

COYd 99/14



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 47295

Kl. 12 o, 26/01
Kl. internat. C 07 f

Rhône-Poulenc S.A.

Paryż, Francja

Sposób ekstrakcji kwasu 6-aminopenicylanowego z rozcieńczonych roztworów wodnych

Patent trwa od dnia 18 maja 1961 r.

Pierwszeństwo: 18 stycznia 1961 r. (Francja).

Przedmiotem wynalazku jest sposób ekstrakcji w skali technicznej kwasu 6-aminopenicylanowego z zanieczyszczonych roztworów wodnych, takich jak brzeczki fermentacyjne, zawierające na ogół od 100—1000 mg kwasu tego w litrze.

Sposób według wynalazku polega na tym, że kwas 6-aminopenicylanowy przekształca się w roztworze wodnym w związek podatny do wyekstrahowania, za pomocą organicznego rozpuszczalnika, nie mieszającego się z wodą i wystarczająco nietrwałego aby można było w dalszym stadium regenerować wolny kwas 6-aminopenicylanowy. Stwierdzono, że iminy powstałe w wyniku kondensacji kwasu 6-aminopenicylanowego z aldehydem są szczególnie odpowiednie do wykonywania sposobu według wynalazku. Iminy według wynalazku można wytworzyć z aldehydami alifatycznymi lub aromatycznymi

takimi jak aldehydy: mrówkowy, octowy, masłowy, 2-etylomasłowy, anyżowy, benzoesowy lub salicyłowy. Aldehydy aromatyczne prowadzą do specjalnie interesujących wyników.

Reakcję prowadzi się przez dodanie od 1—30 cząsteczek aldehydu na 1 cząsteczkę kwasu 6-aminopenicylanowego w roztworze wodnym, w trakcie energicznego mieszania, przy wartości $\text{pH} = 6—9$, w temperaturze $0^{\circ}—30^{\circ}\text{C}$ w ciągu okresu trwającego od kilku minut do kilku godzin. W praktyce najkorzystniejszymi warunkami okazały się: stosowanie 10—20 cząsteczek aldehydu na cząsteczkę kwasu 6-aminopenicylanowego, czas trwania reakcji: 30 minut do 1 godziny, wartość $\text{pH} = 7—8$ i temperatura $20—30^{\circ}\text{C}$.

Otrzymana imina daje się wyekstrahować z roztworu wodnego analogiczną metodą, którą stosuje się dla penicyliny, to znaczy ekstrakcję

proceedzi się po zakwaszeniu do wartości $\text{pH} = 1-4$, za pomocą rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą, należącego na przykład do grupy alkoholi takich jak alkohol butylowy lub amyłowy, do grupy estrów, takich jak octan etylu, butylu lub amyłu, do grupy ketonów, jak metyloizobutyloketon albo rozpuszczalników chlorowanych takich jak chlorek metylenu. Z powodu małej trwałości iminy korzystnie jest prowadzić ekstrakcję stosując przed zakwaszeniem oziębienie do temperatury między 0° i $+5^\circ\text{C}$. Najwyższą wydajność otrzymuje się jeżeli ekstrakcję prowadzić szybko zaraz po zakwaszeniu do wartości $\text{pH} = 2,3-2,7$, na przykład przez wprowadzanie w sposób ciągły do wstrząsanego zbiornika wodnego roztworu oziębionej iminy, rozpuszczalnika organicznego i ilości kwasu potrzebnej do doprowadzenia pH do wartości pożądaney i następne natychmiastowe odwirowanie mieszaniny w celu oddzielenia faz. Do wykonywania tego sposobu nadaje się dobrze zwłaszcza zastosowanie wirówek do ekstrakcji w kilku poszczególnych stadiach.

Surową iminę można wydzielić z roztworu rozpuszczalnika za pomocą różnych metod: na przykład przez wytrącenie w postaci nierozpuszczalnych soli, takich jak sól sodowa lub potasowa, po zateżeniu roztworu w niskiej temperaturze pod zmniejszonym ciśnieniem i zubożeniu odpowiednią zasadą lub dodatkiem soli sodowej rozpuszczalnej w rozpuszczalniku. Można także estrahować iminę za pomocą wody, doprowadzając wartość $\text{pH} = 6-9$ za pomocą środka alkalicznego, a następnie wytrącać z wodnego roztworu sól iminy nierozpuszczalną w wodzie, jak sól dwubenzyluetylenodwuaminy. W tym ostatnim przypadku korzystnie jest przeprowadzić strącanie w roztworze wodnym dosyć zateżonym przez zagęszczenie pod zmniejszonym ciśnieniem, bądź w roztworze w rozpuszczalniku przed ekstrakcją wodą, bądź w samym roztworze wodnym. Można również prowadzić kilka kolejnych ekstrakcji, najpierw ekstrakcję rozpuszczalnika wodą przy wartości $\text{pH} = 6-9$, następnie roztworu wodnego rozpuszczalnika w środowisku kwaśnym i ponownie wodą przy wartości $\text{pH} = 6-9$, zmniejszając w każdym stadium objętość. Podane różne sposoby ekstrakcji iminy można łączyć w różne kombinacje, nie wychodząc poza zakres wynalazku.

Regenerację kwasu 6-aminopenicylanowego z soli iminy przeprowadza się drogą hydrolizy, za pomocą rozcieńczonego roztworu kwasu. Re-

akcję można prowadzić w temperaturze 0° do 30°C , lecz z powodu małej trwałości traktowanego produktu, korzystnie jest oziębić środowisko reakcyjne do temperatury 0° do 5°C . Z surowej iminy tworzy się zawiesinę w wodzie o stężeniu 4—20% i następnie zakwasza mocnym kwasem, jak na przykład kwasem solnym, siarkowym lub fosforowym do wartości $\text{pH} = 1-2$. Po tym w trakcie mieszania dodaje się rozpuszczalnika nie mieszającego się z wodą, zdolnego do ekstrahowania uwolnionego aldehydu. Rozpuszczalnik ten może być z grupy alkoholi, jak butanol, pentanole lub metyloizobutylokarbinol, estrów — jak octan etylu lub octan amyłu, rozpuszczalników chlorowanych, jak chloroform lub chlorek metylenu albo węglowodorów, jak benzen lub heksan. W przypadku iminy zanieczyszczonej zastosowanie dobrych rozpuszczalników, jak butanol lub metyloizobutylokarbinol, które mogą nadto wyekstrahować niektóre zanieczyszczenia, pozwala na otrzymanie o wiele czystszygo kwasu 6-aminopenicylanowego. Po okresie mieszania trwającym 15—60 minut usuwa się ewentualnie przez odsączenie części nierozpuszczone i oddziela warstwę wodną. Kwas 6-aminopenicylanowy krystalizuje z wodnego roztworu po doprowadzeniu wartości $\text{pH} = 3-5$, najkorzystniej $\text{pH} = 3,3-3,6$, za pomocą środka alkalicznego, takiego jak wodorotlenek sodowy, potasowy lub amoniak i wyosabnia się go przez odsączenie i wysuszenie. Drugą frakcję można wydzielić przez zateżenie pod zmniejszonym ciśnieniem i w niskiej temperaturze ługu macierzystego i doprowadzenie pH do wartości po-danej wyżej.

Traktowanie brzeczek fermentacyjnych jedną z wyżej podanych metod prowadzi na ogół do otrzymywania kwasu 6-aminopenicylanowego, o czystości wynoszącej 70—95%. Produkt czysty można otrzymać przez krystalizację w następujący sposób: produkt przeznaczony do oczyszczenia przeprowadza się w wodzie w stan zawiesiny, następnie rozpuszcza przez doprowadzenie wartości pH do około 7, za pomocą środka alkalicznego, jak wodorotlenek sodowy, potasowy lub amoniak. Roztwór przesącza się, a wykrystalizowanie kwasu 6-aminopenicylanowego uzyskuje się przez zakwaszenie kwasem mineralnym lub organicznym, jak kwas solny, fosforowy, siarkowy lub octowy do wartości $\text{pH} = 3-5$.

Przytoczone poniżej przykłady, nie ograniczając zakresu wynalazku wskazują jak można rea-

lizować go w praktyce. Zawartość kwasu 6-aminopenicylanowego w roztworach i substancji suchej określono na podstawie próby biologicznej po przekształceniu w penicylinę V przez potraktowanie chlorkiem kwasu fenoksyoctowego.

Przykład I. 425 litrów brzeczki fermentacyjnej o wartości $\text{pH} = 6,3$ przesącza się po dodaniu pomocniczego środka filtracyjnego i placek filtracyjny przemywa wodą. W ten sposób otrzymuje się 440 litrów przesączu, zawierającego 445 mg/litr kwasu 6-aminopenicylanowego. Do przesączu o temperaturze 23°C dodaje się 2,1 kg aldehydu salicylowego, rozpuszczonego w 6 litrach acetonu. Mieszaninę miesza się w ciągu 30 minut, a następnie oziębia do temperatury $+1^{\circ}\text{C}$. Ekstrakcję iminy prowadzi się w urządzeniu składającym się z szeregu wirówkowych emulsyfikatorów-osadników, pracujących w przeciwnym kierunku w dwóch stadiach. Do urządzenia doprowadza się roztwór wodny, zawierający iminę 200 litrów/godzinę, octan etylu: 80 litrów/godzinę, wodny roztwór 2 n kwasu siarkowego w ilości pozwalającej na doprowadzenie wartości $\text{pH} = 2,5$. Po ekstrakcji zbiera się 160 litrów ekstraktu octanu etylu, który oczyszcza się przez przesączenie przez warstwę pomocniczego środka filtracyjnego. Następnie ekstrakt zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem w aparacie do zagęszczania z ciągłym zawracaniem do obiegu w temperaturze nieprzekraczając 20°C i w ten sposób objętość jego doprowadza się do 10 litrów. Następnie dodaje się do koncentratu 2,5 litra wody, a otrzymaną w ten sposób mieszaninę miesza i doprowadza wartość pH do 7, za pomocą 2 n roztworu amoniaku. Po 15 minutach mieszania mieszaninę odstawia się i warstwę wodną oddziela. Warstwę organiczną ekstrahuje się ponownie dwoma litrami, a następnie 1,5 litrem wody o wartości $\text{pH} = 7$. Wyciągi wodne łączy się i do otrzymanego roztworu dodaje w trakcie mieszania 1,5 litra wodnego 10%-ego roztworu octanu dwubenzylodwuwaminy. Otrzymany osad odsącza się, przemywa wodą i suszy pod próżnią. W ten sposób otrzymuje się 370 g soli dwubenzylodwuwaminy z iminą będącą produktem kondensacji aldehydu salicylowego i kwasu 6-aminopenicylanowego w stanie surowym, zawierającej 121 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego, co odpowiada zawartości 60% soli iminy. Produkt surowy ma następujące właściwości:

temperatura topnienia (Kofler): $100-105^{\circ}\text{C}$ (rozkład)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = 125^{\circ} \pm 5^{\circ} \quad (c = 1, \text{ metanol}).$$

Z 200 g surowej soli dwubenzylodwuwaminy z iminą tworzy się zawiesinę w 1 litrze wody. Zawiesinę oziębia się do 0°C za pomocą kąpieli z lodu. Dodaje się 1,1 litr metyloizobutylokarbinolu i zakwasza do wartości $\text{pH} = 1,5$, za pomocą 0,45 litra roztworu 3 n kwasu solnego. Po 10 minutach mieszania odsącza się substancję nierozpuszczalną (48 g produktu nieaktywnego) i rozdziela obydwie warstwy. Warstwę wodną przemywa się 0,9 litra metyloizobutylokarbinolu, a następnie doprowadza wartość pH do 3,3 za pomocą 0,3 litra 2,5 n amoniaku. Otrzymuje się pierwszą frakcję krystalicznego kwasu 6-aminopenicylanowego, który po 15 minutach odsącza się, przemywa wodą i suszy pod próżnią. Ta pierwsza frakcja stanowi 60 g kwasu 6-aminopenicylanowego o czystości 89%. Te dwa roztwory w metyloizobutylokarbinolu łączy się razem i wyciąga dwukrotnie za pomocą 0,45 litra wody o wartości $\text{pH} 1,5$. Roztwory wodne łączy się z ługiem macierzystym i otrzymaną w ten sposób mieszaninę zobojętnia do wartości $\text{pH} = 6$, za pomocą 2,5 n roztworu amoniaku, a następnie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do 0,28 litra. Koncentrat przesącza się i zakwasza do wartości $\text{pH} 3,3$, za pomocą 3 n roztworu kwasu solnego. Otrzymuje się w ten sposób drugą frakcję, z której po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 12 g kwasu 6-aminopenicylanowego o 44% czystości.

Te dwie połączone frakcje przekrystalizowuje się razem. Mieszaninę rozpuszcza się w 0,15 litra wody destylowanej, doprowadzając wartość pH do 7,0 za pomocą 0,08 litra 2,5 n amoniaku, roztwór przesącza się, a następnie przemywa 0,05 litra alkoholu n-butyloвого. Warstwę wodną zakwasza się do wartości $\text{pH} 3,3$ za pomocą 0,07 litra 3 n kwasu solnego i powoli miesza w ciągu 30 minut. Wykrystalizowany kwas 6-aminopenicylanowy odsącza się, przemywa i suszy. W ten sposób otrzymuje się 54,4 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego, o następujących charakterystycznych właściwościach: temperatura topnienia = $208-210^{\circ}\text{C}$.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 268^{\circ} \quad (c = 0,3, 0,1 \text{ n kwas solny})$$

Przykład II. 100 litrów przesączu z kultury produkującej kwas 6-aminopenicylanowy, zawierającego 305 mg/litr tego produktu trak-

tuje się 0,51 kg aldehydu salicylowego, rozpuszczonego w 2 litrach acetonu w sposób podany w przykładzie I. Otrzymany roztwór wodny oziębia się do temperatury $+5^{\circ}\text{C}$ i dodaje do niego w trakcie mieszania 50 litrów octanu etylu, po czym doprowadza się wartość pH do 2,5 przez dodanie 2 n roztworu kwasu solnego. Po 15 minutach mieszania, mieszaninę odstawia się i oddziela octan etylu. Drugą ekstrakcję przeprowadza się za pomocą 50 litrów octanu etylu. Połączone i oczyszczone wyciągi organiczne zagęszcza się pod zmniejszonym ciśnieniem w urządzeniu z ciągłym zawracaniem do obiegu, przy czym temperatura nie może przekraczać 20°C . Po osiągnięciu objętości 2 litrów wprowadza się do urządzenia w sposób ciągły 4 litry metyloizobutyloketonu, przy zachowaniu stałej objętości i nieprzekraczaniu temperatury 25°C . Do koncentratu dodaje się w trakcie mieszania 0,25 litra 15%-ego roztworu soli sodowej kwasu enantowego w acetonie, a następnie 15 litrów heksanu. Utworzony osad odsącza się, przemycwa heksanem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się w ten sposób 97 g surowej soli sodowej iminy będącej produktem kondensacji aldehydu salicylowego i kwasu 6-aminopenicylanowego, zawierającej 18% czystego kwasu 5-aminopenicylanowego, co odpowiada zawartości 30% soli iminy. Produkt surowy ma następujące właściwości charakterystyczne:

temperatura topnienia (Kofler): $155\text{--}165^{\circ}$ (rozkład)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +50^{\circ} \pm 10^{\circ} (c = 1, \text{woda}),$$

50 g surowej soli sodowej iminy rozpuszcza się w 1 litrze wody. Po oziębieniu do temperatury $+5^{\circ}$ zakwasza się do wartości pH 1,7 za pomocą 0,05 litra 3 n kwasu solnego. Roztwór przesącza się, po tym przemycwa dwukrotnie 0,25 litra alkoholu n-butyłowego i doprowadza wartość pH do 3,4 przez dodanie rozcieńczonego amoniaku. Roztwór zagęszcza się do objętości 0,3 litra pod zmniejszonym ciśnieniem, bez przekraczania temperatury 20°C . Wykryształizowany produkt odsącza się, przemycwa i suszy. W ten sposób otrzymuje się 0,99 g kwasu 6-aminopenicylanowego, o czystości 93%. Roztwory butylowe łączy się i ekstrahuje dwukrotnie 0,125 litra wody, o wartości pH 1,5. Roztwór wodny zobojętnia się częściowo do wartości pH = 3,4 i dołącza go do ługu macierzystego. Po zatężeniu pod zmniejszonym ciśnieniem do objętości 0,02 litra wyosabnia się drugi rzut 5 gramów, zawierający 46% czystego kwasu 6-aminopenicylanowego. Drugi rzut przekryształizowuje się

w wodzie w sposób podany w przykładzie I. Obróbka daje 2,1 g kwasu 6-aminopenicylanowego, o 82% czystości.

Przykład III. 420 litrów przesącza z kultury, zawierającego 500 mg/litr kwasu 6-aminopenicylanowego traktuje się w sposób podany w przykładzie I, z tym, że doprowadza wartość pH do 7,5 przed dodaniem aldehydu (stosuje się 4 kg aldehydu salicylowego), a octan etylu zastępuje metyloizobutyloketon.

W końcu otrzymuje się 490 g surowej soli dwubenzylodwuwaminy z iminą stanowiącą produkt kondensacji aldehydu salicylowego i kwasu 6-aminopenicylanowego, zawierającej 74 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego. 311 g surowego produktu wyżej otrzymanego, traktuje się jak podano w przykładzie I i otrzymuje 1-szy rzut 23,3 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego, o temperaturze topnienia 210°C (z rozkładem), a drugi rzut w ilości 18,5 g ma czystość 65%.

Przykład IV. 440 litrów przesącza, zawierającego 480 mg na litr kwasu 6-aminopenicylanowego traktuje się w sposób podany w przykładzie III, zastępując metyloizobutyloketon dwuchloroetanem. Otrzymuje się 273 g surowej soli dwubenzylodwuwaminy z iminą stanowiącą produkt kondensacji aldehydu salicylowego i kwasu 6-aminopenicylanowego, zawierającej 67 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego.

Surową sól można oczyścić przez przekryształizowanie. W tym celu rozpuszcza się 4 g soli w 130 cm^3 chloroformu, roztwór przesącza, a następnie oziębia w kąpieli z lodem. Po tym dodaje się po kropli 130 cm^3 eteru i po 15 minutach dojrzewania odsącza kryształki, przemycwa eterem i suszy.

Otrzymuje się w ten sposób 1,8 g krystalicznego produktu w postaci białych igieł, topniejących w temperaturze $135\text{--}145^{\circ}\text{C}$ (rozkład).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +135^{\circ} (c = 0,3, \text{metanol})$$

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +143^{\circ} (c = 0,3, \text{chloroform})$$

Z 150 g surowej soli tworzy się zawiesinę w 750 cm^3 wody. Zawiesinę oziębia się do temperatury $+4^{\circ}\text{C}$, po czym powoli dodaje się mieszając 324 cm^3 3 n kwasu solnego, a 15 minut po zakończeniu dodawania kwasu dodaje się 800 cm^3 butanolu. Po energicznym zmieszaniu oddziela się substancje nierozpuszczalne i rozdziela warstwy. Roztwór wodny przemycwa się ponownie 550 cm^3 butanolu, po czym wartość

pH doprowadza się za pomocą 2,5 n roztworu amoniaku do 3,3. Po 15-to minutowym dojrzewaniu odsąca się wykrystalizowany kwas 6-aminopenicylanowy, przemywa wodą i suszy w próżni.

Otrzymuje się w ten sposób 16,3 g kwasu 6-aminopenicylanowego o czystości 81%.

Roztwory butylowe łączy się i ekstrahuje 600 cm³ wody zakwaszonej o wartości pH 1,5. Warstwę wodną dołącza się do ługów pokrystalicznych 1-go rzutu i doprowadza wartość pH mieszaniny za pomocą 2,5 n amoniaku do 6. Po zateżeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze poniżej 20°C do jednej trzeciej objętości, wartość pH doprowadza się ponownie do 3,3 za pomocą rozcieńczonego kwasu solnego. Wówczas wyosabnia się drugi rzut — 15,1 g krystalicznego kwasu 6-aminopenicylanowego, o czystości 64%.

Obydwa rzuty przekrystalizowane w sposób podany w przykładzie I dają 22,3 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego, którego

$$[\alpha]_D^{22} = +276^\circ \text{ (c = 0,3, 0,1 n HCl)}$$

Przykład V. Do 90 cm³ wodnego roztworu, zawierającego 6 g kwasu 6-aminopenicylanowego po doprowadzeniu wartości pH tego roztworu do 7, dodaje się 4,2 g aldehydu cynamonowego. Mieszaninę miesza się energicznie w ciągu 30 minut w temperaturze otoczenia, a następnie dodaje do niej 90 cm³ 10%-ego wodnego roztworu dwuocianu dwubenzylodwuwaminy. Po powolnym mieszanii w ciągu 15 minut odsąca się utworzone kryształki, przemywa wodą i suszy.

Otrzymuje się wówczas 14,2 g soli dwubenzylodwuwaminy z iminą stanowiącą produkt kondensacji aldehydu cynamonowego i kwasu 6-aminopenicylanowego, topniejącej w temperaturze 105—115°C (rozkład), zawierającej 4,3 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego.

2,5 g surowej soli przekrystalizowuje się przez rozpuszczenie w 20 cm³ chloroformu, przesączenie i powolne dodanie w trakcie mieszania 40 cm³ eteru. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się sól dwubenzylodwuwaminy z iminą stanowiącą produkt kondensacji aldehydu cynamonowego i kwasu 6-aminopenicylanowego (1 g) w postaci żółtego mikrokryystalicznego proszku, topniejącego w temperaturze 130 — 135°C (rozkład).

$$[\alpha]_D^{24} = +103^\circ \text{ (c = 0,3, metanol)}$$

nierozpuszczalnego w wodzie, acetonie i mieszaninie wody z acetonem (50:50 objętościowo),

a rozpuszczającego się w chloroformie, metanolu, pirydynie i dwumetyloformamidzie.

Przez potraktowanie 11 g surowej soli dwubenzylodwuwaminy z iminą stanowiącą produkt kondensacji aldehydu cynamonowego i kwasu 6-aminopenicylanowego w sposób podany w przykładzie IV w celu odzyskania kwasu 6-aminopenicylanowego otrzymuje się 1,6 g białych kryształków topniejących w temperaturze 210°C, zawierających 1,1 g czystego kwasu 6-aminopenicylanowego.

Przykład VI. Sól dwubenzylodwuwaminy z produktem kondensacji aldehydu benzoowego i kwasu 6-aminopenicylanowego można wytworzyć i przekrystalizować sposobem podanym w przykładzie V dla pochodnej cynamonowej.

W stanie czystym sól ta posiada następujące właściwości:

białe mikroigielki topnieją i żółkną w temperaturze około 110°C, a następnie twardnieją i rozkładają się w temperaturze 165°C, $[\alpha]_D^{20} = +133^\circ$ (c = 0,3, metanol), sól jest nierozpuszczalna w wodzie, rozpuszcza się w ilości 0,5% w chloroformie i acetonie, w ilości powyżej 1% w metanolu, pirydynie, dwumetyloformamidzie i mieszaninie acetonu z wodą (50:50 objętościowo).

Przykład VII. Postępując w sposób podany w przykładzie V można wytworzyć sól dwubenzylodwuwaminy z iminą, stanowiącą produkt kondensacji aldehydu anyżowego i kwasu 6-aminopenicylanowego.

Produkt oczyszczony ma następujące właściwości charakterystyczne:

Stanowi białe mikroigielki, które topnieją i żółkną w temperaturze 90—105°C, po czym zestalają się i rozkładają w temperaturze 140°C, $[\alpha]_D^{24} = +129^\circ$ (c = 0,3, metanol). Sól jest nierozpuszczalna w wodzie i eterze, rozpuszcza się w ilości 0,5% w acetonie i mieszaninie acetonu z wodą (50:50 objętościowo), w ilości powyżej 1% w chloroformie, metanolu, pirydynie i dwumetyloformamidzie.

Przykład VIII. Wodny roztwór zawierający 1 g kwasu 6-aminopenicylanowego doprowadza się do wartości pH 7, a następnie dodaje do niego 0,6 g aldehydu 2-etylomasłowego. Miesza w ciągu 30 minut w temperaturze otoczenia, po czym dodaje 15 cm³ 10%-ego wodnego roztworu dwuocianu dwubenzylodwuwaminy.

Utworzony osad odsąca się, przemywa wodą i suszy.

Otrzymuje się w ten sposób 0,90 g białego mikrokryształicznego proszku, topniejącego w temperaturze 135°C (rozkład)

$$[\alpha]_D^{21} = +103^\circ \text{ (c = 0,3, metanol),}$$

nie rozpuszcza się on w wodzie i mieszaninie wody z acetonem (50:50 objętościowo), natomiast rozpuszcza się w ilości 0,5% w acetonie, w ilości powyżej 1% w chloroformie, metanolu, pirydynie i dwumetyloformamidzie.

Przykład IX. Wodny roztwór zawierający 5 g kwasu 6-aminopenicylanowego doprowadza się do wartości $\text{pH} = 7$ i dodaje do niego 10 cm³ zobojętnionego 30%-ego wodnego roztworu formolu. Po 30 minutowym mieszaniu w temperaturze otoczenia wartość pH obniża się samorzutnie do 4,1. Roztwór oziębia się do temperatury +4°C, następnie dodaje się 40 cm³ octanu etylu i doprowadza wartość pH do 2,5 za pomocą 3 n kwasu solnego. Po zmieszaniu dekantuje się warstwę wodną i ekstrahuje ponownie dwukrotnie 40 cm³ octanu etylu. Warstwy organiczne łączy się, suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 0°C.

Otrzymuje się w ten sposób 4,7 g produktu kondensacji aldehydu mrówkowego i kwasu 6-aminopenicylanowego w postaci bezpostaciowego białego proszku, rozkładającego się w temperaturze około 140°C, $[\alpha]_D = +304^\circ$ (c = 0,3, aceton), nierozpuszczalnego w wodzie, eterze, a rozpuszczającego się w ilości ponad 20 mg/cm³ w acetonie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób ekstrakcji kwasu 6-aminopenicylanowego z rozcieńczonych wodnych roztworów, znamienny tym, że roztwór traktuje się aldehydem, utworzoną iminę ekstrahuje rozpuszczalnikiem niemieszącym się z wodą, wyosabnia i działając kwasem odzyskuje kwas 6-aminopenicylanowy.
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że wyosabnia się iminę w postaci soli za pomocą nieorganicznej lub organicznej zasady i działając kwasem odzyskuje kwas 6-aminopenicylanowy.

Rhône — Poulenc S. A.

Zastępca: inż. Józef Felkner
rzecznik patentowy