

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

219413
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 149/243

[22] Přihlášeno 14 06 66
[21] (PV 4001-66)

[40] Zveřejněno

[45] Vydáno 15 08 85

[75]

Autor vynálezu

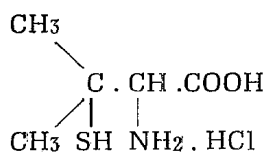
ŠMOLÍK STANISLAV ing., PRAHA

(54) Způsob výroby báze D(—)penicilaminu

1

Vynález se týká výroby báze D(—)penicilaminu štěpením kyseliny penicilové nebo penilové.

Penicilamin ve formě soli s kyselinou chlorovodíkovou vzorce:

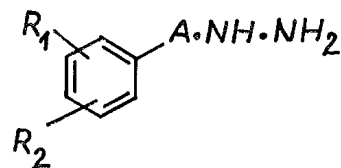


má schopnost komplexně vázat těžké kovy a v lékařské terapii se ho používá k léčení Wilsonovy choroby.

Známý způsob přípravy opticky aktivního penicilaminu ve formě hydrochloridu vychází z kyseliny penilové, která se ve formě sodné soli štěpí roztokem chloridu rtuťnatého na chlorortuťnatý komplex penicilaminu a tento se dále zpracuje [brit. pat. spisy č. 854 339 a 959 815]. Druhý způsob vychází rovněž z kyseliny penilové nebo výhodněji penicilové štěpením substituovanými hydraziny, například 2,4-dinitrofenylhydrazinem, fenyhydrazinem apod. v prostředí zředěné minerální kyseliny, například chlorovodíkové, přičemž se izoluje opt. aktivní D(—)penicilamin hydrochlorid.

2

Nyní bylo zjištěno, že lze výhodně připravit bázi D(—)penicilaminu štěpením kyseliny penicilové nebo penilové způsobem podle tohoto vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se štěpení provádí deriváty hydrazinu obecného vzorce:



v němž

A značí nulu nebo skupinu CO, SO₂, substituenty R₁ a R₂, stejné nebo různé, značí atom vodíku, halogenu, nitroskupinu nebo alkyly s 1—3 atomy uhlíku, které spolu mohou tvořit další nakondenzované aromatické jádro, v prostředí vody nebo alkanolu s 15 atomy uhlíku při teplotě 50 až 115 °C, s výhodou při teplotě 70 až 90 °C.

Účelně se štěpení provádí tak, že se jako derivátů hydrazinu uvedeného obecného vzorce používá fenyhydrazinu, 2,4-dinitrofenylhydrazinu nebo p-toluensulfonhydrazidu v množství 1 až 3 mol na 1 mol kyseliny penicilové nebo penilové.

Báze penicilaminu se potom izoluje z vodného prostředí odpařením za sníženého tlaku při teplotě nejvýše 50 až 60 °C pouhým odsátím, provádí-li se štěpení v alkoholech, ve kterých je téměř nerozpustná. Po promytí ethanolem, ethylacetátem nebo etherem se získá čistá báze o t. t. 211 až 212 °C, vhodná pro další použití.

Způsob výroby báze D(—)penicilaminu podle vynálezu je technologicky velmi výhodný pro spojení jednoduchosti, zvláště při provedení reakce v ethanolu s použitím fenylylhydrazinu. Odpadá odpařování zředěných vodných roztoků, které je nutné u ostatních způsobů. Čistý produkt se izoluje odsátím z reakční směsi ve výtěžku 80 procent. Dalších 10 až 15 % lze získat zpracováním matečných louhů. Rovněž příprava penicilaminu jako báze je výhodná, protože poskytuje možnost přípravy libovolných solí (například hydrochloridu používaného v lékařství) obecnými metodami. Štěpení kyseliny penicilové nebo penilové probíhá též při použití hydroxylaminu, semikarbazidu a samotného hydrazinu, ale pro částečnou rozpustnost vzniklých derivátů peniloaldehydu je izolace čistého penicilaminu obtížná.

Uvedené příklady provedení způsob podle vynálezu pouze ilustrují, ale nijak neomezují.

Příklad 1

Směs 37,2 g 95% kyseliny penicilové (zbytek je vlhkost), 11 g fenylylhydrazinu a 200 ml 99% ethanolu se zahřívá pod dusíkem za míchání na 75 až 78 °C. Po 15 min, kdy se vyloučí z roztoku část penicilaminu, přidá se dalších 11 g fenylylhydrazinu a v zahřívání se pokračuje dalších 30 min. Pak se reakční směs ochladí na 10 až 15 stupňů Celsia, vyloučený penicilamin se odsaje, promyje 50 ml ethylacetátu a usuší při 80 °C. Získá se 11,9 g penicilaminu, tj. 79,8 procenta. T. t. 211 až 212 °C (za rozkladu) $[\alpha]_D^{20} = -60,7^\circ$ ($c = 1,25\%$, 1 N NaOH. Zpracováním matečných louhů lze získat ještě

dalších 2,4 g méně čistého penicilaminu o t. t. 195 až 200 °C (za rozkladu) $[\alpha]_D^{20} = 55,3^\circ$ ($c = 1,25\%$, 1 N NaOH).

Příklad 2

Směs 37,2 g 95% kyseliny penicilové, 12 gramů fenylylhydrazinu a 220 ml destilované vody se zahřívá pod dusíkem za míchání na 85 až 90 °C. Po 1 h se reakční směs ochladí studenou vodou, vyloučený fenylylhydrazon peniloaldehydu se odsaje a filtrát se odpaří ve vakuu při 50 °C k suchu. Odparek po digesci cca 80 ml ethanolu poskytuje 12,4 g penicilaminu, tj. 83,1 % t. T. t. 209 až 211 °C (za rozkladu) $[\alpha]_D^{20} = 60,5^\circ$ ($c = 1,25\%$, 1 N NaOH).

Příklad 3

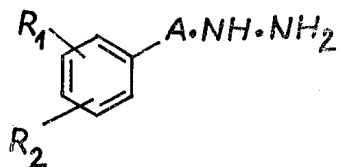
37,2 g 95 % kys. penicilové, 20 g 2,4-dinitrofenylhydrazinu a 500 ml destilované vody se zahřívá pod dusíkem za míchání na 80 až 90 °C. Po 4 h se reakční směs ochladí na 10 až 15 °C, vyloučený dinitrofenylhydrazon peniloaldehydu (3,6 g) se odsaje, promyje 100 ml destilované vody a filtrát se po odbarvení karborafinem odpaří ve vakuu při 50 °C k suchu. Získá se 13,5 g penicilaminu, tj. 90,5 % t. T. t. 210 až 212 stupňů Celsia (za rozkladu) $[\alpha]_D^{20} = -60,7$ stupňů ($c = 1,25\%$, 1 N NaOH).

Příklad 4

Směs 7,4 g 95% kyseliny penicilové, 4 g p-toluensulfohydrazidu a 100 ml destilované vody se zahřívá pod dusíkem za míchání na 90 °C. Po 3 h se reakční směs ochladí studenou vodou, vodný roztok penicilaminu se oddělí od mazlavých kondenzačních produktů a zahustí ve vakuu na 1/4. Během odpařování se vyloučí další nerozpustný podíl, který se oddělí, a filtrát se odpaří při 50 °C k suchu. Po digesci odparku cca 20 mililitrů ethanolu se získá 1 g penicilaminu, tj. 33,6 % t. T. t. 209 až 211 °C (za rozkladu) $[\alpha]_D^{20} = -60,5^\circ$ ($c = 1,25\%$, 1 N NaOH).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby báze D(—)penicilaminu štěpením kyseliny penicilové nebo penilové, vyznačující se tím, že se štěpení provádí deriváty hydrazinu obecného vzorce



v němž

A značí nulu nebo skupinu CO, SO₂, substituenty R₁ a R₂, stejné nebo různé, značí atom vodíku, halogen, nitroskupinu nebo alkyly s 1 až 3 atomy uhlíku, které spolu

mohou tvořit další nakondenzované aromatické jádro, v prostředí vody nebo alkoholu s 1 až 5 atomy uhlíku, při teplotě 50 až 115 °C, s výhodou při teplotě 70 až 90 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ke štěpení jako derivátu hydrazinu uvedeného obecného vzorce používá fenylhydrazinu v množství 1 až 3 mol na 1 mol kyseliny penicilové nebo penilové.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se ke štěpení jako derivátu hydrazinu uvedeného obecného vzorce používá 2,4-dinitrofenylhydrazinu.

4. Způsob podle bodů 1, 2 a 3, vyznačující se tím, že se ke štěpení jako derivátu hydrazinu uvedeného obecného vzorce používá p-toluensulfohydrazidu.