



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.08.76 (P. 191925)

Pierwszeństwo:
20.08.75 dla zastrz. od 1—4
27.09.75 dla zastrz. od 5—6
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 06.06.77

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1979

CZŁŁEŁNIA

Urzedu Patentowego
Polskiej Rzeczpospolitej Ludowej

Int. Cl.² C07D 413/04

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Beecham Group Limited, Brentford, (Wielka
Brytania)

**Sposób wytwarzania soli sodowej i potasowej
kwasu klawulanowego**

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania soli sodowej i potasowej kwasu klawulanowego o wzorze 1.

Z belgijskiego opisu patentowego nr 827926 znany jest, między innymi, sposób wytwarzania z dobrymi wydajnościami kwasu klawulanowego o wzorze 1 i jego soli z jego estru benzyłowego lub podobnego, na drodze katalitycznego uwodornienia.

Obecnie stwierdzono, że sól sodową lub potasową kwasu klawulanowego można wytwarzać z jego estrów na drodze hydrolizy. Jest to o wiele bardziej dogodny sposób niż katalityczne uwodornienie, nie wymagający stosowania drogich katalizatorów.

Sposób według wynalazku wytwarzania soli sodowej lub potasowej kwasu klawulanowego w postaci stałej, polega na tym, że ester kwasu klawulanowego poddaje się hydrolizie w środowisku wodnym, zawierającym zasadę sodową lub potasową, a następnie sól sodową lub potasową kwasu klawulanowego izoluje się.

Zastosowane w opisie określenie „zasadniczo czysty” oznacza co najmniej 60%, korzystnie co najmniej 80%, zwłaszcza korzystnie co najmniej 90% czystości.

Odpowiednim środowiskiem wodnym jest woda i mieszaniny wody z co najmniej jednym obojętnym, mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, w którym ester poddawany hydrolizie jest rozpuszczalny. Do takich mieszanin układów można stosować rozpuszczalniki organiczne, takie jak me-

2

tanol, etanol, czterowodorofuran, dwumetylosulfotlenek i podobne. Zawartość tych rozpuszczalników nie powinna przekraczać 50% całkowitej objętości układu, zazwyczaj powinna wynosić nie więcej niż 20%, korzystnie nie więcej niż 10% objętości układu.

W procesie zazwyczaj stosuje się 0,8—1,2, korzystnie 0,9—1,25 równoważników zasady na 1 równoważnik hydrolizowanego estru. Jako zasady stosuje się NaOH, KOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃ lub inne chemiczne równoważne środki.

Zasadę stosowaną do hydrolizy korzystnie dodaje się stopniowo w małych ilościach, tak aby w mieszaninie reakcyjnej nie było dużego nadmiaru zasady. Dogodniej zasadę dodaje się tak, aby wartość pH środowiska reakcji utrzymać pomiędzy 7 a 11, korzystnie 8,5—9,5, np. około 9.

Hydrolizę prowadzi się w nieekstremalnej temperaturze, np. w obniżonej, pokojowej albo słabo podwyższonej temperaturze, takiej jak od —5 do 30°C, korzystnie 0—25°C, np. 5—20°C.

W sposobie według wynalazku stosuje się estry opisane w cytowanym wyżej belgijskim opisie patentowym, z tym, że nie zaleca się stosowania estrów wyższych alkoholi tłuszczowych, gdyż pożądanym jest aby stosowany ester był rozpuszczalny w wodnym środowisku reakcji, opisanym powyżej.

Korzystnymi estrami stosowanymi w sposobie według wynalazku są estry o ogólnym wzorze 2, w którym R oznacza obojętną, trwałą grupę orga-

niczną, zawierającą do 16 atomów węgla. Najkorzystniej jest gdy związek o wzorze 2 jest stały w temperaturze pokojowej.

R może oznaczać grupę alkilową, alkenylową, aralkilową, aryłową lub podobne grupy, ewentualnie podstawione co najmniej jednym obojętnym podstawnikiem, takim jak niższa grupa alkoksylowa lub podobne.

R korzystnie oznacza rodnik alkilowy lub aralkilowy o 2—12 atomach węgla, ewentualnie podstawiony grupami alkoksylowymi o 1—4 atomach węgla lub podobnymi. Przykładami zwłaszcza odpowiednich grup R są grupy: etylowa, benzyłowa, metoksybenzyłowa, bromobenzyłowa, piwaloiloksymetyłowa, α -piwaloiloksyetyłowa, acetoksymetyłowa, ftalidylowa, acetoilometyłowa, benzoilometyłowa i podobne.

Reakcja hydrolizy według wynalazku zasadniczo jest zakończona po upływie jednej godziny, jeśli prowadzi się ją w temperaturze 12—20°C. Jeśli grupa R jest szczególnie nietrwała, np. w przypadku grupy acetoksymetylowej, piwaloiloksymetylowej lub ftalidylowej, reakcja kończy się w czasie krótszym od 10 minut. Hydroliza tych bardzo reaktywnych grup może przebiegać w dogodnie krótkim czasie gdy odczyn zasadowy jest utrzymywany na poziomie nawet niższym niż pH = 7, lecz na ogół inne grupy estrowe wymagają wyższej wartości pH aby hydroliza mogła zajść w odpowiednio krótkim czasie.

Wytworzoną sól sodową lub potasową wyodrębnia się z roztworu ogólnymi metodami znanymi z belgijskiego odpisu patentowego nr 827926, np. przez odparowanie rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem i korzystnie w obniżonej temperaturze.

Przykład I. Do 200 mg estru etylowego kwasu klawulanowego w 100 ml wody wkrapla się jeden równoważnik 0,1 n wodnego roztworu wodorotlenku sodu, z taką szybkością, aby utrzymać wartość pH środowiska $9 \pm 0,2$. Roztwór utrzymuje się w temperaturze $25 \pm 2^\circ\text{C}$. Dodawanie wodorotlenku trwa około 30 minut, po czym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzy-

mując sól sodową kwasu klawulanowego.

Przykład II. 250 mg estru piwaloiloksymetylowego kwasu klawulanowego w 3 ml czterowodorfuranu dodaje się do 100 ml wody. Następnie wkrapla się w ciągu 5 minut 0,1 n roztwór wodorotlenku sodu aż do ustalenia się wartości pH około 7. Roztwór zatęcza się do 1/3 objętości pod zmniejszonym ciśnieniem i liofilizuje do uzyskania mieszaniny soli sodowych kwasu klawulanowego i piwalinowego w stosunku 1:1. Sole te rozdziela się chromatograficznie i żadaną czystą sól sodową kwasu klawulanowego otrzymuje się w postaci stałej na drodze liofilizacji.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania soli sodowej lub potasowej kwasu klawulanowego o wzorze 1, **znamienny tym**, że ester kwasu klawulanowego o wzorze 2 poddaje się hydrolizie w środowisku wodnym, zawierającym zasadę sodową lub potasową, a następnie sól sodową lub potasową kwasu klawulanowego izoluje się w zasadniczo czystej stałej postaci.

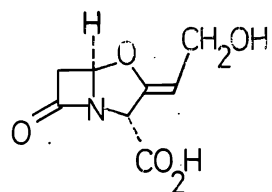
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się 0,9—1,05 równoważników zasady.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zasadę dodaje się w takiej ilości aby utrzymać wartość pH mieszaniny równą 8,5—9,5.

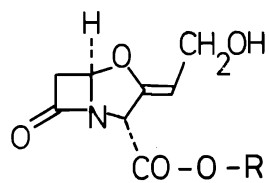
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako ester kwasu klawulanowego stosuje się ester o wzorze 2, w którym R oznacza obojętną, trwałą grupę organiczną zawierającą do 16 atomów węgla.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosuje się jako ester związek o wzorze 2, w którym R oznacza grupę alkilową lub aralkilową o 2—12 atomach węgla.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że stosuje się jako ester związek o wzorze 2, w którym R oznacza grupę etylową, benzyłową, metoksybenzyłową, bromobenzyłową, piwaloiloksymetyłową, α -piwaloiloksyetyłową, acetoksymetyłową, ftalidylową, acetoilometyłową lub benzoilometyłową.



Wzór 1



Wzór 2