

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

O P I S P A T E N T O W Y P A T E N T U T Y M C Z A S O W E G O

78688

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 22.06.1972 (P. 156194)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.10.1975

Kl. 12p, 4/01

MKP C07d 99/16

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Ryszard Andruszaniec, Edward Żukowski

Uprawniony z patentu tymczasowego: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania penicyliny α -karboksybenzylowej

Wynalazek dotyczy nowego sposobu otrzymywania penicyliny α -karboksybenzylowej o wzorze 1, w którym x oznacza atom metalu alkalicznego lub kation trójalkilamonowy. Penicylina ta jest skutecznym lekiem w zwalczaniu infekcji wywołanych drobnoustrojami Gramm-ujemnymi, szczególnie *Pseudomonas Pyocyanea*. Dotychczas znane metody otrzymywania penicyliny α -karboksybenzylowej polegają na kondensacji halogenków wolnego kwasu fenylomalonowego lub jego monoestrów z kwasem 6-aminopenicylanowym, a następnie w przypadku stosowania monoestru selektywnym odszczepieniu ochronnej grupy estrowej. Znana jest także metoda otrzymywania penicyliny α -karboksybenzylowej polegająca na kondensacji chlorku kwasu β -okso- α -fenyloakrylowego z kwasem 6-aminopenicylanowym.

Stosowanie do kondensacji halogenków wolnego kwasu fenylomalonowego według brytyjskiego opisu patentowego Nr 1133886 prowadzi zawsze do silnego zanieczyszczenia produktu trudną do usunięcia penicyliną benzylową powstałą na skutek dekarboksylacji halogenków kwasu fenylomalonowego. Stosowanie halogenków monoestrów kwasu fenylomalonowego według brytyjskich opisów patentowych Nr 1004670 i Nr 1133886 zapobiega wprawdzie powstawaniu penicyliny benzylowej, lecz wymaga odszczepienia ochronnej grupy estrowej po kondensacji na drodze alkalicznej hydrolizy z podwyższonej temperaturze.

Pociąga to za sobą częściową hydrolizę pierścienia β -laktamowego penicyliny, a tym samym zanieczyszczenie trudnymi do usunięcia produktami rozpadu powodującymi obniżenie aktywności biologicznej penicyliny. Ponadto zastosowanie halogenków monoestrów wymaga użycia do kondensacji halogenków wyizolowanych z mieszaniny poreakcyjnej i dokładnie oczyszczonych od resztek czynnika chlorującego, co przy dużym nadmiarze czynnika chlorującego i przy dużej labilności monoestrów kwasu fenylomalonowego nastręcza w większej skali duże trudności. Stosunkowo najłatwiejszy do otrzymania ester benzylowy penicyliny α -karboksybenzylowej powstaje w czasie kondensacji dostatecznie trwałego halogenku estru jednobenzylowego kwasu fenylomalonowego z kwasem 6-aminopenicylanowym. Jednak odszczepienie z dostateczną wydajnością ochronnej grupy benzylowej po kondensacji bez naruszenia pierścienia β -laktamowego penicyliny, jest możliwe tylko na drodze trudnej i nieekonomicznej wodorolizy gazowym wodorem w obecności kosztownego katalizatora palladowego według brytyjskiego opisu patentowego Nr 1004670 i według opisu patentowego USA Nr 3492291. Ponadto ze względu na dużą wrażliwość katalizatora palladowego na zatrucie, konieczne jest bardzo dokładne oczyszczenie roztworu penicyliny przed wodorolizą.

Sposób otrzymywania penicyliny α -karboksybenzylowej polegający na kondensacji chlorku kwasu β -okso- α -fenyloakrylowego z kwasem 6-aminopenicylanowym nie powoduje konieczności usuwania grup ochronnych, lecz metoda otrzymywania tego chlorku wymaga destylacji dwuchlorku kwasu fenylomalonowego pod próżnią rzędu 0,05–0,3 mm Hg z jednoczesnym wydzieleniem gazowego chlorowodoru (jak w wyłożeniach patentowych NRF Nr 1952021 i Nr 1944379) co w większej skali powoduje bardzo duże trudności technologiczne. Ponadto penicylina otrzymana wg tego sposobu jest silnie zanieczyszczona powstającym jednocześnie i trudnym do usunięcia fenylomalonianem sodowym.

Powyższych niedogodności dotychczasowych metod otrzymywania penicyliny α -karboksybenzylowej można uniknąć, stosując sposób według wynalazku.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się penicylinę α -karboksybenzylową o wzorze 1, w którym x oznacza atom metalu alkalicznego, lub kation trójalkiloamoniowy na drodze kondensacji kwasu 6-aminopenicylanowego z mieszanym bezwodnikiem kwasu α -karbobenzoksyfenylooctowego i kwasu trójalkilooctowego o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 , R_3 oznacza grupę $-\text{CH}_3$ lub $-\text{C}_2\text{H}_5$. Powstałą penicylinę α -karbobenzoksybenzylową o wzorze 3, gdzie x oznacza atom metalu alkalicznego, lub kation trójalkiloamoniowy poddaje się elektrolizie w roztworze wodnym w obecności mocnych elektrolitów nieorganicznych. W trakcie procesu elektrolizy penicylina α -karbobenzoksybenzylowa ulega na katodzie rozkładowi do penicyliny α -karboksybenzylowej.

Mieszany bezwodnik kwasowy otrzymuje się z soli sodowej, potasowej lub trójalkiloamoniowej kwasu α -karbobenzoksyfenylooctowego i halogenku kwasu trójalkilooctowego w suchym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w acetonie lub czterowodorofuranie, w temperaturach w zakresie -20° – -40° , korzystnie w temp. -25° – -30° . Ponieważ wydajność otrzymywania mieszanego bezwodnika jest ilościowa, do reakcji używa się równomolowych ilości reagentów i otrzymany roztwór bezwodnika poddaje się bez oczyszczenia kondensacji z kwasem 6-aminopenicylanowym w środowisku wodoorganicznym lub organicznym w temp. -20° – -40° . Z otrzymanego roztworu można dowolnym znanym sposobem wyizolować sól penicyliny α -karbobenzoksybenzylowej lub też surowy roztwór bezpośrednio po kondensacji umieścić w przestrzeni katodowej elektrolizera z anodą oddzieloną przegrodą porowatą zapobiegającą przedostawaniu się cząsteczek penicyliny do przestrzeni anodowej, poddać elektrolizie w obecności mocnych elektrolitów nieorganicznych. Elektrolizę prowadzi się przy pH w zakresie od 5,0 do 9,0 korzystnie przy pH = 7,0 i przy temp. w zakresie od 10 do 40° . Otrzymany po elektrolizie roztwór soli penicyliny α -karboksybenzylowej poddaje się selektywnej ekstrakcji do rozpuszczalnika organicznego przy pH w zakresie 2,5–4,2, a z rozpuszczalnika organicznego ekstrahuje się penicylinę do zalkalizowanej wody. Otrzymany czysty roztwór soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej poddaje się odparowaniu w dowolnego typu wyparce z dodatkiem rozpuszczalników organicznych tworzących z wodą łatwo lotne azeotropy, jak np. propanol, izopropanol. Otrzymuje się drobnokrystaliczną, niehygroskopijną sól dwusodową penicyliny α -karboksybenzylowej.

Stosowanie odparowywania azeotropowego pozwala uniknąć kosztownej liofilizacji lub wytrącania się soli roztworem 2-etylokapronianu sodowego, powodującego zanieczyszczenie penicyliny kwasem 2-etylokapronowym.

Przykład I. Otrzymywanie penicyliny α -karbobenzoksybenzylowej. Do 30 g soli sodowej lub 37 g soli trójetyloamoniowej kwasu α -karbobenzoksyfenylooctowego, zawieszanej w 200 ml acetonu lub czterowodorofuranu oziębionego do temperatury -30° dodaje się 11 g chlorku kwasu trójmetylooctowego. Po 1 godzinie dodaje się w temperaturze -30° 20 g kwasu 6-aminopenicylanowego rozpuszczonego w 30 ml wody i 60 ml acetonu w obecności 10 g trójetyloaminy. Po 1,5 godziny podnosi się temperaturę do temperatury pokojowej dodaje się 200 ml wody, odparowuje się pod próżnią rozpuszczalnik organiczny w temperaturze poniżej 30° . Otrzymuje się 45–46 g soli trójetyloamoniowej penicyliny α -karbobenzoksybenzylowej w postaci roztworu wodnego zawierającego około 12–13% penicyliny.

Przykład II. Otrzymanie penicyliny α -karboksybenzylowej. Roztwór wodny zawierający 45–46 g soli trójetyloamoniowej penicyliny α -karbobenzoksybenzylowej o stężeniu około 12% umieszcza się w przestrzeni katodowej elektrolizera napełnionego 200 ml 5% roztworu chlorku sodowego lub potasowego. Dodaje się dodatkowo 20 g fosforanu jednosodowego lub wodorosiarczanu sodowego. Przez elektrolizer z katodą w postaci prętów węglowych o łącznej powierzchni około 1000 cm² przepuszcza się przez 3 godziny prąd o natężeniu 2,5 ampera przy napięciu 10 woltów w temperaturze 25° . Otrzymuje się 33–34 g soli sodowej penicyliny α -karboksybenzylowej w postaci roztworu wodnego zawierającego około 6% penicyliny.

Przykład III. Otrzymywanie suchej soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej. Roztwór zawierający 33 g soli sodowej penicyliny α -karboksybenzylowej o stężeniu około 6% oziębia się do 5° i ekstrahuje trzykrotnie 100 ml chlorku metylenu przy pH = 4,2. Warstwę wodną oziębia się do 0° i ekstrahuje trzykrotnie po 50 ml ketonu metyloizobutyloвого przy pH = 2,5. Warstwę organiczną przemywa się zimną wodą i ekstrahuje się 10%-owym roztworem wodorowęglanu sodu przy pH = 7,0–7,2. Do otrzymanego roz-

tworu wodnego dodaje się około 800 ml propanolu i odparowuje się pod próżnią azeotrop wodnopropanolowy w temperaturze poniżej 30°. Otrzymuje się około 27 g soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej o zawartości około 94% czystej penicyliny. Wydajność całkowita procesu w przeliczeniu na czysty produkt wynosi około 60%. Otrzymana substancja porównywana ze standartem nie wykazuje różnic.

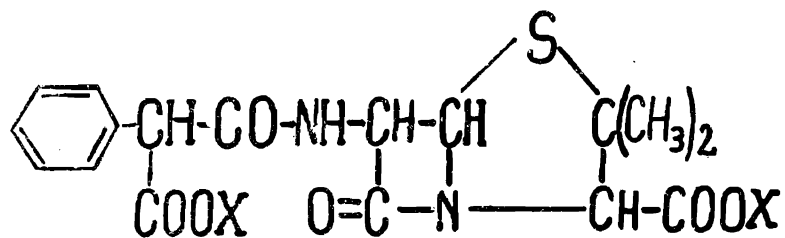
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania penicyliny α -karboksybenzylowej o wzorze 1, gdzie x oznacza atom metalu alkalicznego lub kation trójalkiloamoniowy, **znamienny tym**, że kwas 6-aminopenicylanowy poddaje się kondensacji z mieszanym bezwodnikiem kwasu α -karbobenzoksyfenylooctowego i kwasu trójalkilooctowego o wzorze 2, gdzie R_1 , R_2 , R_3 oznaczają grupy metylowe lub etylowe, a następnie otrzymaną penicylinę α -karbobenzoksybenzylową o wzorze 3, gdzie x oznacza atom metalu alkalicznego lub kation trójalkiloamoniowy, poddaje się elektrolitycznemu rozkładowi do penicyliny α -karboksybenzylowej o wzorze 1, gdzie x ma znaczenie podane powyżej, którą izoluje się przez azeotropowe odparowanie wody.

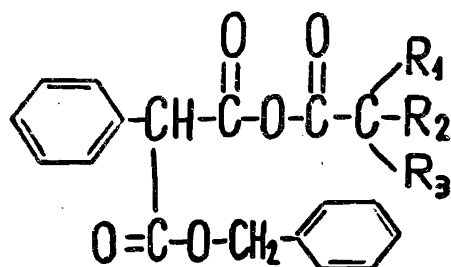
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kondensację kwasu 6-aminopenicylanowego z mieszanym bezwodnikiem kwasu α -karbobenzoksyfenylooctowego i kwasu trójalkilooctowego o wzorze 2, gdzie R_1 , R_2 , R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, prowadzi się w środowisku organicznym lub wodnoorganicznym przy temperaturze w zakresie od -20° do -40°.

3. Sposób według zastrz. 1-2, **znamienny tym**, że penicylinę α -karbobenzoksybenzylową o wzorze 3, gdzie x ma znaczenie podane w zastrz. 1 poddaje się elektrolitycznemu rozkładowi do penicyliny α -karboksybenzylowej o wzorze 1, gdzie x ma znaczenie podane w zastrz. 1, w roztworze wodnym w obecności mocnych elektrolitów nieorganicznych przy pH w zakresie od 5,0 do 9,0 i przy temperaturze w zakresie od 10° do 40°.

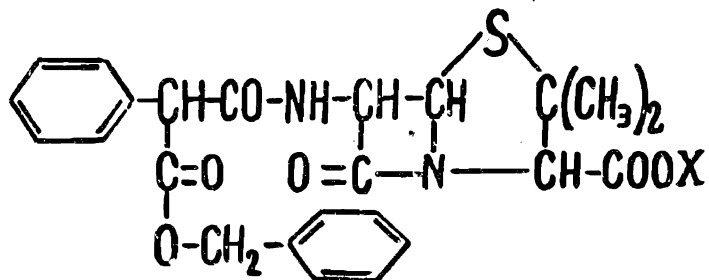
4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że roztwór wodny soli metalu alkalicznego penicyliny α -karboksybenzylowej poddaje się odparowaniu z dodatkiem rozpuszczalników organicznych tworzących z wodą azeotropy.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

