

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

90482

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 16.03.74 (P. 169609)

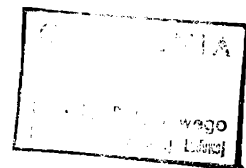
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.75

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1977

MKP C07d 99/16

Int. Cl.² C07D 499/14



Twórcy wynalazku: Wojciech Gruszecki, Maria Gdulewicz-Gruszecka, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób otrzymywania soli sodowych penicylin

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania soli sodowych penicylin.

Jednym z dotychczas znanych sposobów otrzymywania soli penicylin jest neutralizacja penicyliny w formie kwasu karboksylowego za pomocą wodnego roztworu zasady, np. wodorotlenku sodu, a następnie odparowanie soli, która na ogół jest bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie. Niekiedy po neutralizacji kwasu, sól wydziela się z wodnego roztworu przez odparowanie próżniowe lub liofilizację.

Drugi znany sposób polega na działaniu na roztwór penicyliny w formie kwasu karboksylowego w rozpuszczalniku organicznym solą innego kwasu, rozpuszczalną w tym rozpuszczalniku. W tym celu stosuje się mieszaninę jodku sodu i aminy trzeciorzędowej w acetonie lub roztwór soli kwasu 2-etyloheksanokarboksylowego.

Pierwszy z opisanych sposobów może być stosowany jedynie do otrzymywania soli kwasów karboksylowych odpornych chemicznie na działanie zasad i odparowywanie. Z kolei odparowywanie próżniowe i liofilizacja są procesami trudnymi do przeprowadzenia i kosztownymi w skali przemysłowej. Problem stanowi również oczyszczanie otrzymanych soli z nieorganicznych zanieczyszczeń.

Jeśli chodzi o drugi z opisanych sposobów, to stosowanie wyżej wymienionych soli z różnych względów przysparza dużo trudności.

Sposób otrzymywania soli sodowych penicylin według wynalazku polega na tym, że kwas 6-(benzyloksykarbonyloamino)-penicylanowy przeprowadza się w jego sól sodową, a następnie działa się korzystnie jej nadmiarem na roztwór penicyliny w formie kwasu karboksylowego w rozpuszczalniku organicznym, po czym wytrąconą sól sodową penicyliny izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami, a pozostałość ewentualnie zwraca do procesu.

Inny sposób otrzymywania soli sodowych penicylin według wynalazku charakteryzuje się tym, że acetonowy roztwór kwasu 6-(benzyloksykarbonyloamino)-penicylanowego przeprowadza się w jego sól sodową

przepuszczając go przez jonit, a następnie działa się korzystnie jej nadmiarem na roztwór penicyliny w formie kwasu karboksylowego w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w acetonie, po czym uzyskaną sól sodową penicyliny izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami, a pozostałość ewentualnie zwraca do procesu.

Zaletą sposobu według wynalazku jest bardzo duża wydajność i czystość otrzymanych soli. Poza tym opisany sposób jest prosty i łatwy w prowadzeniu, a ponadto można go prowadzić w sposób ciągły.

Sposób otrzymywania soli sodowych penicylin według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 1,15 g kwasu 6-(benzyloksykarbonyloamino)-penicylanowego rozpuszcza się w 10 ml acetonu i zamienia na sól sodową 1 N roztworem wodnym wodorotlenku sodu, zwracając uwagę aby podczas dodawania zasady nie zwiększyć pH roztworu powyżej 9. Następnie do roztworu dodaje się 10 ml benzenu i próżniowo odparowuje do uzyskania bezbarwnej pianki. Tak otrzymaną sól sodową rozpuszcza się w 25 ml acetonu. Roztwór acetonowy wkrapla się powoli, przy ciągłym mieszaniu, do roztworu 870 mg kwasu 6-(3-o-chlorofenilo)-5-metylo-4-izoksazolokarbonyloamino)-penicylanowego w 25 ml acetonu. Po pewnym czasie wypada krystaliczny osad soli sodowej penicyliny, który odsącza się i przemywa acetonem. Otrzymuje się 945 mg krystalicznej soli sodowej.

Przykład II. Około 10 g żywicy Amberlit CG-50 w postaci pyłu 100-200 mesh przeprowadza się w postaci soli sodowej przez przepłukiwanie kolejno 2 N NaOH, następnie wodą do obojętnego odczynu i acetonem do osuszenia jonitu. Sól sodową jonitu ładuje się do kolumny chromatograficznej wypełnionej acetonem. Na szczyt kolumny nanosi się 500 mg kwasu 6-(benzyloksykarbonyloamino)-penicylanowego rozpuszczonego w 2 ml acetonu, a następnie rozwija się kolumnę acetonem. Wyciek z kolumny zbiera się w naczyniu zaopatrzonym w mieszadło elektromagnetyczne, w którym znajduje się 350 mg penicyliny V.

Po wycieknięciu już kilku mililitrów roztworu z kolumny rozpoczyna się mętnienie roztworu zawierającego penicylinę, a następnie wytrącają się kryształki soli sodowej penicyliny V. Po wypłynięciu całej ilości soli kwasu 6-(benzyloksykarbonyloamino)-penicylanowego z kolumny odsącza się krystaliczny osad penicyliny i przemywa acetonem. Otrzymuje się 385 mg soli sodowej penicyliny V z wydajnością 98%. Uzyskany przesącz zagęszcza się i używa do ponownego nanoszenia na kolumnę z jonitem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania soli sodowych penicylin, z n a m i e n n y t y m, że kwas 6-(benzyloksykarbonyloamino)-penicylanowy przeprowadza się w jego sól sodową, a następnie działa się korzystnie jej nadmiarem na roztwór penicyliny w formie kwasu karboksylowego w rozpuszczalniku organicznym, po czym wytrąconą sól sodową penicyliny izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami, a pozostałość ewentualnie zwraca do procesu.

2. Sposób otrzymywania soli sodowych penicylin, z n a m i e n n y t y m, że acetonowy roztwór kwasu 6-(benzyloksykarbonyloamino)-penicylanowego przeprowadza się w jego sól sodową przepuszczając go przez jonit, a następnie działa się korzystnie jej nadmiarem na roztwór penicyliny w formie kwasu karboksylowego w rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w acetonie, po czym uzyskaną sól sodową penicyliny izoluje się z mieszaniny poreakcyjnej znanymi sposobami, a pozostałość ewentualnie zwraca do procesu.