



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 99/22

Zgłoszono: 28.01.75 (P. 177617)

Int. Cl.² C07D 499/44

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.76

Opis patentowy opublikowano: 29.04.1978

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Wojciech Gruszecki, Maria Gdulewicz-Gruszecka,
Ewa Sobolewska, Wiesław Drzewiński, Kazimiera
Skrzypkowska

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

Sposób wytwarzania selfotlenków estrów penicylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania sulfotlenków estrów penicylin, które są ważnymi substratami do otrzymywania pochodnych cefalosporyny.

Sulfotlenki estrów penicylin można wytworzyć na przykład przez utlenianie odpowiednich estrów penicyliny przy pomocy metanadjodanu sodowego /J. Org. Chem. 27, 1381/1962/. Sposób ten nie jest jednak dogodny, ponieważ metanadjodan sodowy łatwo ulega rozkładowi tworząc mniej reaktywne jodany, a w trakcie reakcji tworzy się częściowo wolny jod. Wytworzone uboczne produkty reakcji ze względu na swoje właściwości fizyczne i chemiczne znacznie utrudniają wyodrębnienie produktu.

Innym znanym sposobem jest utlenianie penicylin za pomocą nadkwasów ewentualnie za pomocą wody utlenionej w obecności kwasu octowego. Stosowanie nadkwasów w skali przemysłowej jest wysoce niebezpieczne ze względu na ich wybuchowość. Natomiast utlenianie wodą utlenioną w obecności kwasu octowego jest metodą dogodną, lecz wykazuje inne poważne wady. Mianowicie reakcja ta nie zachodzi do końca nawet po upływie kilku godzin; po 3 godzinach chromatograficznie wykrywa się obecność nieprzereagowanego estru penicyliny w ilości około 40–50%, a po 5 godzinach ilość ta nie ulega widocznemu zmniejszeniu, natomiast powstaje duża ilość zanieczyszczeń — produktów rozkładu penicyliny. Otrzymany

2

produkt stanowi mieszaninę sulfotlenku estru penicyliny i wyjściowego estru penicyliny w stosunku około 1:1, tak że otrzymuje się bardzo niskie wydajności, a ponadto rozdzielenie tych dwu związków jest wyjątkowo trudne.

Obecnie stwierdzono, że sulfotlenki odpowiednich estrów penicyliny można łatwo otrzymać z wysoką wydajnością i o dużej czystości, stosując sposób według wynalazku. Sposób ten polega na tym, że estry acetoksymetylowe, trójchloroetylowe, p-nitrobenzylowe lub benzylowe penicyliny benzylowej lub fenoksymetylowej poddaje się reakcji z wodą utlenioną w obecności bezwodnika octowego. Reakcję prowadzi się w zakresie temperatur od -20°C do $+20^{\circ}\text{C}$, a wytworzone produkty wyodrębnia się przez krystalizację lub wytrącenie z mieszaniny poreakcyjnej. Korzystnie stosuje się wodę utlenioną o stężeniu 30%. Reakcję korzystnie prowadzi się w obecności dwumetylosulfotlenku.

W odróżnieniu od reakcji prowadzonej w obecności kwasu octowego reakcja prowadzona sposobem według wynalazku kończy się już po upływie około 1/2–1 godziny, przy czym utlenianie jest zupełne, w mieszaninie poreakcyjnej nie wykrywa się obecności wyjściowego estru, a ilość zanieczyszczeń powstających podczas reakcji jest znikoma. Produkt wyodrębnia się w postaci kryształów sulfotlenku penicyliny o dużej czystości. Widoczne jest, że podczas utleniania bezwodnik

octowy bierze w reakcji aktywny udział, przesuwając silnie jej równowagę w kierunku tworzenia sulfotlenku i zmieniając jej mechanizm.

Sposób według wynalazku znacznie przewyższa znane metody utleniania penicylin pod względem wydajności i czystości produktu oraz możliwości stosowania w skali przemysłowej.

Sposobem według wynalazku wytwarza się następujące pochodne sulfotlenków penicylin:

sulfotlenek estru acetoksymetylowego penicyliny benzylowej

sulfotlenek estru trójchloroetylowego penicyliny benzylowej

sulfotlenek estru benzyloвого penicyliny benzylowej

sulfotlenek estru p-nitrobenzyloвого penicyliny benzylowej

sulfotlenek estru acetoksymetylowego penicyliny fenoksymetylowej

sulfotlenek estru trójchloroetylowego penicyliny fenoksymetylowej

sulfotlenek estru benzyloвого penicyliny fenoksymetylowej

sulfotlenek estru p-nitrobenzyloвого penicyliny fenoksymetylowej

Sposób według wynalazku jest objaśniony następującymi przykładami, przy czym w przykładzie I przedstawiono przebieg reakcji utleniania, prowadzonej sposobem według wynalazku, w porównaniu z przebiegiem reakcji utleniania, prowadzonej znaną metodą w obecności kwasu octowego, przy zachowaniu takich samych pozostałych parametrów reakcji.

Przykład I. Estryfikacja penicyliny /ester acetoksymetylowy/.

24 g soli potasowej benzylopenicyliny zawiesza się w 24 ml dwumetylosulfotlenku, dodaje się 6 ml octanu chlorometylu i miesza przez 5 godzin w temperaturze 30°C. Otrzymany roztwór dzieli się na dwie równe części.

a) Reakcja utleniania, prowadzona znaną metodą w obecności kwasu octowego.

Do jednej części otrzymanego roztworu estru acetoksymetylowego benzylopenicyliny dodaje się 24 ml kwasu octowego, schładza do temperatury -5°C i wkrapla powoli 10 ml 30%-wej wody utlenionej tak, aby temperatura nie przekroczyła +5°C. Roztwór miesza się przez 3 godziny w temperaturze 0 do +5°C, sprawdzając chromatograficznie przebieg reakcji. Po upływie 1 godziny pozostaje jeszcze około 50% substratu; sytuacja ta nie ulega zmianie po upływie 2 godzin. Dalsze przedłużanie czasu trwania reakcji nie daje zauważalnego zmniejszenia ilości substratu w mieszaninie reakcyjnej, powstają natomiast duże ilości produktów rozkładu penicyliny. Po upływie 3 godzin do mieszaniny dodaje się 300 ml zimnej wody i doprowadza się pH do wartości 2 za pomocą 10% kwasu siarkowego. Wytrącony osad sączy się i suszy, otrzymując 10,8 g /80% wydajności/ produktu, stanowiącego mieszaninę wyjściowego estru i sulfotlenkiem w stosunku około 1:1 /określenie za pomocą chromatografii cienkowarstwowej/.

b/ Reakcja utleniania, prowadzona sposobem według wynalazku /w obecności bezwodnika octowego/

Do drugiej części otrzymanego roztworu estru acetoksymetylowego benzylopenicyliny dodaje się 24 ml bezwodnika octowego, schładza do temperatury -5°C i wkrapla powoli 10 ml 30% wody utlenionej tak, aby temperatura nie przekroczyła +5°C. Roztwór miesza się, sprawdzając chromatograficznie przebieg reakcji. Po upływie 1/2-1 godziny reakcja jest całkowicie zakończona; na chromatogramie widoczna jest tylko jedna plama, odpowiadająca sulfotlenkowi penicyliny, natomiast brak jest plam odpowiadających substratowi czy zanieczyszczeniom. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 300 ml zimnej wody i doprowadza się pH do wartości 2 za pomocą 10% kwasu siarkowego. Wytrącony osad sączy się i suszy, otrzymując 12,8 g /95% wydajności/ czystego chromatograficznie sulfotlenku estru penicyliny.

Przykład II. Do zawiesiny 470 mg estru p-nitrobenzyloвого penicyliny benzylowej w 0,5 ml bezwodnika octowego, schłodzonej do temperatury -10°C, dodaje się kroplami 0,35 ml 30% roztworu wody utlenionej przy ciągłym mieszaniu. Po upływie 1 godziny doprowadza się temperaturę do 0°C i kontroluje zakończenie reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się przy stałym mieszaniu na lód z wodą i kwaśnym węglanem sodowym. Otrzymany osad sączy się, przemywa wodą i suszy w eksykatorze nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymuje się 472 mg sulfotlenku estru p-nitrobenzyloвого penicyliny benzylowej, co stanowi 97% wydajności teoretycznej.

Przykład III. Do mieszaniny 1 ml dwumetylosulfotlenku i 2 ml bezwodnika octowego dodaje się 994 mg estru trójchloroetylowego benzylopenicyliny i chłodzi się do temperatury -10°C. Następnie dodaje się 1,2 ml 30% roztworu wody utlenionej i miesza przez 1 godzinę w tej temperaturze, po czym chłodzenie przerywa się i przez następną godzinę utrzymuje się temperaturę 0°C. Roztwór reakcyjny wylewa się do wody z lodem i 3,5 g kwaśnego węglanu sodowego. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 940 mg sulfotlenku estru trójchloroetylowego penicyliny benzylowej.

Przykład IV. Do zawiesiny 486 mg estru p-nitrobenzyloвого penicyliny fenoksymetylowej w 0,5 ml bezwodnika octowego, schłodzonej do temperatury -10°C, dodaje się kroplami 0,35 ml 30% roztworu wody utlenionej przy ciągłym mieszaniu. Po upływie 1 godziny doprowadza się temperaturę mieszaniny do 0°C i sprawdza zakończenie reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Mieszaninę reakcyjną wylewa się przy stałym mieszaniu na lód z wodą i kwaśnym węglanem sodowym. Otrzymany osad odsącza się, przemywa wodą i suszy w eksykatorze nad pięciotlenkiem fosforu. Otrzymuje się 471 mg sulfotlenku estru p-nitrobenzyloвого penicyliny fenoksymetylowej, co stanowi 94% wydajności teoretycznej.

Przykład V. Do zawiesiny 72 g estru trój-

chloroetylowego penicyliny benzyłowej w 200 ml bezwodnika octowego, schłodzonej do temperatury -10°C , dodaje się powoli 112 ml 30% roztworu wody utlenionej przy ciągłym mieszaniu. Po upływie 2 godzin i po stwierdzeniu zakończenia reakcji za pomocą chromatografii cienkowarstwowej całość rozcieńcza się 150 ml chlorku metylenu i doprowadza do odczynu lekko alkalicznego 40% roztworem wodorotlenku sodowego. Warstwę wodną odrzuca się, zaś organiczną przemywa do odczynu obojętnego, zateża i dodaje eteru butylowego do krystalizacji. Otrzymuje się 70 g czystego sulfotlenku estru trójchloroetylowego penicyliny benzyłowej, co stanowi 94% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania sulfotlenków estrów penicylin, przez utlenianie estrów penicylin, **znamienny tym**, że estry acetoksymetyłowe, trójchloroetyłowe, p-nitrobenzyłowe lub benzyłowe penicyliny benzyłowej lub fenoksymetyłowej poddaje się reakcji z wodą utlenioną, korzystnie z 30%-owym roztworem wody utlenionej, w obecności bezwodnika octowego w zakresie temperatur od -20°C do $+20^{\circ}\text{C}$, a wytworzone produkty wyodrębnia się przez krystalizację lub wytrącenie z mieszaniny poreakcyjnej.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności dwumetyłosulfotlenku.