



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

240398

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 495/09

(22) Přihlášeno 13 11 84
(21) [PV 8662-84]

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(75)

Autor vynálezu

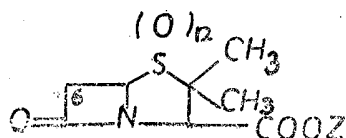
ŠTURC ANTONÍN ing.; NOVÁK LUDVÍK RNDr. PhMr. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy kyseliny penicilánové a jejích derivátů

1

2

Způsob přípravy kyseliny penicilánové a jejích derivátů obecného vzorce I



(1)

ve kterém n značí celé číslo od 0 do 2 a Z atom vodíku nebo alkalického kovu.

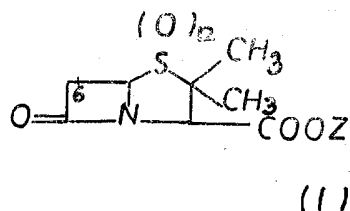
Řešení se týká způsobu přípravy kyseliny penicilánové a jejích derivátů obecného vzorce I hydrogenolýzou 6-mono- nebo 6,6-dihalogenderivátů. Jeho podstata spočívá v tom, že se hydrogenolyzuje reakční směs o vysoké koncentraci výchozí látky, 20 až 40 % hmot.

Výhodné, zvláště pro nízkotlaké technologie, je alespoň jedno odplynění během hydrogenolýzy a opětovné naplnění vodíkem.

Ve srovnání se známými způsoby je postup podle vynálezu podstatně produktivnější.

Vynález se týká výroby léčiv, především oblasti polosyntetických penicilinů.

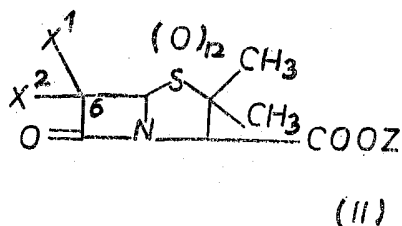
Vynález se týká způsobu přípravy kyseliny penicilánové a jejích derivátů obecného vzorce I



ve kterém n značí celé číslo od 0 do 2 a Z atom vodíku nebo alkalického kovu, zejména sodíku nebo draslíku.

Kyselina penicilánová (vzorec I, n = 0, Z = H) je známa, rovněž je znám její sulfon (vzorec I, n = 2, Z = H), který je označován jako sublaktam; ten ve formě solí nebo esterů inhibuje tvorbu beta-laktamáz a tím výrazně zlepšuje účinek penicilinů. Vynález umožňuje ve srovnání se známými postupy produktivnější a levnější přípravu.

Kyselina penicilánová a její deriváty obecného vzorce I se připravují nejčastěji dehalogenací 6-mono- nebo 6,6-dihalogenderivátu kyseliny penicilánové obecného vzorce II



ve kterém X¹ a X² značí atomy chloru nebo atomy bromu nebo X¹ atom vodíku a n a Z značí totéž jako ve vzorci I, hydrogenolýzou vodíkem za atmosférického nebo zvýšeného tlaku, za přítomnosti katalyzátoru, například paládium na nosiči, zejména na uhlí nebo uhlíčitanu vápenatém, a činidla vázajícího vznikající halogenovodík, například hydrogenouhlíčitanu sodného nebo draselného, ve vodě nebo ve směsi vody s organickým rozpouštědlem.

Výchozí látkou pro známé syntézy sloučenin obecného vzorce I je zejména 6-aminopenicilánová kyselina (popřípadě její sulfon), která se diazotuje a převádí na 6-mono- nebo 6,6-dihalogenderiváty (evropská zveřejněná pat. přihl. č. 93 465; J. Org. Chem. 27, 2 668, 1962; USA pat. č. 3 206 469).

V britském pat. č. 1 072 108 je popsána hydrogenolýza asi 10% roztoku monohalogenpenicilanu za tlaku vodíku do 0,5 MPa, s použitím paládium na uhlí jako katalyzátoru a za přítomnosti pufru. Výtěžky nejsou udány. Byla též popsána hydrogenolýza dibrompenicilánové kyseliny [J. Chem. Soc. (London, C) 1969, 2 123], ve formě 5% roztoku, s hmotnostně stejným množstvím ka-

talyzátoru (paládium na uhlíčitanu vápenatém), při atmosférickém tlaku vodíku. Je udán výtěžek sklovité látky 72 % teoretického množství. Obdobný způsob hydrogenolýzy je popsán při syntéze jiných derivátů z penicilánové kyseliny (evropská zveřejněná pat. přihl. č. 18 305).

Podle belgického pat. spisu č. 867 859 se vychází z penicilánové kyseliny nebo jejích sulfoxidů a konečným stupněm přípravy sulbaktamu (esterů) je oxidace na sulfon. USA pat. spis č. 4 234 579 popisuje jednak podmínky hydrogenolýzy, jednak přípravu sulbaktamu, která vychází z 1,1-dioxidu 6,6-dibrompenicilánové kyseliny. Užívá se zředěného roztoku dibromderivátu (méně než 6%) ve směsi ethylacetát-voda. Pro daný sled reakcí (oxidace a pak hydrogenolýza) se navrhuje obecné parametry hydrogenolýzy, a to tlak vodíku do 10 MPa, teplota 0 až 60 °C, pH 4 až 9 a vhodný katalyzátor v hmotnostním poměru k výchozí látce 0,01 až 2,5. Podobně byla popsána též efektivní příprava sulbaktamu nejprve oxidací a pak hydrogenolýzou (DOS 3 008 257; J. Org. Chem. 1982, 47, 3 344). Bez izolace v některých mezistupních se dosahuje výtěžků okolo 54 % teorie, vztaženo na 6-aminopenicilánovou kyselinu. Výtěžek samotné hydrogenolýzy je udáván asi 80 % teorie (obsah výchozí látky pod 6 % v roztoku). Katalytická hydrogenolýza byla i kritizována a doporučena redukce zinkem (evropská zveřejněná pat. přihláška č. 92 286).

Základní nevýhodou dosud popsaných způsobů přípravy kyseliny penicilánové a jejích derivátů obecného vzorce I jsou nízké koncentrace výchozí látky, zejména 1,1-dioxidu 6,6-dibrompenicilánové kyseliny (nejvýše 10 % hmot.) v reakční směsi, jež jsou technologicky málo efektivní. Je-li hydrogenolýza zařazena jako poslední stupeň syntézy sulbaktamu, objevuje se použití i vysokých tlaků vodíku (do 10 MPa); je-li sled obrácený, tj. po hydrogenolýze následuje oxidace, tak při hydrogenolýze jsou používány tlaky jen do 0,5 MPa, potřebná reakční doba je dlouhá a jsou nutné vyšší násady katalyzátoru.

Uvedené nevýhody odstraňuje způsob přípravy kyseliny penicilánové a jejích derivátů obecného vzorce I podle vynálezu, jehož podstata spočívá v tom, že se katalyticky hydrogenolýzují reakční směsi, obsahující sloučeninu obecného vzorce II v množství 10 až 60 % hmot., s výhodou 20 až 40 % hmot., vztaženo na výchozí množství kapalně fáze, za tlaku vodíku 0,1 až 10,0 MPa, s výhodou 0,5 až 6,0 MPa, při teplotě -20 až 80 °C, s výhodou 20 až 60 °C.

V některých případech je účelné, když se v průběhu hydrogenolýzy reaktor alespoň jednou odplynuje a po plnění vodíkem se reaguje za původních podmínek až do ukončení.

Při způsobu podle vynálezu je práce s vy-

sokými koncentracemi hydrogenolyzované látky umožněna tím, že se v reaktoru udržuje převaha parciálního tlaku vodíku nad tlakem vznikajícího oxidu uhličitého. Toho se dosahuje tak, že se pracuje za vysokého tlaku v reaktoru (např. nad 2 MPa), po dobu reakce převládá tlak vodíku. V druhém možném technologickém režimu při nízkotlakém provedení (např. při celkových tlacích pod 2 MPa) se reaktor odplyňuje (alespoň jednou) a tlakuje vodíkem. Tím se zbavuje reakční směs od oxidu uhličitého. Převaha oxidu uhličitého by jinak znemožnila požadovanou konverzi výchozí látky a výtěžek by byl nízký. Situaci ilustrují příklady č. 3 a 4. Při diskontinuální práci lze částečně tlakové poměry řídit stupněm plnění autoklávu.

Při výzkumu podmínek syntézy bylo objeveno, že zejména z hlediska výtěžků při vyšších koncentracích výchozí látky je vhodné hydrogenolyzovat látku obecného vzorce II, kde $n = 0$, a získaný produkt oxidovat na sulbaktam, nově zde byl výhodně užit tlak při hydrogenolýze nad 0,5 MPa. Daný sled reakcí je přitom v literatuře označován jako značně ztrátový.

Při syntéze je možno využít dalších známých podmínek, které se týkají hydrogenolýz, např.:

a) Je možno užívat surovin různých kvalit, popř. bez izolací. S výhodou se aplikují suroviny čisté, stupeň deaktivace katalyzátoru je pak nízký.

b) V reakci vznikající halogenovodík se váže pufrujícím činidlem, udržuje se pH na hodnotách 4 až 9.

c) Může se reagovat v neizotermním režimu.

d) Užívá se vhodného katalyzátoru, s výhodou paládium na uhlí. Jeho množství a kvalita (vedle tlaku, teploty a dalších faktorů) určuje reakční rychlost. Nasazuje se např. 1 až 100 % na hmotnost výchozí látky, s výhodou to je 1 až 10 %. Nevylučuje se opakované užití.

e) Podle technologických podmínek se volí časy hydrogenolýzy 10 min až 3 h.

f) Při izolaci látek se postupuje známými způsoby (filtrace katalyzátoru, okyselení, extrakce, popř. zahušťování). Krystalické produkty (soli) se připravují srážením solemi jiných kyselin, popř. přímými neutralizacemi eventuálně spojenými s extrakcí.

Předností postupu podle vynálezu je práce za vysokých koncentrací výchozích látek (využívá se např. i suspenze), přičemž se dosahuje vysokých výtěžků. Postup je přitom jednoduchý, rychlý, surovinově nenáročný a jednoduchý při izolaci produktu vyhovující kvality. Přestože se využívá řady známých podmínek, dosahuje se vysoké efektivity a produktivity.

Bližší podrobnosti způsobu přípravy po-

dle vynálezu vyplývají z následujících příkladů, které tento způsob pouze ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklad 1

K roztoku 40 g 6,6-dibrompenicilanu draselného v 80 ml vody bylo za míchání postupně přidáno 18 g hydrogenuhlčitanu sodného a 2 g 5% paládia na uhlí. Suspenze byla vlita do autoklávu (objem 0,3 litru, míchání 2 000 obr./min), po oplachu 30 ml vody a po výplachu autoklávu dusíkem a vodíkem byla při tlaku vodíku 6 MPa zahájena reakce, která trvala asi 10 min., celková doba redukce byla 20 min. Po odfiltrování katalyzátoru a po jeho promytí vodou bylo asi ke 200 ml filtrátu přidáno 100 ml butylacetátu a za míchání po kapkách se okyselovalo zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1) na pH 1,8. Po filtraci přes vrstvu křemelinu na papíře a promytí filtru butylacetátem byla organická vrstva oddělena a vodná vrstva byla vytřepána 3krát po 100 ml butylacetátu. Spojené butylacetátové podíly byly sráženy 40% butanolicím roztokem sodné soli α -ethylkapronové kyseliny. Po 1 h míchání byl vyloučený penicilan sodný odsát, promyt butylacetátem a vysušen. Výtěžek bílého nepatrně nažloutlého produktu byl 87,3 % teorie. $[\alpha]_D^{20} = 252^\circ$ ($c = 1$; voda).

Příklad 2

Postup stejný jako v příkladu 1, pouze s tím rozdílem, že místo butylacetátu byl použit ethylacetát. Po zpracování jako v uvedeném příkladě a izolaci produktu ve formě penicilanu cyklohexylaminu, včetně získání dalšího podílu ze zahuštěného matečného louhu, bylo zjištěno, že hydrogenolýza proběhla s výtěžkem okolo 90 % teorie.

Příklad 3

Postup stejný jako v příkladu 1, pouze s tím rozdílem, že hydrogenolýza probíhala při tlaku vodíku 1,5 MPa po dobu 90 min. Extrahovalo se 4krát ethylacetátem. Při izolaci pomocí ethylkapronátu sodného se produkt špatně vylučoval. Bylo zjištěno, že v reakční směsi je ještě výchozí látka.

Příklad 4

Byl opakován postup jako v příkladu 3, pouze s tím rozdílem, že v průběhu hydrogenolýzy byl autokláv 3krát odplyněn a opět naplněn vodíkem na původní tlak (po 3, 16 a 30 min. reakce). Celková doba reakce byla 110 min. Výtěžek penicilanu sodného (izolace pomocí ethylkapronátu sodného) byl 81 % teorie.

Příklad 5

K roztoku 20 g 6,6-dibrompenicilanu draselného v 60 ml vody bylo přidáno 9 g hydrogenuhlčitanu sodného a 1 g 5% paládia na uhlí. Suspenze byla ohřáta na 50 °C a vлита do autoclávu (umístěného v lázni s teplotou 50 °C) a zbytky opláchnuty 35 ml vody. Potom probíhala hydrogenolýza při 1,5 MPa po dobu 25 min. bez odplynění reakční směsi. Po izolaci jako v příkladu 1 byl získán penicilan sodný ve výtěžku 71 % teorie. $[\alpha]_D^{20} = 307^\circ$, $(c = 1, \text{voda})$.

Příklad 6

K roztoku 20 g 6,6-dibrompenicilanu draselného v 60 ml vody bylo přidáno 9 g hydrogenuhlčitanu sodného a 2 g 5% Pd/C.

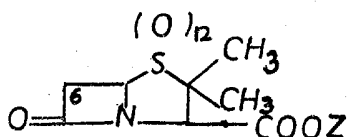
Po oplachu 30 ml vody bylo hydrogenolýzováno při 0,6 MPa za teploty laboratoře po dobu 70 min. Během reakce bylo 3krát odplynováno (po 2, 14 a 40 min). Izolací jako v příkladu 1 byl získán penicilan sodný ve výtěžku 82 % teorie. $[\alpha]_D^{20} = 331^\circ$, $(c = 1, \text{voda})$.

Příklad 7

K roztoku 16 g 1,1-dioxidu 6,6-dibrompenicilanu draselného v 60 ml vody bylo přidáno 6,6 g hydrogenuhlčitanu sodného a 1 g 5% Pd/C. Po nalití suspenze do autoclávu a po oplachu 35 ml vody bylo hydrogenolýzováno za laboratorní teploty při 6 MPa po dobu 16 min. Izolací jako v příkladu 1 byla získána sodná sůl sulbaktamu ve výtěžku 65 % teorie. $[\alpha]_D^{20} = 265^\circ$, $(c = 1, \text{voda})$.

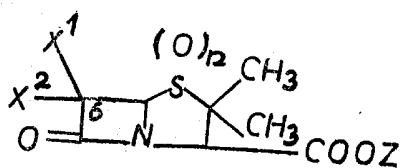
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy kyseliny penicilanové a jejích derivátů obecného vzorce I



(I)

ve kterém n značí celé číslo od 0 do 2 a Z atom vodíku nebo alkalického kovu, zejména sodíku nebo draslíku, dehalogenací 6-mono- nebo 6,6-dihalogenderivátu kyseliny penicilanové obecného vzorce II



(II)

ve kterém X^1 a X^2 značí atomy chloru nebo atomy bromu nebo X^1 atom vodíku a n a Z značí totéž jako ve vzorci I, hydrogenolýzou vodíkem za atmosférického nebo zvýšeného tlaku, za přítomnosti katalyzátoru, například paládia na nosiči, zejména na uhlí nebo uhlčitanu vápenatém, a činidla vázajícího vznikající halogenovodík, například hydrogenuhlčitanu sodného nebo draselného, ve vodě nebo ve směsi vody s organickým rozpouštědlem, vyznačující se tím, že se hydrogenolýza provádí s reakční směsí, obsahující sloučeninu obecného vzorce II v množství 10 až 60 % hmot., s výhodou 20 až 40 % hmot., vztaženo na množství kapalné fáze, za tlaku vodíku 0,1 až 10 MPa, s výhodou 0,5 až 6,0 MPa, při teplotě -20 až 80°C , s výhodou 20 až 60°C .

2. Způsob přípravy podle bodu 1 vyznačující se tím, že se v průběhu hydrogenolýzy reaktor alespoň jednou odplyňuje a po plnění vodíkem se hydrogenolýzuje za původních podmínek až do ukončení reakce.