

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

84872

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.03.72 (P. 154409)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 15.11.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1976

MKP C07d 99/18

Int. Cl.² C07D
499/18

CZYTELNICIA

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Wojciech Gruszecki, Emil Taszner, Edward Borowski

Uprawniony z patentu: Politechnika Gdańska, Gdańsk (Polska)

Sposób oczyszczania alfa-karboksylowych pochodnych penicylin, zwłaszcza karbenicyliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób oczyszczania alfa-karboksylowych pochodnych penicylin, zwłaszcza karbenicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza fenyl lub tienyl, a x kation.

Dotychczas znane, α -karboksylowe pochodne penicylin, jak α -karboksybenzylopenicylina, są substancjami nietrwałymi chemicznie, o dużej skłonności do dekarboksylacji. Dekarboksylacja ma miejsce zarówno podczas otrzymywania tych pochodnych, jak również podczas ich dłuższego przechowywania.

Zdekarboksylowane produkty, w przeciwieństwie do α -karboksylowych pochodnych penicylin nie posiadają szerokiego spektrum działania oraz innych, cennych właściwości, gdyż np. α -karboksybenzylopenicylina podczas dekarboksylacji przechodzi w zwykłą penicylinę benzylową.

Z uwagi na nietrwałość penicylin α -karboksylowych nawet niektóre Farmakopee dopuszczają obecność produktów dekarboksylacji aż do 5%.

Oczyszczanie α -karboksylowych pochodnych penicylin od produktów dekarboksylacji i innych zanieczyszczeń jest bardzo trudne i uciążliwe. Polega ono na frakcjonowaniu wytrącaniu lub frakcjonowanej ekstrakcji, względnie na zastosowaniu obu tych metod.

Niedogodnością opisanych sposobów jest duża trudność oczyszczania penicylin, zwłaszcza od zanieczyszczeń o charakterze kwaśnym, jak również

2

niemożliwość stosowania w skali technicznej tych sposobów oczyszczania.

Celem wynalazku jest opracowanie sposobu oczyszczania alfa-karboksylowych pochodnych penicylin, zwłaszcza karbenicyliny, który nie będzie posiadał opisanych wyżej niedogodności.

Sposób oczyszczania alfa-karboksylowych pochodnych, penicylin, zwłaszcza karbenicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza fenyl lub tienyl, a x kation, polega na tym, że pochodne te poddaje się krystalizacji strącaniowej z roztworów niższych alkoholi alifatycznych, korzystnie metanolo-
wych wyższymi alkoholami względnie ketonami, korzystnie acetonem.

W typowym przykładzie wyjaśniającym sposób według wynalazku sól penicyliny α -karboksylowej, np. sól sodową karbenicyliny oddziela się od soli produktów zdekarboksylowanych, jak soli sodowej penicyliny benzylowej, na drodze krystalizacji. W tym celu zanieczyszczony antybiotyk rozpuszcza się w minimalnej ilości niższego alkoholu alifatycznego, np. w metanolu, korzystnie w obniżonej temperaturze, a następnie wkrapla się przy ciągłym mieszaniu np. aceton w ilości trzykrotnie większej od ilości użytego alkoholu. Z roztworu wykryształizowuje się sól α -karboksylowej penicyliny, natomiast produkty rozpadu oraz dekarboksylacji pozostają w roztworze.

Zaletą sposobu według wynalazku jest oczyszczanie pochodnych zarówno od zdekarboksylowa-

nej penicyliny oraz penicyliny benzylowej, jak również od produktów ubocznych w postaci kwasu 6-aminopenicylanowego, soli kuchennej, soli sodowej pochodnej kwasu malonowego i produktów rozpadu pierścienia β -laktamowego.

Sposób oczyszczania penicylin według wynalazku ilustrują podane niżej przykłady.

Przykład I. 18 g karbenicyliny, zawierającej około 10% penicyliny benzylowej w postaci soli sodowej i kilka procent substancji powstałych przez rozpad penicylin rozpuszcza się w 50 ml czystego metanolu. Do tak powstałego, lekko mętnego roztworu dodaje się 1 g węgla aktywnego i po wymieszaniu sączy się przez warstwę ziemi okrzemkowej, przemywa się dwukrotnie 10 ml metanolu, a jasnożółty, klarowny roztwór przesącza umieszcza się w zlewce zaopatrzonej w mieszadło i po schłodzeniu na łaźni lodowej z wkraplacza dodaje się powoli aceton. Po dodaniu około 200 ml acetonu rozpoczyna się krystalizacja. Aceton wkrapla się nadal przy ciągłym mieszaniu do czasu, aż dalsze jego ilości nie powodują zmętnienia roztworu krystalizacyjnego. Zwykle zużywa się do tego 300 ml acetonu.

Naczynie przenosi się do lodówki i po pół godzinie odsąca drobnokrystaliczny, dobrze sączący się osad karbenicyliny, który natychmiast przemywa się acetonem i wstawia jeszcze wilgotny do eksykatora próżniowego nad P_2O_5 . Po wyschnięciu otrzymuje się 15 g białej, higroskopijnej soli dwusodowej karbenicyliny w postaci jednowodzianu, która porównana ze standardem nie wykazuje różnic.

Przykład II. 22,6 g chlorku kwasu α -fenylo- β -oksyakrylowego rozpuszczonego w 300 ml toluenu dodano kroplami z mieszaniem do roztworu 27,0 g kwasu 6-aminopenicylanowego i 37,0 g kwaśnego węglanu sodowego w 100 ml wody, utrzymując temperaturę $-2^\circ C$.

Po dodaniu całej porcji czynnika acylującego przerywa się oziębienie i prowadzi reakcję mieszania w temperaturze pokojowej w czasie 2 godzin. Po tym czasie całość odparowuje się próż-

niowo do konsystencji gęstej masy, w temperaturze nie przekraczającej $40^\circ C$.

10 g oleistej uzyskanej masy poreakcyjnej zawierającej około 60% soli dwusodowej karbenicyliny, zmienne ilości wody, kwasu 6-aminopenicylanowego, soli dwusodowej kwasu fenylo-malonowego, soli kuchennej, soli sodowej, penicyliny benzylowej, produktów rozpadowych oraz innych substancji rozpuszcza się w 25 ml metanolu i strąca acetonem osad w postaci kleistej masy o jasnożółtym zabarwieniu. Masę tę przenosi się do nowej porcji 25 ml metanolu i rozpuszcza przy ciągłym mieszaniu. Następnie odsąca się nierozpuszczalny osad, a klarowny, jasny roztwór traktuje się acetonem jak w przykładzie I. Otrzymuje się około 5,5 g, tj. 90% wydajności teoretycznej, białej soli dwusodowej karbenicyliny w postaci jednowodzianu, wykazującej identyczność ze wzorcem farmaceutycznym.

Przykład III. W podobny sposób jak w przykładzie I z 90% wydajnością oczyszczono dwusodową sól penicyliny alfa-karboksylo-tienylometylowej.

Przykład IV. W podobny sposób, jak w przykładzie I oczyszczono karbenicylinę przez krystalizację z roztworów alkohol etylowy-izobutylometylo-keton.

Przykład V. W podobny sposób, jak w przykładzie I krystalizowano z dużą wydajnością karbenicylinę z roztworu alkoholu metylowego przez wytrącenie alkoholem butylowym.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób oczyszczania alfa-karboksylowych pochodnych penicylin, zwłaszcza karbenicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza fenyl lub tienyl, a x dowolny kation, znamienny tym, że te pochodne poddaje się krystalizacji strąceniowej z roztworów niższych alkoholi alifatycznych, korzystnie metanolowych wyższymi alkoholami względnie ketonami, korzystnie acetonem.

