

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

94 287

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

MKP C07d 99/24

Zgłoszono: 02.08.75 (P. 182512)

Pierwszeństwo: _____

Int. Cl.². C07D 501/60

Zgłoszenie ogłoszono: 31.07.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

CZYTELNIA

Opis Patentowego
Zgłoszenia, Warszawa, 1976

Twórcy wynalazku: Maciej Domaradzki, Jerzy Mikołajczyk, Jerzy Cieślak,
Mieczysław Borowski, Anna Krejer

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego (kwas 7-ADC) przez redukcję cynkiem tego estru 2,2,2-trójkloroetylowego.

Kwas 7-ADC jest produktem pośrednim do wytwarzania półsyntetycznych cefalosporyn, takich jak cefaleksyna lub cefradyna, o cennych właściwościach terapeutycznych.

Jednym ze znanych i stosowanych sposobów wytwarzania kwasu 7-ADC jest powiększenie pięciocząłowego pierścienia tiazolidynowego penicylin do sześciocząłowego pierścienia dwuwodorotiazynowego, występującego w cefalosporinach. W większości przypadków zachodzi konieczność ochrony grupy karboksylowej w pozycji 3 sulfotlenków penicylin przed poddaniem ich procesowi przekształcania. Jedną z najczęściej stosowanych w tym przypadku ochronnych grup estrowych jest grupa 2,2,2-trójkloroetylowa.

Jak wiadomo, tego rodzaju grupy ochronne można następnie odszczepiać przez hydrolizę alkaliczną lub kwaśną albo redukcji.

W przypadku estrów cefalosporyn hydroliza w środowisku alkalicznym niesie ze sobą ryzyko izomeryzacji podwójnego wiązania w pierścieniu dwuwodorotiazyny i powstawanie izomeru Δ^2 , wykazującego tylko niewielką aktywność biologiczną.

Jednym z najbardziej skutecznych sposobów odszczepiania grupy 2,2,2-trójkloroetylowej jest redukcja cynkiem w środowisku kwaśnym. W dotychczas znanych sposobach proces prowadzi się stosując jako rozpuszczalnik kwas organiczny, taki jak kwas mrówkowy lub octowy, a następnie izoluje wolny kwas 7-ADC po uprzednim odparowaniu rozpuszczalnika i ewentualnym usunięciu jonów cynku w postaci siarczku lub wodorotlenku. Taki sposób prowadzenia procesu redukcji i izolacji naraża wiele trudności praktycznych. Odparowywanie, po zakończeniu redukcji, dużych ilości wysokowrzących kwasów organicznych jest procesem trudnym i długotrwałym. Strącanie cynku z mieszaniny reakcyjnej w postaci siarczku jest metodą, którą można stosować jedynie w bardzo małej skali ze względu na silną toksyczność i wyjątkowo nieprzyjemny zapach używanego do tego celu siarkowodoru. Z kolei wytrącanie cynku w postaci wodorotlenku przy wyższych wartościach pH, rzędu 6–7, jest również kłopotliwe ze względu na równoczesne wytrącenie się kwasu 7-ADC podczas zobojętniania oraz koloidalny charakter osadu wodorotlenku cynkowego i związane z tym duże trudności podczas sączenia.

Wynalazek dotyczy nowego sposobu prowadzenia procesu redukcji cynkiem estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu 7-ADC oraz izolowanie wolnego kwasu 7-ADC z mieszaniny poreakcyjnej

Stwierdzono, że proces redukcji można prowadzić w środowisku wodno-organicznym, takim jak woda-alkohol lub woda-acetonitryl, zakwaszonym kwasem nieorganicznym, np. solnym. Daje to oczywiste korzyści w postaci możliwości łatwego odparowywania rozpuszczalnika organicznego i wytrącania kwasu 7-ADC z pozostałej fazy wodnej.

Sposobem według wynalazku redukcję cynkiem estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego lub jego soli addycyjnej z kwasem organicznym prowadzi się w obecności silnego kwasu nieorganicznego, w mieszaninie wody i mieszaniny z wodą rozpuszczalnika organicznego, a następnie usuwa się z roztworu jony cynku i produkt wyodrębnia się w znany sposób.

Do usuwania jonów cynku z mieszaniny poreakcyjnej zastosowano nowy sposób polegający na ich wytrącaniu w postaci soli nierozpuszczalnych w środowisku kwaśnym przy wartościach pH 1–3,5 lub osadzaniu na wymiennicach jonowych, przy zastosowaniu warunków, podczas których kwas 7-ADC pozostaje w roztworze.

Znany jest fakt, że cynk może tworzyć sole nierozpuszczalne lub źle rozpuszczalne w środowisku kwaśnym. Z powyższych soli, do celów związanych z wynalazkiem, szczególnie przydatny jest szczawian ze względu na łatwą dostępność kwasu szczawiowego i jego soli oraz bezpieczną pracę. Okazało się, że najbardziej korzystnym do wytrącania cynku jest roztwór szczawianu amonowego. W tym celu do mieszaniny reakcyjnej po redukcji estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu 7-ADC dodaje się, po odsączeniu nieprzereagowanego cynku i odparowaniu rozpuszczalnika organicznego, wyliczoną niezbędną ilość szczawianu amonowego w postaci roztworu. Po kilku godzinach odsącza się wytrącony krystaliczny osad szczawianu cynkowego, a w przesączu izoluje się czysty kwas 7-ADC.

W innym wariantcie sposobu według wynalazku wykorzystano zdolność jonów cynku do tworzenia związków chelatowych z niektórymi związkami organicznymi. Zjawisko to jest wykorzystywane zwłaszcza podczas analizy związków metali i ich mieszanin. Znany jest szereg związków organicznych tworzących z jonami cynku nierozpuszczalne w wodzie związki chelatowe, ale tylko niektóre z nich mogą być wykorzystywane w sposobie według wynalazku, gdyż ich rozpuszczalność zależy od wartości pH mieszaniny. Korzystne są oczywiście takie związki, które tworzą z jonami cynku chelaty nierozpuszczalne w wodzie przy pH poniżej punktu izoelektrycznego kwasu 7-ADC, a zwłaszcza poniżej pH 3,5. Do takich związków należy np. kwas antranilowy.

W jeszcze innym wariantcie sposobu według wynalazku jony cynku można usuwać z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą osadzenia na kationowych żywicach jonowymiennych. W tym celu mieszaninę po redukcji estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu 7-ADC przepuszcza się przez kolumnę wypełnioną odpowiednim wymiennicem jonowym lub miesza po prostu w ciągu kilku godzin z tymże jonitem. Do powyższego celu można stosować szereg kationowych wymienniczy jonowych, np. Ressex P, Zerolit 225, Kationit SS i inne kationity zawierające w swojej strukturze silne grupy kwasowe, takie jak sulfonowe, w formie kwasowej.

Po usunięciu z mieszaniny jonów cynku wolny kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy wydziela się z roztworu doprowadzając pH do wartości około 3,9.

Przykład I. 10 g soli p-toluenosulfonowej estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego rozpuszcza się w mieszaninie 500 ml wody i metanolu (1:), ochładza do temperatury około 0°C, dodaje 12 g pyłu cynkowego oraz 5 ml stężonego kwasu solnego. Całość miesza się w ciągu jednej godziny w temperaturze około 0°C, a następnie odsącza się nieprzereagowany cynk, który po przemyciu wodą można stosować powtórnie.

Z przesączu odparowuje się metanol pod zmniejszonym ciśnieniem i do pozostałego roztworu wodnego dodaje się podczas mieszania 8 g szczawianu amonowego rozpuszczonego w 150 ml wody. Całość pozostawia się w ciągu 3 godzin w temperaturze około 4°C, po czym odsącza wytrącony krystaliczny osad soli cynku. Przesącz alkalizuje się 6 n roztworem wodorotlenku sodowego do wartości pH 3,9, miesza w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej a następnie pozostawia w ciągu 3 godzin w temperaturze około 4°C. Wytrącony osad odsącza się, przemycia wodą i acetonem i suszy. Otrzymuje się 3,7 g (90,2%) kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego.

Przykład II. 10 g soli p-toluenosulfonowej estru 2,2,2-tróchloroetylowego kwasu 7-ADC poddaje się redukcji cynkiem w sposób opisany w przykładzie I. Po zakończeniu redukcji, odsączeniu cynku i odparowaniu metanolu, do pozostałego roztworu wodnego dodaje się 4,7 g kwasu antranilowego, doprowadza pH do wartości 3,3 i całość pozostawia w ciągu 2 godzin w temperaturze około 4°C. Wytrącony osad kompleksowej soli cynku z kwasem antranilowym odsącza się, a do przesączu dodaje się 6 n roztwór wodorotlenku sodowego do wartości pH 3,9. Całość miesza się w ciągu 15 minut w temperaturze pokojowej, a następnie pozostawia w ciągu 3 godzin w temperaturze około 4°C. Po odsączeniu i wysuszeniu osadu otrzymuje się 3,55 g (85,7%) kwasu 7-ADC.

Przykład III. Powtarza się redukcję 10 g soli p-toluenosulfonowej estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 7-ADC w sposób opisany w przykładzie I, stosując etanol zamiast metanolu. Po odsączeniu cynku i odparowaniu etanolu pod zmniejszonym ciśnieniem, do pozostałego roztworu wodnego dodaje się 50 g kationitu Ressex P w formie wodorowej i całość miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej. Kationit odsącza się a do przesącza dodaje się 6 n roztwór wodorotlenku sodowego do wartości pH 3,9 i postępuje w sposób opisany w przykładzie I. Otrzymuje się 3,6 g (87,1%) kwasu 7-ADC.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego przez redukcję cynkiem jego estru 2,2,2-trójkloroetylowego, znamienny tym, że redukcję estru lub jego addycyjnej soli z kwasem organicznym prowadzi się w obecności silnego kwasu nieorganicznego, w mieszaninie wody i mieszającego się z wodą rozpuszczalnika organicznego, a następnie usuwa się z roztworu jony cynku w postaci szczawianu cynkowego, chelatu ze związkiem organicznym, takim jak kwas antranilowy, lub za pomocą kationowych żywic jonowymiennych, stosowanych w formie wodorowej, po czym produkt wyodrębnia się w znany sposób.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako mieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny stosuje się niższy alkohol alifatyczny o 1–4 atomach węgla, korzystnie metanol lub etanol albo acetonitryl.
3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako mocny kwas nieorganiczny stosuje się korzystnie kwas solny.
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że usuwanie jonów cynku z mieszaniny reakcyjnej prowadzi się w środowisku kwaśnym, korzystnie przy wartości pH nie przekraczającej około 3,5.
5. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że wolny kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej przez doprowadzenie pH do wartości około 3,9.