



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 26.02.1971 (P. 146516)

Pierwszeństwo: 27.02.1970 dla zastrz. 1  
24.09.1970 dla zastrz. 2  
(Japonia)

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07d 99/16

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07D 499/68

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego  
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Toyo Jozo Kabushiki Kaisha, Shizuoka-Ken  
(Japonia)

### Sposób wytwarzania penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania penicylin lub ich nietoksycznych soli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawiony.

Znanym produktem wyjściowym do otrzymywania penicylin z grupy ampicyliny jest dotychczas kwas 6-aminopenicylanowy.

Znane są różne metody wytwarzania kwasu 6-aminopenicylanowego. Pierwszą z nich jest deacylacja penicylin, np. penicyliny G i penicyliny V, otrzymywanych w procesie fermentacji, przez poddawanie ich działaniu enzymów produkowanych przez rozmaite drobnoustroje oraz następnie wydzielenie i oczyszczenie kwasu. Druga ze znanych metod polega na redukcji o-nitropenicylin. W trzeciej wreszcie metodzie poddaje się hydrolizie iminoeter penicyliny G lub penicyliny V, a następnie wyosabnia i oczyszcza otrzymany kwas 6-aminopenicylanowy.

Kwas 6-aminopenicylanowy jest związkiem amfoterycznym, rozpuszczalnym w wodzie i względnie nietrwałym, stąd też wyosabnianie i oczyszczanie produktu następuje z wieloma trudnościami, uzyskuje się niezadowalającą wydajność i zwiększa koszty produkcji.

Zadaniem wynalazku jest umożliwienie otrzymania penicylin na drodze czysto chemicznej, przy użyciu tańszej od kwasu 6-aminopenicylanowego penicyliny G.

Sposób według wynalazku otrzymywania penicy-

2

lin o wzorze 1 polega na tym, że ester dwuacylo-penicyliny o ogólnym wzorze 2, w którym A oznacza ochronną grupę dla grupy karboksylowej, B oznacza zabezpieczoną grupę aminową, a R posiada znaczenie podane wyżej, poddaje się kolejno procesom odszczepiania grupy fenyloacetylowej, ochronnej grupy estrowej i ochrony grupy aminowej. Jak wiadomo, ampicyliny są cennymi antybiotykami o silnym działaniu przeciwbakteryjnym.

5 Ester dwuacylo-penicyliny o wzorze 2 wytwarza się w ten sposób, że ester penicyliny G poddaje się działaniu czynnika chlorującego w obecności trzeciorzędowej zasady organicznej, otrzymując imidochlorek o ogólnym wzorze 3, w którym A ma 10 wyżej podane znaczenie. Imidochlorek w reakcji z solą kwasu o ogólnym wzorze 4, w którym M oznacza atom pierwiastka metalicznego, a R i B mają wyżej podane znaczenie, tworzy pochodną dwuacyłową penicyliny G (patrz japońskie zgłoszenie patentowe Sho 45-7493, 1960 rok).

20 W celu uniknięcia ubocznych niepożądanych reakcji podczas otrzymywania imidochloru konieczną jest ochrona grupy karboksylowej penicyliny G. W tym celu można stosować do estryfikacji soli sodowej lub potasowej penicyliny G sposoby znane w syntezie peptydów. Ponieważ grupa ochronna jest w końcowym etapie procesu usuwana, należy wybierać takie grupy, które dają się łatwo odszczepiać bez naruszania cząsteczki penicyliny. 25 30 Z tego względu najbardziej korzystną jest grupa

benzyowa lub p-nitrobenzyowa, dająca się łatwo odszczepić na drodze redukcji katalitycznej, albo też grupa fenacylowa lub p-bromofenacylowa, odszczepiana w reakcji z tiofenolanem.

Do ochrony grupy aminowej można też stosować szereg grup znanych w syntezie peptydów. Należą do nich między innymi: grupa karbobenzoksylowa, p-nitrokarbobenzoksylowa, karboallilooksylowa, p-toluenosulfonylowa, trytylowa, benzylowa, benzylosulfonylowa, o-nitrofenylosulfonylowa, trójfluoroacetylowa, chloroacetylowa, formylowa, o-nitrofenoksyacetylowa i inne.

W sposobie według wynalazku dla odszczepienia grupy fenyloacetylowej z estru dwuacylopenicyliny i otrzymania estru penicyliny o wzorze 5, w którym R, A i B mają wyżej podane znaczenie, stosuje się działanie aminami lub tiofenolanami albo też inne znane sposoby. Podczas odszczepiania przy użyciu amin, ester dwuacylopenicyliny poddaje się reakcji z pierwszo- lub drugorzędową zasadą organiczną, amoniakiem lub N,N'-dwupodstawioną aminoalkilaminą, przy czym odszczepiana jest wtedy tylko grupa fenyloacetylowa. W zależności od rodzaju aminy równocześnie z odszczepianiem fenyloacetyl może zachodzić także epimeryzacja wodoru przy atomie węgla w pozycji 6 rdzenia penicyliny lub hydroliza wiązania  $\beta$ -laktamowego. Zapewnienie właściwych warunków reakcji polega na doborze odpowiedniej aminy i odpowiedniego rozpuszczalnika.

Rozpuszczalnik organiczny stosowany w tym procesie powinien między innymi rozpuszczać ester dwuacylowy penicyliny i nie powinien mieszać się z wodą, co umożliwia usunięcie nieprzereagowanej aminy przez przemycie wodą. Wymagania te spełniają między innymi następujące rozpuszczalniki: benzen, toluen, chloroform, chlorek metylenu, octan etylu, octan butylu, eter etylowy, eter izopropylowy itp.

Jako aminy korzystnie stosuje się aminy o ogólnym wzorze 6, w którym R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> oznaczają rodniki alkilowe, zaś R<sub>3</sub> oznacza prosty lub rozgałęziony alkilen zawierający 1–6 atomów węgla. W dalszej części opisu tego rodzaju aminy są w skrócie nazywane dwuaminami. Należą do nich np. 2-dwumetyloaminoetyloamina, 2-dwuetyloaminoetyloamina, 3-dwumetyloaminopropylamina, 3-dwuetyloaminopropylamina itp.

Dwuaminy o wzorze 6 mogą być teoretycznie stosowane w ilościach równomolarnych w stosunku do estru dwuacylopenicyliny, ale w praktyce korzystnie jest stosować 1–2-krotny nadmiar aminy, gdyż łatwiej jest później usuwać nieprzereagowaną dwuaminę niż nieprzereagowany ester.

Ponieważ reakcja z dwuaminą przebiega łatwo w niższych temperaturach, zbędnym jest ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej, chyba że reakcja przebiega zbyt powoli.

Do innych stosowanych amin należą pierwszorzędowe aminy alifatyczne, takie jak etyloamina, n-propylamina, n-pentylamina, n-heksylamina, n-heptyloamina, n-oktyloamina, kapryloamina, lauryloamina, mirystyloamina, palmityloamina, stearyloamina, a także aminy alicykliczne, takie jak cykloheksylamina i cyklopentylamina oraz arylo-

alkilaminy np. benzyloamina i  $\beta$ -fenyloetyloamina itp.

Stwierdzono, że w przypadku amin alifatycznych wraz ze wzrostem długości łańcucha znacznie 5 zmniejsza się niebezpieczeństwo epimeryzacji i rozkładu powstającego estru penicyliny o wzorze 5. Jeśli stosuje się aminę o łańcuchu prostym, wyniki są również bardzo dobre. Przy stosowaniu amin alifatycznych o łańcuchu rozgałęzionym, korzystne 10 jest używanie takich, które nie posiadają łańcuchów bocznych w pozycji  $\alpha$ , przy czym łańcuch ten lub łańcuchy powinny być zlokalizowane możliwie jak najdalej od grupy aminowej. W celu osiągnięcia 15 dobrych wyników korzystnym jest stosowanie amin alifatycznych o prostym łańcuchu, zawierających 12 lub więcej atomów węgla.

Teoretycznie aminy te mogłyby być używane w ilościach równomolarnych w stosunku do estru dwuacylopenicyliny, w praktyce jednak, z powodów o których była mowa wyżej, korzystne jest 20 stosowanie 1–2-krotnego nadmiaru.

Reakcja zachodzi w niższych temperaturach bez potrzeby ogrzewania, gdyż ester dwuacylopenicyliny reaguje z pierwszorzędowymi aminami organicznymi nadzwyczaj dobrze. Natomiast podczas 25 stosowania drugorzędowych amin organicznych może zachodzić potrzeba ogrzewania mieszaniny reakcyjnej celem zwiększenia szybkości reakcji przebiegającej zbyt wolno ze względu na niższą reaktywność tych amin.

Drugą metodą odszczepiania grupy fenyloacetylowej jest reakcja z tiofenolanem. Jeśli w charakterze ochrony funkcji karboksylowej w estrze dwuacylowym penicyliny użyta jest grupa fenacylowa lub p-bromofenacylowa, które jak wiadomo 35 dają się odszczepiać tiofenolanem, należy stosować podwójną ilość tego odczynnika. Doświadczalnie stwierdzono, iż w przypadku odszczepiania tylko grupy fenyloacetylowej, ilość tiofenolanu powinna wynosić 1–1,1 mola na 1 mol estru dwuacylopenicyliny o wzorze 2, natomiast w przypadku odszczepiania obu grup, to jest fenyloacetylowej i ochronnej grupy estrowej, ilość ta powinna wzrosnąć 40 przynajmniej do 2 moli.

Tiofenolan stosowany w sposobie według wynalazku posiada ogólny wzór 7, w którym X oznacza atom wodoru lub chlorowca, a Y oznacza atom metalu alkalicznego. Przykładem takich tiofenolanów są: tiofenolan sodowy, p-chlorotiofenolan sodu, 45 tiofenolan potasu, p-chlorotiofenolan potasowy itp.

Dobór rozpuszczalnika, w którym prowadzi się reakcję powinien być bardzo staranny, przy czym 50 należy uwzględniać rozpuszczalność nie tylko tiofenolanu, ale także estru dwuacylopenicyliny oraz możliwość epimeryzacji przy atomie węgla w pozycji 6 rdzenia penicyliny i hydrolizy wiązania  $\beta$ -laktamowego. Można stosować korzystnie takie rozpuszczalniki, jak dwumetyloformamid, czterowodorofuran, aceton, octan etylu, keton metylowo-izopropylowy, benzen, acetylooctan etylu, chloroform, chlorek metylenu itp.

Ponieważ reakcja zachodzi łatwo w niskiej temperaturze, ogrzewanie jest zbędne, chyba że reakcja 55 między estrem dwuacylopenicyliny i tiofenolanem przebiega zbyt powoli.

Mieszanina poreakcyjna może zawierać obok estru penicyliny o wzorze 5 lub penicyliny o wzorze 8, w którym R i B posiadają wyżej podane znaczenie, także ester tio(chlorowco)-fenyłowy, różne pochodne kwasu fenyllooctowego, tioetery fenacylowe lub p-bromofenacylowe oraz nieprzereagowany tiofenolan.

W celu wyizolowania estru penicyliny benzylowej o wzorze 5 z mieszaniny poreakcyjnej po odszczepieniu grupy fenyllooctylowej, szczególnie jeśli odszczepienie to zachodzi przy użyciu niższej aminy alifatycznej zdolnej do tworzenia rozpuszczalnej w wodzie addycyjnej soli, korzystne jest usunięcie nadmiaru aminy przez przemycie mieszaniny rozcieńczonym kwasem. W przypadku stosowania metody tiofenolanowej, do mieszaniny dodaje się hydrofobowy rozpuszczalnik organiczny, np. octan etylu, chloroform, chlorek metylenu, keton metylo-wo-izobutyłowy, benzen lub podobny i przemycza następnie kwasem, korzystnie kwasem solnym, siarkowym lub fosforowym, w celu usunięcia nieprzereagowanego tiofenolanu i znacznych ilości rozpuszczalnika hydrofilowego. Fazę organiczną następnie zagęszcza się i powtórnie przemycza rozpuszczalnikiem organicznym, np. eterem naftowym, n-heksanem lub podobnym rozpuszczającym ester tio(chlorowco)fenylowy, natomiast nie rozpuszczającym estru penicyliny o wzorze 5.

Otrzymany roztwór organiczny estru może być po przemyciu użyty bezpośrednio do dalszej przeróbki, to jest odszczepienia grupy estrowej i ochrony aminowej. W razie potrzeby można go przeprowadzić do innego rozpuszczalnika.

Jeśli zachodzi potrzeba izolacji estru, roztwór organiczny można zagęścić, nanieść na kolumnę wypełnioną żelalem krzemionkowym, tlenkiem glinu lub innym podobnym adsorbentem i eluować układem rozpuszczalników benzen-chloroform, benzen-octan etylu lub podobnym. Dalszą izolację i oczyszczanie wykonuje się przy zastosowaniu znanych metod.

W przypadku równoczesnego odszczepiania grupy fenylloactylowej i ochrony grupy karboksylowej, prowadzącego do otrzymywania penicyliny o wzorze 8, postępowanie zmierzające do izolacji i oczyszczenia jest identyczne jak dla estru penicyliny o wzorze 5.

Ostatnim etapem jest odszczepienie grup ochronnych z estru o wzorze 5 lub penicyliny o wzorze 8 i otrzymanie penicyliny o wzorze 1. Do tego celu można bez trudności adaptować metody stosowane w syntezie peptydów.

Ochrony funkcji karboksylowej typu grupy benzylowej i p-nitrobenzylowej odszczepia się na drodze katalitycznej redukcji, natomiast ochronę fenacylową i p-bromofenacylową odszczepia się za pomocą reakcji z tiofenolanami. Redukcję katalityczną prowadzi się przy użyciu wodoru w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w obecności katalizatora, korzystnie w normalnych warunkach ciśnienia i temperatury. Roztwór po redukcji może być po usunięciu katalizatora bezpośrednio użyty do odszczepiania grupy aminowej. W razie potrzeby można tylko zmienić rozpuszczalnik na korzystniejszy.

Odszczepianie ochronnej grupy estrowej tiofeno-

lanem wymaga starannego doboru właściwego rozpuszczalnika, takiego np. jak dwumetyloformamid, czterowodorofuran, aceton, octan etylu, chloroform, keton metylo-wo-izobutyłowy, benzen, acetylooctan etylu i podobne. Izolację i oczyszczanie penicyliny o wzorze 8 przeprowadza się w sposób identyczny z opisanym uprzednio dla estru o wzorze 5.

Odszczepianie ochrony grupy aminowej, jak już poprzednio wspomniano, prowadzi się w sposób znany w syntezie peptydów. Należy jednak zwrócić uwagę na zapewnienie odpowiednich warunków przeciwdziałających epimeryzacji przy węglu w pozycji 6 cząsteczki penicyliny i jej rozkładowi oraz stworzenie warunków ułatwiających izolację i oczyszczanie otrzymanej penicyliny o wzorze 1.

Reasumując, odszczepianie ochron karboksylowych i aminowych można przeprowadzać w sposób stosowany podczas syntezy peptydów z uwzględnieniem jednak wrażliwości cząsteczki penicyliny. Otrzymaną penicylinę izoluje się i oczyszcza wykorzystując metody opracowane dla ampicyliny.

Sposób według wynalazku wyjaśniono w niżej podanych przykładach, z których pierwsze 3 są przykładami porównawczymi.

**Przykład I.** Otrzymywanie estru fenacylowego penicyliny N-(N'-trytylofenyloglicylo)benzylowej.

Do 45,2 g (0,1 mola) estru fenacylowego penicyliny G rozpuszczonego w 150 ml bezwodnego benzenu, mieszając w temperaturze 0°C, dodaje się 32,4 ml (0,4 mola) bezwodnej pirydyny a następnie w ciągu 30 minut wkrapla 21,9 g (0,105 mola) pięciochloru fosforu rozpuszczonego w 150 ml bezwodnego benzenu, po czym miesza się dalej w temperaturze 0°C w ciągu 1 godziny. Następnie odsącza się wytrącony osad chlorowodoru pirydyny i mieszaninę przemycza szybko kolejno nasycenym roztworem soli kuchennej, nasycenym roztworem kwaśnego węgla sodowego oraz powtórnie nasycenym roztworem soli kuchennej. Ma to na celu usunięcie nieprzereagowanego  $PCl_5$  i powstałego w czasie reakcji  $POCl_3$ .

Przemity roztwór benzenowy suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem nad żelalem krzemionkowym, dodaje 43,1 g (0,1 mola) soli potasowej N-trytylofenyloglicyny i pozostawia w temperaturze 40°C na okres 2 godzin. Mieszaninę przemycza się następnie kolejno 0,5n kwasem solnym, 1n roztworem kwaśnego węgla sodowego i nasycenym roztworem soli kuchennej, celem usunięcia resztek pirydyny i N-trytylofenyloglicyny, po czym suszy pod zmniejszonym ciśnieniem nad żelalem krzemionkowym i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem. Zagęszczony roztwór nanosi się na kolumnę wypełnioną zawieszoną 500 g żelu krzemionkowego (60-80 mesh) w benzenie i eluuje mieszaniną bezwodnego benzenu i octanu etylu (10:1).

Zebrane pierwsze frakcje zawierające ester fenacylowy penicyliny N-(N'-trytylofenyloglicylo)benzylowej liofilizuje się, otrzymując 50,6 g (61%) suchego produktu.

Analiza elementarna dla wzoru  $C_{51}H_{45}O_6N_3S$ :

|            | C     | H    | N     | % |
|------------|-------|------|-------|---|
| znaleziono | 75,33 | 5,65 | 4,78  |   |
| obliczono  | 73,98 | 5,48 | 5,07. |   |

W widmie w podczerwieni w zakresie 1600—1800  $\text{cm}^{-1}$  występują pasma absorpcji przy 1702, 1760 i 1787  $\text{cm}^{-1}$ . Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w  $\text{CDCl}_3$  wykazuje następujące ugrupowanie sygnałów: 4,53(s,1H), 4,92(d,1H,  $J = 0,42$ ), 5,45(q,2H).

Przykład II. Otrzymywanie estru fenacylowego penicyliny N—(N'—o—nitrofenylosulfonylofenyloglicylo)benzylowej.

Do 45,2 g (0,1 mola) estru fenacylowego penicyliny G rozpuszczonego w 150 ml bezwodnego benzenu dodaje się mieszając w temperaturze 0°C, 32,4 ml (0,4 mola) bezwodnej pirydyny, a następnie wkrapla w ciągu około 30 minut 21,9 g (0,105 mola) pięciochlororku fosforu w 150 ml bezwodnego benzenu. Mieszanie w temperaturze 0°C kontynuuje się w ciągu 1 godziny, po czym odsąca wytrącony chlorowodorek pirydyny i roztwór przeemywa szybko kolejno nasyconym roztworem soli kuchennej, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i powtórnie nasyconym roztworem soli kuchennej.

Roztwór benzenowy suszy się nad żelazem krzemionkowym, dodaje 34,2 g (0,1 mola) soli potasowej N—o—nitrofenylosulfonylofenyloglicyny i pozostawia na okres 5,5 godzin w temperaturze 55—60°C. Następnie przeemywa się mieszaninę kolejno 0,5n kwasem solnym, 1n roztworem kwaśnego węglanu sodowego i nasyconym roztworem soli kuchennej, suszy nad żelazem krzemionkowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Zateżony roztwór nanosi się na kolumnę wypełnioną zawiesziną 500 g żelaza krzemionkowego (60—80 mesh) w benzenie i eluuje układem zawierającym bezwodny benzen i octan etylu (3:1). Zebrane frakcje zawierające ester fenacylowy penicyliny N—(N'—o—nitrofenylosulfonylofenyloglicylo)benzylowej liofilizuje się, otrzymując 30,1 g (40,8%) suchego produktu.

Analiza elementarna dla wzoru  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{O}_8\text{N}_4\text{S}_2$ :

|            | C     | H    | N     | % |
|------------|-------|------|-------|---|
| znaleziono | 61,4  | 4,66 | 7,10  |   |
| obliczono  | 61,78 | 4,64 | 7,58. |   |

W widmie w podczerwieni w zakresie 1600—1800  $\text{cm}^{-1}$  występują pasma absorpcji przy 1690, 1705 i 1760  $\text{cm}^{-1}$ . Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego w  $\text{CDCl}_3$  wykazuje następujące ugrupowania sygnałów: 1,49(s,3H); 1,62(s,3H); 4,03(d,2H); 4,45(s,1H); 5,3—5,7(m,5H); 6,10(s,1H); 7,0—8,3(m,19H).

Przykład III. Otrzymywanie estru fenacylowego penicyliny N—N'—karbobenzoksyfenyloglicylo)benzylowej.

Do 45,2 g (0,1 mola) estru fenacylowego penicyliny G rozpuszczonego w 150 ml bezwodnego benzenu dodaje się mieszając w temperaturze 0°C, 32,4 ml (0,4 mola) bezwodnej pirydyny, a następnie w ciągu 30 minut wkrapla 21,9 g (0,105 mola) pięciochlororku fosforu w 150 ml bezwodnego benzenu i miesza w tej temperaturze w ciągu jednej godziny. Następnie odsąca się wytrącony chlorowodorek pirydyny i mieszaninę szybko przeemywa kolejno nasyconym roztworem soli kuchennej, nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego

i znów nasyconym roztworem soli kuchennej. Roztwór benzenowy suszy nad żelazem krzemionkowym, dodaje 32,3 g (0,1 mola) soli potasowej N—karbobenzoksyfenyloglicyny i pozostawia na noc w temperaturze 30°C. Następnie przeemywa się mieszaninę kolejno 0,5n kwasem solnym, 1n roztworem kwaśnego węglanu sodowego i nasyconym roztworem soli kuchennej, suszy nad żelazem krzemionkowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem.

Zateżony roztwór nanosi się na kolumnę wypełnioną zawiesziną 50 g żelaza krzemionkowego (60—80 mesh) w benzenie i eluuje mieszaniną bezwodnego benzenu i octanu etylu (10:1). Zebrane pierwsze frakcje zawierające ester fenacylowy penicyliny N—(N'—karbobenzoksyfenyloglicylo)benzylowej liofilizuje się, otrzymując 42,5 g (59,0%) produktu.

Analiza elementarna dla wzoru  $\text{C}_{40}\text{H}_{37}\text{O}_8\text{N}_3\text{S}$ :

|            | C     | H    | N     | % |
|------------|-------|------|-------|---|
| znaleziono | 66,70 | 5,09 | 5,86  |   |
| obliczono  | 66,75 | 5,18 | 5,84. |   |

Przykład IV. Otrzymywanie estru fenacylowego penicyliny  $\alpha$ —N—trytyloaminobenzylowej.

Do 16,56 g (0,02 mola) estru fenacylowego penicyliny N—(N'—trytylofenyloglicylo)benzylowej rozpuszczonego w 40 ml chloroformu wkrapla się mieszając w temperaturze 20°C 2,0 ml (0,02 mola) n-butyloaminy. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 90 minut, a następnie mieszaninę przeemywa kolejno 0,5n kwasem solnym i nasyconym roztworem soli kuchennej, celem usunięcia nieprzereagowanej n-butyloaminy w postaci rozpuszczalnego w wodzie chlorowodoru. Mieszaninę suszy się nad żelazem krzemionkowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość po rozpuszczeniu w małej ilości benzenu naniesiono na kolumnę wypełnioną zawiesziną 350 g żelaza krzemionkowego (60—80 mesh) w benzenie i eluuje mieszaniną benzenu i octanu etylu (20:1).

Zbierane frakcje kontroluje się metodą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym wywołując kwasem hydroksamowym. Frakcje zawierające ster fenacylowy penicyliny  $\alpha$ —N—trytyloaminobenzylowej liofilizuje się i krystalizuje z octanu etylu i eteru naftowego, otrzymując 2,2 g (15,5%) krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 202—204°C. W widmie produktu w podczerwieni występują pasma absorpcji przy 1785, 1720, 1685, 1590 i 1525  $\text{cm}^{-1}$ . Widmo magnetycznego rezonansu jądrowego wykazuje następujące ugrupowania sygnałów: 1,66(s,3H); 1,75(s,3H); 3,3(b,1H); 4,38(b,1H); 4,56(b,1H); 5,12(d,1H,  $J = 4,5$ ); 5,28, 5,35, 5,42 (t,3H); 7,3—8(m,25H).

Analiza elementarna dla wzoru  $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ :

|            | C     | H    | N     | % |
|------------|-------|------|-------|---|
| znaleziono | 72,88 | 5,68 | 5,99  |   |
| obliczono  | 72,76 | 5,54 | 5,92. |   |

Przykład V. Otrzymywanie ampicyliny.

Do 2,13 g (0,003 mola) estru fenacylowego penicyliny  $\alpha$ —N—trytyloaminobenzylowej rozpuszczonego w 7 ml destylowanego dwumetyloformamidu wkrapla się w ciągu 70 minut 0,79 g (0,006 mola) trifenolanu sodowego rozpuszczonego w 3 ml de-

stylowanego dwumetyloformamidu. Po zakończeniu reakcji do mieszaniny dodaje się 20 ml octanu etylu, przemywa kolejno 10% kwasem octowym i 1n roztworem kwaśnego węgla sodowego, w celu usunięcia nieprzereagowanego tiofenolanu i większości dwumetyloformamidu. Po wysuszeniu nad żel krzemionkowy do roztworu dodaje się 0,43 g soli sodowej kwasu 2-etylokapronowego w 2 ml bezwodnego octanu etylu. Mieszaninę zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem i dodaje eteru naftowego, a wytrącony osad odsącza i przemywa, otrzymując po wysuszeniu 2,13 g surowej soli sodowej penicyliny  $\alpha$ -N-trytyloaminowej.

Do surowego produktu w 10 ml octanu etylu dodaje się mieszając w temperaturze 20°C, 0,8 ml kwasu trójfluorooctowego i mieszaninę pozostawia w ciągu 10 minut w tej samej temperaturze. Następnie dodaje się dużą ilość ligroiny, oddziela wytrąconą oleistą substancję, rozpuszcza ją w octanie etylu, zobojętnia trójetyloaminą i dodaje dużą ilość eteru naftowego. Wytrącony oleisty produkt rozpuszcza się w wodzie, przemywa octanem etylu i liofilizuje, otrzymując 450 mg ampicyliny.

Chromatografia cienkowarstwowa i bioautografia wykazują, że otrzymany produkt o  $R_F = 0,72$  odpowiada handlowemu standartowi ampicyliny i wykazuje maksimum absorpcji przy 1760  $\text{cm}^{-1}$  odpowiadające wiązaniu  $\beta$ -laktamowemu. Moc wynosi 340 mcg/mg.

Przykład VI. Otrzymywanie estru fenacylowego penicyliny  $\alpha$ -N-trytyloaminobenzylowej.

Do 20 g (24,1 milimola) estru fenacylowego penicyliny N-(N'-trytylo-D-fenyloglicylo)benzylowej rozpuszczonego w 50 ml bezwodnego benzenu wkrapla się w ciągu 20 minut w temperaturze pokojowej 3,0 ml (24,1 milimola) 3-dwumetyloaminopropylaminy rozpuszczonej w 12 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę pozostawia się w ciągu 2 godzin w temperaturze 50°C, a następnie przemywa kolejno 10% roztworem kwasu fosforowego, nasyconym roztworem soli kuchennej i 1n roztworem kwaśnego węgla sodowego, w celu usunięcia nieprzereagowanej 3-dwumetyloaminopropylaminy w postaci rozpuszczalnego w wodzie fosforanu.

Mieszaninę po przemyciu suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Do zatężonego roztworu dodaje się 100 ml metanolu i pozostawia przez noc w lodówce do krystalizacji. Otrzymuje się 11 g (64,3%) krystalicznego estru fenacylowego penicyliny  $\alpha$ -N-trytyloaminobenzylowej o temperaturze topnienia 202–203°C.

Analiza elementarna dla wzoru  $\text{C}_{43}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ :

|            | C     | H    | N     | % |
|------------|-------|------|-------|---|
| znaleziono | 72,57 | 5,59 | 5,92  |   |
| obliczono  | 72,76 | 5,54 | 5,92. |   |

W widmie produktu w podczerwieni (metoda Nuola) występują pasma absorpcji w zakresie 1600–1800  $\text{cm}^{-1}$  przy 1692, 1710, 1727, 1795  $\text{cm}^{-1}$ .

Przykład VII. Otrzymywanie penicyliny  $\alpha$ -aminobenzylowej.

Do roztworu 20 g (28,2 milimola) estru fenacylo-

wego penicyliny  $\alpha$ -N-trytyloaminobenzylowej w 50 ml destylowanego dwumetyloformamidu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej roztwór 16 g (121 milimoli) tiofenolanu sodowego w 30 ml destylowanego dwumetyloformamidu. Mieszaninę pozostawia się w temperaturze pokojowej na okres 60 minut, a następnie przemywa kolejno 10% roztworem wodnym kwasu octowego i nasyconym roztworem soli kuchennej, w celu usunięcia nieprzereagowanego tiofenolanu i większości dwumetyloformamidu.

Po wysuszeniu nad żel krzemionkowy do roztworu dodaje się mieszając w temperaturze pokojowej 24 ml kwasu dwuchlorooctowego i pozostawia na 15 minut. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się mieszając i chłodząc lodem roztwór 7 g  $\beta$ -naftalenosulfonianu sodowego w 300 ml wody oraz 200 ml octanu etylu i pozostawia przez noc w lodówce. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa kolejno lodowatą wodą i octanem etylu i suszy, otrzymując 11 g (75,2%) soli  $\beta$ -naftalenosulfonowej penicyliny  $\alpha$ -aminobenzylowej. Moc produktu według oznaczenia biologicznego wynosi 610 mcg/mg. W widmie w podczerwieni (metoda Nujola) w zakresie 1600–1800  $\text{cm}^{-1}$  widoczne są pasma absorpcji przy 1665, 1700 i 1780  $\text{cm}^{-1}$ .

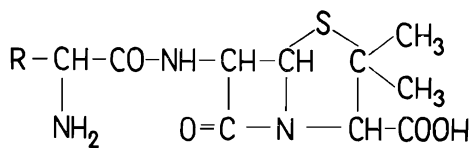
Do 10 g soli  $\beta$ -naftalenosulfonowej penicyliny  $\alpha$ -aminobenzylowej dodaje się 50 ml wody i 2,51 ml (18 milimoli) trójmetyloaminy i pozostawia na okres 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę chłodzi się lodem, za pomocą 1n kwasu solnego koryguje wartość pH do 4,5 i umieszcza w lodówce. Wytrącony osad odsącza się, przemywa lodowatą wodą i suszy, otrzymując 4,42 g (61%) trójhdydratu penicyliny  $\alpha$ -aminobenzylowej o temperaturze topnienia 195–215°C (z rozkładem) i skręcalnością  $[\alpha]_D^{23,8} + 216$  ( $c = 1,0$ ; 1n HCl).

W widmie w podczerwieni (metoda Nujola) w zakresie 1600–1800  $\text{cm}^{-1}$  występują pasma absorpcji przy 1605, 1622, 1690 i 1780  $\text{cm}^{-1}$ . Moc produktu zgodnie z oznaczeniem biologicznym wynosiła 970 mcg/mg.

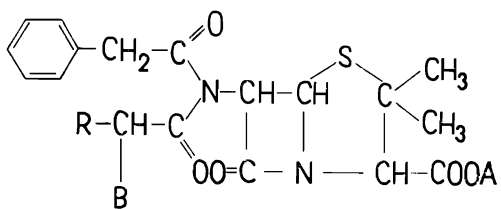
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania penicylin lub ich nietoksycznych soli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza podstawiony lub niepodstawiony rodnik fenyłowy, **znamienny tym**, że ester dwuacylo-penicyliny o ogólnym wzorze 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, A oznacza ochronną grupę karboksylową i B oznacza ochronioną grupę aminową, poddaje się kolejno procesowi odszczepienia grupy fenylaoacetylowej, ochronnej grupy estrowej oraz ochrony grupy aminowej.

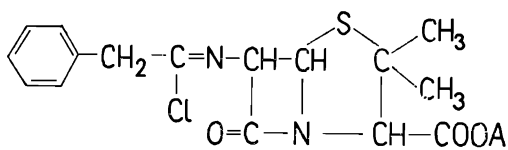
2. Sposób według zastr. 1, **znamienny tym**, że odszczepienie grupy fenylaoacetylowej prowadzi się za pomocą N,N-dwupodstawionej aminoalkilaminy o wzorze ogólnym 6, w którym  $R_1$  i  $R_2$  oznaczają niższe rodniki alkilowe, a  $R_3$  oznacza niższy rodnik alkilenowy.



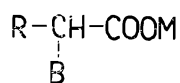
Wzór 1



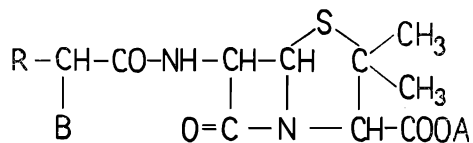
Wzór 2



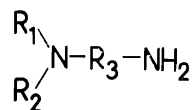
Wzór 3



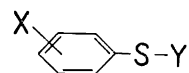
Wzór 4



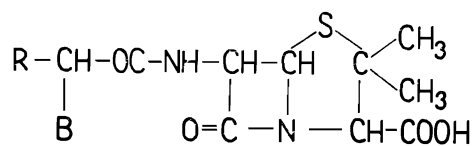
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8