminopenicylina krystalizuje.

Oddzielanie β -dwuketonu lub β -ketonoestru, utworzonego w czasie reakcji od aminopenicyliny można przeprowadzić rozpuszczając te produkty uboczne w rozpuszczalnikach, które nie rozpuszczają aminopenicyliny, na przykład w eterze, chloroformie lub benzenie.

Sposób według wynalazku nadaje się szczególnie do wytwarzania α -aminobenzylopenicyliny. Ta penicylina, jak i inne penicyliny tu wymienione, mogą występować w formach epimerycznych i jest rzeczą oczywistą, że sposób według wynalazku obejmuje te formy.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. Sól sodowa kwasu N-(1-acetylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego.

Zawiesinę 6,9 g soli sodowej kwasu D(-)- α -aminofenylooctowego w 200 ml etanolu potraktowano 4,2 ml acetyloacetonu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Prawie klarowny, jasnożółty roztwór przesączono, odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wysuszono nad pięciotlenkiem fosforu w próżni, otrzymując 10 g soli sodowej kwasu N-(1-acetylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego. Po przekrystalizowaniu z lekkiej benzyny produkt rozkłada się w temperaturze 115—121°C. Stwierdzono następujący skład: C — 61,1%, H — 6,1%, N — 5,5% i Na — 8,7% podczas gdy wzorowi $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NNaO}_3$ odpowiada skład: C — 61,1%, H — 5,5%, i Na — 9%.

Przykład II. Sól sodowa kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego. Zawiesinę 17,3 g soli sodowej kwasu D(-)- α -aminofenylooctowego w 300 ml etanolu potraktowano 10,8 ml estru metylowego kwasu acetylooctowego i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, otrzymując klarowny, bezbarwny roztwór. Po ochłodzeniu oddzielono 11,3 g kryształów soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego o temperaturze topnienia 244—248°C a dalsze 14,4 g tego związku otrzymano przez odparowanie przesączo po oddzieleniu kryształów. Otrzymany produkt zawierał: C — 57,3%, H — 5,4%, N — 4,9%, Na — 8,1%, podczas gdy wzorowi $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NNaO}_4$ odpowiada: C — 57,7%, H — 5,2%, N — 5,2%, Na — 8,5%.

Przykład III. Sól sodowa kwasu N-(1-acetylopropenyl-2)- α -amino- γ -metylotiomasłowego. Zawiesinę 1,7 g soli sodowej DL-metioniny w 25 ml etanolu potraktowano 1 ml acetyloacetonu i mieszaninę ogrzewano 2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Postępując następnie jak podano w przykładzie I, otrzymano 2,5 g soli sodowej kwasu N-(1-acetylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotiomasłowego o temperaturze topnienia 165—170°C. Otrzymany produkt zawierał: C — 47,8%, H — 6,6%, N — 5,5%, Na — 8,9%, S — 12,2%, podczas gdy wzorowi $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NNaO}_3\text{S}$ odpowiada skład: C — 47,7%, H — 6,4%, N — 5,5%, Na — 9,1% oraz S — 12,7%.

Przykład IV. Sól sodowa kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotiomasłowego. Postępując jak w przykładzie III, tylko zamiast acetyloacetonu stosując 1,1 ml estru metylowego kwasu acetylooctowego, otrzymano 2,4 g wymienionej soli o temperaturze topnienia 90—95°C.

Przykład V. N-(1-acetylopropenylo-2)- α -aminobenzylpenicylina.

a) Sól z trójetiloaminą. 2,56 g soli sodowej kwasu N-(1-acetylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego, przygotowanego jak w przykładzie I, rozpuszczono w 25 ml dwuchloru metylenu i ochłodzono do temperatury -5°C, a następnie potraktowano 0,96 ml chloromrówczanu etylu, dodając po pięciu minutach kroplę pirydyny. Mieszaninę mieszano w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C i powstałą zawiesinę dodano do ochłodzonego lodem roztworu 2,16 g kwasu 6-aminopenicylanowego i 0,5 ml trójetiloaminy w 50 ml dwuchloru metylenu. Mieszano dalej w ciągu 3 godzin w temperaturze 0°C, przesączono i przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość, potraktowano bezwodnym eterem, dała jasnożółty, stały produkt, który zebrano i wysuszono w próżni nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymano 4,0 g penicylinowej soli trójetiloaminy, którą na podstawie kalorymetrycznej próby z hydroksylaminą określono jako 60 procentową.

b) Sól sodowa. Roztwór 2,5 g soli sodowej kwasu N-(1-acetylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego w 25 ml suchego acetonu ochłodzono do temperatury -5°C i potraktowano 0,95 ml chloromrówczanu etylu i po 5 minutach dodano kroplę pirydyny, mieszano w ciągu 15 minut w temperaturze 0°C, a następnie ochłodzono do temperatury -45°C i dodano możliwie najszybciej do silnie mieszanego i ochłodzonego lodem roztworu 2,15 g kwasu 6-aminopenicylanowego w 28 ml 3 procentowego roztworu wodnego kwaśnego węglanu sodowego, przy czym dbano o to, aby temperatura mieszaniny nie podniosła się ponad 0°C. Otrzymany żółty roztwór mieszano 30 minut w temperaturze 0°C, a następnie w ciągu dalszych 30 minut bez chłodzenia od zewnątrz. Po odparowaniu w temperaturze poniżej 25°C, a następnie wysuszeniu nad pięciotlenkiem fosforu w próżni, otrzymano 4,0 g soli sodowej penicyliny, która jak wykazała próba kolorymetryczna z hydroksylaminą, miała czystość 75%.

Przykład VI. Sól trójetiloaminowa N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -aminobenzylpenicyliny. Zawiesinę 2,7 g soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego w 25 ml bezwodnego dwuchloru metylenu, przygotowaną jak opisano w przykładzie II, przekształcono w mieszaną bezwodnik i sprężano z 2,16 g kwasu 6-aminopenicylanowego w sposób opisany w przykładzie Va. Otrzymano 4,2 g soli penicyliny z trójetiloaminą, przy czym czystość jej, oznaczona kalorymetrycznie przez próbę z hydroksylaminą, wynosiła 59%.

Przykład VII. N-(1-acetylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotioprotylopenicylina.

a) Sól z trójetiloaminą. Zawiesinę 2,5 g soli sodowej kwasu N-(1-acetylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotiomasłowego w 25 ml bezwodnego dwuchloru metylenu, przygotowaną jak w przykładzie III, przeprowadzono w mieszaną bezwodnik i sprężono z 2,16 g kwasu 6-aminopenicylanowego w sposób opisany w przykładzie Va. Otrzymano 3,9 g soli penicyliny z trójetiloaminą. Czystość jej, oznaczona kolorymetrycznie przez próbę z hydroksylaminą, wynosiła 53%.

b) Sól sodowa. Roztwór 2,5 g soli sodowej kwasu N-(1-acetylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotiomasłowego w 25 ml bezwodnego acetonu przeprowadzono w mieszaną bezwodnik i sprężono z 2,16 g kwasu 6-aminopenicylanowego w sposób podany w przykładzie Vb. Otrzymano 4,2 g soli sodowej penicyliny, której czystość, określona kolorymetrycznie z hydroksylaminą, wynosiła 57%.

Przykład VIII. Sól trójetiloaminowa N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotioprotylopenicyliny. Przez reakcję 2,7 g soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotiomasłowego, otrzymanej jak w przykładzie IV, z kwasem 6-aminopenicylanowym poprzez mieszaną bezwodnik, jak opisano w przykładzie Va, otrzymano surową sól trójetiloaminową penicyliny w postaci gumowatego ciała stałego, o zdolności zwalczania bakterii grupy *Bacillus subtilis*.

Przykład IX. Kondensacja różnych, podstawionych w pierścieniu kwasów DL- α -aminofenylooctowych z acetylooctanem metylu. Sole sodowe odpowiednich aminokwasów kondensowano z acetylooctanem metylu w sposób opisany w przykładzie II, otrzymując sole sodowe następujących pochodnych kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowego, przy czym niektóre z nich były solwatami:

Podstawienie w pierścieniu Temperatura topnienia.

benzenowym	(rozkład)
o-fluoro	147—149°
m-fluoro	nieokreślona
p-fluoro	152—153°
o-chloro	160—165°
m-chloro	170—171°
p-chloro	164—165°
3,4-dwuchloro	165—167°
m-nitro	205—207°
m-hydroksy	198—200°

Przykład X. Kondensacja kwasu D(-)- α -aminofenylooctowego z różnymi związkami karbonyłowymi. Sole metali alkalicznych kwasu D(-)- α -aminofenylooctowego zawieszano w niższym alkanolu i kondensowano z odpowiednim związkiem karbonylowym, zasadniczo jak w przykładzie I. Temperatury topnienia otrzymanych soli chronionych przy azocie aminokwasów, niekiedy będących solwatami, podane są poniżej:

Składnik karbonylowy	Jon metalu	Rozpuszczalnik	Temperatura topnienia (rozkładu)
Acetylooctan etylu	Na	EtOH	255—262°
Acetylooctan etylu	K	EtOH	234—236°
α -metyloacetylooctan etylu	Na	EtOH	233—237°
Ester etylowy kwasu cykloheksanono-2-karboksylowego-1	Na	EtOH	268—269°
Ester etylowy kwasu cyklopentanono-2-karboksylowego-1	K	EtOH	243—245°
Ester dwuetylowy kwasu propanono-2-dwukarboksyloвого-1,3	Na	EtOH	80—95°
Benzoilacetone	K	MeOH	190—192°
2-acetylocykloheksanon	Na	EtOH	96—102°

Przykład XI. α -aminobenzylpenicylina.

a) 0,38 g soli trójetyloaminowej N-(1-acetylopropenylo-2)- α -aminobenzylpenicyliny, przygotowanej jak w przykładzie V, rozpuszczono w mieszaninie 20 ml chloroformu i 25 ml acetonu, potraktowano 0,4 ml 2 n kwasu solnego do otrzymania pH = 2,5—3 i mieszano w ciągu 90 minut. Mieszaninę ekstrahowano następnie starannie 35 ml wody i rozdzielono warstwy. Żółtawą fazę wolną przemyto taką samą objętością eteru, dodano roztworu kwaśnego węglanu sodowego do otrzymania pH = 7 i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 25°C. Po wysuszeniu pozostałości w próżni nad pięciotlenkiem fosforu otrzymano 0,2 g α -aminobenzylpenicyliny, której czystość, oznaczona kolorymetrycznie z hydroksylaminą, wynosiła 23%.

b) 0,55 g trójetyloaminowej soli N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -aminobenzylpenicyliny, przygotowanej jak w przykładzie VI, rozpuszczono w mieszaninie 25 ml chloroformu i 20 ml acetonu, mieszano w ciągu 90 minut z 0,5 ml 2 n roztworu kwasu solnego przy pH = 3. Postępując z mieszaniną jak opisano wyżej, otrzymano 0,35 g α -aminobenzylpenicyliny o czystości 40%.

c) Każdą z soli chronionych przy azocie kwasów α -aminofenylooctowych, opisanych w przykładzie X zawieszono lub rozpuszczono w chlorku metylenu, przekształcano w temperaturze —5°C w mieszaną bezwodnik etoksymrówkowy i sprzężono z kwasem 6-aminopenicylanowym w sposób podany w przykładzie Va. Otrzymaną penicylinę chronioną przy azocie rozpuszczono w acetonie i hydrolizowano w temperaturze pokojowej dwoma równoważnikami kwasu solnego stosując roztwór 0,3 n, w ciągu 2 godzin przy pH = 2—3. Następnie mieszaninę rozcieńczono chlorkiem metylenu i oddzielono warstwę wodną, doprowadzono pH do 5 i odparowano do sucha w niskiej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem. W każdym przypadku stwierdzono za pomocą papierowej chromatografii, że otrzymany produkt był α -aminobenzylpenicyliną. Czystość próbek, oznaczona kolorymetrycznie z hydroksylaminą, wahała się od 25 do 79%.

Przykład XII. α -amino- γ -metylotiopropylpenicylina.

a) Trójmetyloaminową sól N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotiopropylpenicyliny, opisaną w przykładzie VIII, rozpuszczono w mieszaninie 40 ml chloroformu i 40 ml acetonu, mieszano w ciągu godziny z 5,2 ml 2 n roztworu kwasu solnego. Postępując dalej jak w przykładzie XIa otrzymano 2,6 g α -amino- γ -metylotiopropylpenicyliny o czystości 25%. Chromatografia papierowa ujawniła tylko jedną strefę czynności antybiotycznej, nie pochodzącej od wyjściowej penicyliny.

b) 0,45 g soli sodowej N-(1-acetylopropenylo-2)- α -amino- γ -metylotiopropylpenicyliny, otrzymanej jak w przykładzie VIIb, rozpuszczono w 25 ml wody, potraktowano 0,5 ml 2 n roztworu kwasu solnego i mieszano 90 minut. Bezbarwny roztwór ekstrahowano następnie eterem w ilości 25 ml i ekstrakty odrzucono. Fazę wodną doprowadzono do pH = 7 za pomocą roztworu kwaśnego węglanu sodowego, odparowano w niskiej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem i wysuszone w próżni nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymano 0,4 g α -amino- γ -metylotiopropylpenicyliny, której czystość, oznaczoną przez kolorymetryczną próbę z hydroksylaminą, wynosiła 48%.

Przykład XIII. Różne α -aminobenzylpenicyliny podstawione w pierścieniu. Każdą z soli sodowych podstawionych w pierścieniu kwasów N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)- α -aminofenylooctowych, opisanych w przykładzie IX, zawieszono w chlorku metylenu, przekształcono w mieszaną bezwodnik etoksymrówkowy i sprzężono z kwasem 6-aminopenicylanowym w sposób podany w przykładzie Va. Otrzymane penicyliny chronione przy azocie traktowano w acetonie, w temperaturze pokojowej, w ciągu 30 minut — 2 godzin jednym równoważnikiem rozcieńczonego kwasu solnego. Przez odparowanie roztworów w niskiej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem i następnie ucieranie pozostałości z chlorkiem metylenu, otrzymano surowe, stałe α -aminopenicyliny. Powstanie tych nowych penicylin potwierdzono drogą papierowej chromatografii. Czystość różnych produktów, oznaczona przez kolorymetryczną próbę z hydroksylaminą, była następująca:

	Podstawienie w pierścieniu benzenowym	Chroniona przy azocie penicylina	Wolna α -aminopenicylina
50	o-fluoro	68%	48%
	m-fluoro	65%	46%
	p-fluoro	68%	47%
	o-chloro	—	50%
	p-chloro	—	59%
55	3,4-dwuchloro	66%	47%
	m-nitro	—	61%

Przykład XIV. Krystaliczny kwas 6-[D(-) α -aminofenyloacetamid]penicylanowy.

a) 10,5 ml chloromrówczanu etylu w 350 ml bezwodnego acetonu ochłodzonego do temperatury —8°C i dodano 4 krople N-metylomorfoliny. Mieszaninę mieszano w temperaturze —8 — —5°C i dodawano do niej w ciągu 2 minut 30 g soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)D

(-)- α -aminofenylooctowego. Następnie mieszano w ciągu dalszych 20 minut. Zawierała ona czynny bezwodnik mieszany w roztworze i chlorek sodowy w zawieszynie. W międzyczasie przygotowano roztwór o pH = 8 z 25 g kwasu 6-aminopenicylanowego, 150 ml wody i 17–18 ml trójetyleaminy, rozcieńczono 150 ml acetonu i ochłodzono do temperatury w granicach –8 — –5°C, a następnie dodano mieszany bezwodnik, mieszając bardzo silnie w ciągu 5 minut, po czym mieszano dalej w ciągu godziny.

Z mieszaniny odparowano w niskiej temperaturze i pod niskim ciśnieniem aceton, dodano 25 ml metyloizobutyloketonu, a następnie dodano stężony kwas solny, mieszając silnie, aby doprowadzić pH fazy wodnej do 2. Mieszano dalej w ciągu 15 minut, dodając w miarę potrzeby kwas solny, po czym warstwy oddzielono i roztwór wodny mieszano dodając ostrożnie 10 procentowy roztwór wodorotlenku sodowego w celu osiągnięcia pH roztworu 6–6,4. Rozpoczęła się wkrótce krystalizacja i mieszaninę pozostawiono na noc w chłodni. Następnego dnia odsączono produkt, przemyto dwiema porcjami po 10 ml wody i wysuszono w powietrzu o temperaturze 40°C. Otrzymano uwodniony kwas 6-/D(-)- α -aminofenyloacetamido/-penicylanowy. Produkty z kilku prób zawierały 80–85% czystej, bezwodnej penicyliny, co wykazały badania alkalimetryczne i mikrobiologiczne. Otrzymywano 33–36 g produktu, co odpowiada wydajności 66–72%.

Przykładowa próbka miała $\alpha/\frac{21}{D} = +240^\circ$ (C = 0,32 w wodzie) i skład następujący: C — 47,3%, H — 6,4%, N — 10,2%, S — 7,4%, H₂O — 13,3% podczas gdy wzorowi C₁₆H₁₉N₃O₄S, 3H₂O odpowiada: C — 47,6%, H — 6,3%, N — 10,4%, S — 7,9%, H₂O — 13,4%.

b) Powyższy eksperyment powtórzono biorąc zamiast soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)D(-)- α -aminofenylooctowego równoważną ilość produktu kondensacji soli sodowej kwasu D(-)- α -aminofenylooctowego estru dwuetylowego kwasu propanono-2-dwukarboksylowego-1,3, opisanego w przykładzie X. Krystaliczny, uwodniony produkt otrzymano z wydajnością 42%, przy czym stwierdzono, że produkt ten zawierał 81% czystej, bezwodnej penicyliny.

c) Zawieszinę 135,5 g (0,5 mola) soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2) α -aminofenylooctowego w 1750 ml acetonu ochłodzonego do temperatury –20°C i mieszano silnie, dodając doń 54,5 g (0,5 mola) chloromrówczanu etylu i 12,5 ml 1 procentowego roztworu N,N'-dwumetylobenzyloaminy w acetonie. Mieszano 25 minut w temperaturze –20°C i dodano do mieszaniny ochłodzony roztwór, przygotowany z 108 g (0,5 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego, 250 ml wody oraz takiej ilości 1 n roztworu wodorotlenku sodowego, jaka była potrzebna dla doprowadzenia pH roztworu do 7.. Dodano następnie 750 ml acetonu, mieszano 30 minut podnosząc temperaturę –15°C — –0°C, usunęło acetone pod niewielkim ciśnieniem i w niskiej temperaturze, otrzymując około 500 ml stężonego roztworu wodnego. Następnie dodano 1250 ml metyloizobutyloketonu oraz 192,5 ml 100 procentowego kwasu mrówkowego i mieszano silnie w ciągu go-

dziny i pozostawiono na 16 godzin w temperaturze 0 — 5°C. Wykryształizowaną penicylinę odsączono, przemyto dwa razy 50 ml wody i wysuszono w temperaturze 35 — 40°C. Otrzymano 136 g produktu o czystości 87% i o zawartości wody 12,5%.

d) Powtórzono przykłady a) i c), stosując zamiast N-metylomorfoliny lub N,N'-dwumetylobenzyloaminy odpowiednie ilości katalizatorów, podane w poniższej tabeli:

Katalizator	Wydajność po uwzględnieniu czystości
N-metylopiperydyna	63%
metylojodek N-metylopiperydyny	31%
2-hydroksymetylo-N-metylopirolidyna	46%
2-dwumetyloaminoetanol	59%
3-dwumetyloaminopropanol-1	67%
1-dwumetyloaminopropanol-2	60%
chlorowodorek chlorku 2-dwumetyloaminoetylowego	61%
chlorowodorek kwasu dwumetyloaminooctowego	57%
tlenek N,N'-dwumetyloirystyloaminy	55%

Dobre wyniki dawały również katalizatory takie, jak chlorowodorek trójmetyloaminy, N,N'-dwumetylomirystyloamina, N-metylopirolidyna i N,N'-dwumetylopiperazyna. Różne wyniki otrzymywano stosując pirydynę, piperydynę, pirolidynę i morfolinę. Handlowy N-metylopirolidon, zawierający prawdopodobnie zasadowe zanieczyszczenia, był również skuteczny, ale oczyszczony związek nie dawał dobrych wyników.

Przykład XV. α -amino m-hydroksybenzylo-penicylina.

2,0 ml chloromrówczanu etylu w 30 ml bezwodnego acetonu ochłodzono do temperatury –5°C i dodano dwie krople N-metylomorfoliny. Mieszaninę mieszano w temperaturze od –5 do 0°C i dodawano do niej porcjami w ciągu 2 minut 5,8 g soli sodowej kwasu N-(1-metoksykarbonylopropenylo-2)-DL- α -amino m-hydroksyfenylooctowego, przygotowanej w sposób podany w przykładzie IX. Po 15 minutach mieszania mieszaninę przesączono i przesącz dodano mieszając do ochłodzonego lodem roztworu 4,2 g kwasu 6-aminopenicylanowego w 15 ml wody, 2,95 ml trójetyleaminy i 15 ml acetonu. Otrzymany roztwór mieszano 30 minut w temperaturze 0°C i następnie 30 minut bez zewnętrznego chłodzenia, po czym odparowano w niskiej temperaturze i pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 20 ml.

Otrzymany wodny roztwór potraktowano 20 ml eteru, doprowadzono pH roztworu do 1,5 przez ostrożne dodawanie stężonego kwasu solnego i mieszano 15 minut. Rozdzielono następnie warstwy i fazę wodną ekstrahowano 10 ml eteru i wreszcie potraktowano ostrożnie 5 n roztworem wodorotlenku sodowego dla doprowadzenia do pH = 5,7, a wówczas rozpoczęła się krystalizacja. Utrzymywano mieszaninę w temperaturze 0°C w ciągu godziny, odsączono, przemyto osad zimną wodą i wysuszono w próżni nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymano 2 g jednowodzianu α -amino m-hydroksybenzylo-penicyliny o składzie: N — 11,1% i S — 8,0%,

podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot H_2O$ odpowiada zawartość N — 11,0% i S — 8,3%.

Przykład XVI. α -amino-2-tienylometylopenicylina.

Zawieszinę 2,4 g soli potasowej kwasu DL- α -amino-2-tienylooctowego w 20 ml etanolu potraktowano 1,6 ml acetylooctanu etylu i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 15 minut, do otrzymania czystego roztworu. Rozpuszczalnik oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość wysuszono w próżni nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymano 3,5 g soli potasowej kwasu N(1-etoksykarbonylopropenylo-2)- α -amino-2-tienylooctowego o nieokreślonej temperaturze topnienia i o składzie: C — 46,7%, H — 5,4%, K — 12,9%, N — 4,4%, S — 10,4%, podczas gdy wzorowi $C_{12}H_{14}KNO_4S$ odpowiada: C — 46,9%, H — 4,6%, K — 12,7%, N — 4,6% i S — 10,4%.

1,5 g tego pośredniego produktu dodawano porcjami, mieszając, do ochłodzonego do temperatury -5°C roztworu 0,5 ml chloromrówczanu etylu z jedną kroplą N-metylomorfoliny w 20 ml bezwodnego acetonu. Zawieszinę mieszano 15 minut w temperaturze -5°C i przesączono. Przesącz dodano do chłodzonego lodem, mieszanego roztworu, przygotowanego z 1 g kwasu 6-aminopenicylanowego, 10 ml wody, 0,7 ml trójetyloaminy i 10 ml acetonu. Mieszanie kontynuowano w ciągu 30 minut w temperaturze 0°C i dalszych 30 minut bez chłodzenia, w temperaturze zmierzającej do temperatury pokojowej, a następnie stężono w próżni dla usunięcia acetonu.

Stężony, wodny roztwór potraktowano taką samą objętością eteru, dodano kwasu solnego do pH = 1,5 i mieszano w ciągu 15 minut. Po oddzieleniu warstw, do warstwy wodnej dodano rozcieńczonego wodorotlenku sodowego w celu doprowadzenia pH do 6, a następnie odparowano do sucha. Pozostałość wysuszono nad pięciotlenkiem fosforu, starannie przemyto dwuchlorkiem metylenu i ponownie wysuszono, otrzymując 1,5 g surowej α -amino-2-tienylometylopenicyliny. Alkalimetrycznie stwierdzono, że czystość tego produktu wynosi 44%. Za pomocą papierowej chromatografii wykazano, że produkt ten ma działanie przeciwbakteryjne w jednej strefie.

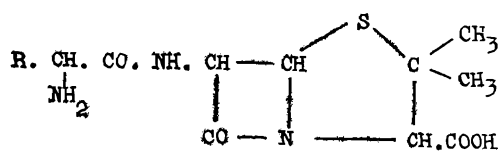
W podobny sposób otrzymuje się α -aminotienylo-metylopenicylinę z soli potasowej kwasu α -amino-3-tienylooctowego.

Zastrzeżenia patentowe

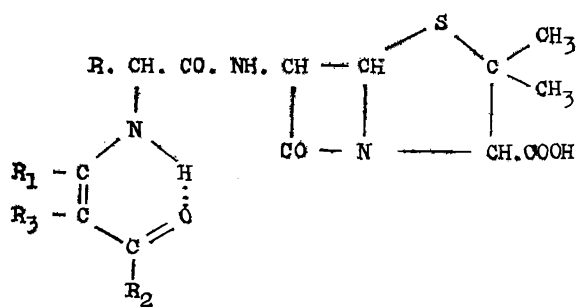
1. Sposób wytwarzania penicylin o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza podstawiony lub niepodstawiony alkil, aralkil, aryl lub grupę heterocykliczną, lub nietoksycznych soli tych penicylin, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie chronioną przy azocie penicylinę o ogólnym wzorze 2, w którym R ma znaczenie wyżej podane, R_1 oznacza alkil, aralkil lub aryl, R_2 oznacza alkil, aralkil, aryl, grupę alkoksy, aralkoksy lub arylooksy, a R_3 oznacza atom wo-

doru, alkil, aralkil lub aryl, przy czym R_3 wraz z R_1 lub R_2 mogą tworzyć pierścień, albo hydrolizuje się nietoksyczną sól takiej penicyliny.

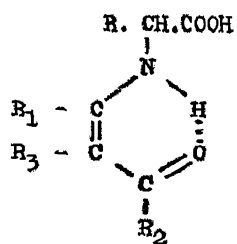
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizuje się związki o wzorze ogólnym 2, w którym R oznacza rodnik fenyłowy.
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się chronioną przy azocie penicylinę otrzymaną na drodze reakcji kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli z czynną pochodną kwasu karboksylowego o ogólnym wzorze 3, w którym R, R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.
4. Sposób według zastrz. 3 **znamienny tym**, że reakcji z kwasem 6-aminopenicylanowym lub jego solą poddaje się pochodną kwasu o ogólnym wzorze 3 otrzymanego przez reakcję kondensacji kwasu α -aminowego o wzorze ogólnym 4, lub soli tego kwasu z β -dwuketonem albo β -ketonoestrem.
5. Sposób według zastrz. 3 i 4, **znamienny tym**, że jako czynną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze 3 stosuje się mieszaną bezwodnik.
6. Sposób według zastrz. 3 i 4, **znamienny tym**, że jako czynną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze 3 stosuje się pośredni produkt, otrzymany przez reakcję kwasu o ogólnym wzorze 3 z karbodwuimidem lub karbonyldwuimidazolem.
7. Sposób według zastrz. 3, 4, 5, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się chronioną przy azocie penicylinę otrzymaną na drodze reakcji kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli z mieszanym bezwodnikiem, otrzymanym przez traktowanie soli kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3 chloromrówczanem alkilu w obecności małej ilości katalizatora.
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się związek o ogólnym wzorze 6, w którym X oznacza atom wodoru, alkil, podstawiony alkil, fenyl, podstawiony fenyl lub grupę karboksylową, a Y oznacza atom wodoru lub niższy alkil, względnie X i Y razem oznaczają dowolny rodnik dwuwartościowy, etylen, podstawiony etylen, trójmetylen, podstawiony trójmetylen, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ lub $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.
9. Sposób według zastrz. 8, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się N-metylomorfolinę.
10. Sposób według zastrz. 1—9, **znamienny tym**, że chronioną przy azocie penicylinę hydrolizuje się rozcieńczonym kwasem mineralnym.
11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że chronioną przy azocie penicylinę hydrolizuje się w tym samym środowisku, w którym była otrzymana, bez jej wyodrębniania.



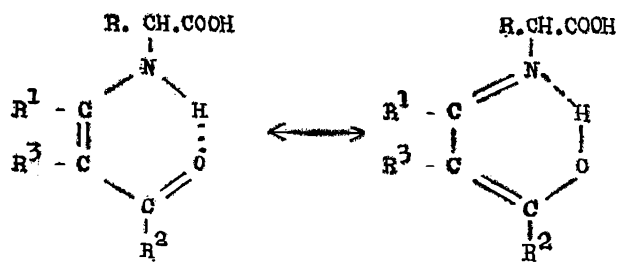
WZÓR 1



WZÓR 2

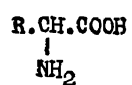


WZÓR 3

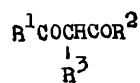


WZÓR 3a

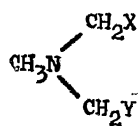
WZÓR 3b



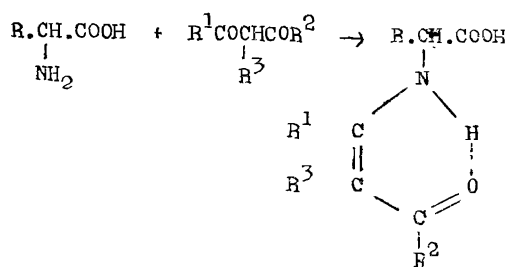
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



Schemat 1