

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

51598

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 30. XII. 1963 (P 103 345)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

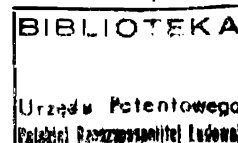
Opublikowano: 24. VIII. 1966

Kl. 12p, 4/01

MKP C 07 d

99/14

UKD



Współtwórcy wynalazku: Dr Zygmunt Eckstein, mgr inż. Edward Żukowski

Właściciel patentu: Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa”  
Przedsiębiorstwo Państwowe, Warszawa (Polska)

## Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego

1

Jak wiadomo, niektóre pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego znalazły ostatnio zastosowanie w lecznictwie jako półsyntetyczne penicyliny. Są one znacznie bardziej trwałe w środowisku kwaśnym niż penicylina naturalna, a ponadto posiadają szeroki zakres działania antybiotycznego. Istnieją również możliwości zastosowania pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego jako pestycydów, a zwłaszcza środków ochrony roślin działających grzybo-, bakterio- i chwastobójczo.

Znane są trzy zasadnicze sposoby wytwarzania pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego (kwasu 6-AP). Polegają one na reakcji odpowiednich kwasów z kwasem 6-aminopenicylanowym w obecności karbondwumidów, bądź na reakcji soli np. sodowej lub amonowej kwasu 6-aminopenicylanowego z chlorowcobezwodnikami kwasów fenoksyalkanokarboksylowych oraz na reakcji soli sodowej, potasowej lub amonowej kwasu 6-aminopenicylanowego z mieszanymi bezwodnikami kwasów organicznych i kwasu węglowego.

W tym ostatnim przypadku mieszane bezwodniki tworzy się bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej przez działanie chloromrówczanów alkilowych na odpowiednie kwasy organiczne, np. pochodne kwasów ftalowych. W ten sposób otrzymano znane dotąd penicyliny półsyntetyczne stosowane w praktyce.

Wymienione wyżej sposoby otrzymywania półsyntetycznych penicylin nie są uniwersalne i mają

2

określone zastosowanie do wytwarzania podanych przez twórców konkretnych związków. W każdym razie szersze ich zastosowanie może napotykać na trudności takie, jak np. konkretne warunki prowadzenia procesu, niemożliwość otrzymania półproduktów lub niska wydajność i niewłaściwa jakość. Wad tych nie posiada sposób według wynalazku, który znacznie rozszerza możliwości syntezy pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego.

- 10 Stwierdzono, że otrzymuje się pochodne kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze 1, w którym Ar oznacza pierścień benzenowy, naftalenowy, antracenowy, acenaftenowy, cykloalkilowy lub heterocykliczny, X — oznacza pojedyncze wiązanie, tlen lub siarkę, R — oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub jest identyczny z Ar, a n — oznacza liczbę całkowitą 0—12, jeżeli na wolny kwas 6-aminopenicylanowy o wzorze 2 lub jego sole z metalami I lub II grupy układu okresowego pierwiastków lub pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowymi aminami działa się ketenami o ogólnym wzorze 3, w którym symbole Ar, X, R i n określają podstawniki jak podano przy wzorze 1. Odpowiednie pierścienie mogą zawierać w swoim układzie jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, grupy karboksylowe, sulfonowe, karbonylowe, karbonamidowe, karbohydroksyamidowe, nitrowe alkoksylowe umieszczone w położeniach warunkujących wysoką aktywność, jak np. w położeniach 3 i 4 w pierścieniu benzenowym.

Keteny te mogą być stosowane po ich oddzielnym sporządzeniu i wprowadzeniu w środowisko reakcyjne lub też mogą być wytworzone w mieszaninie reakcyjnej, np. przez ochłodzenie do temperatury  $-10^{\circ}$  —  $-15^{\circ}\text{C}$  bezwodnego roztworu chlorku kwasowego w dioksanie, acetonie, dwumetyloformamidzie lub metyloizobutyloketonie oraz dodanie równoważnej ilości trójetiloaminy, i poddane reakcji z solami kwasu 6-aminopenicylanowego (przykład VI). Reakcja zachodzi bardzo łatwo w środowisku rozpuszczalników organicznych nie reagujących z ketenami np. w ketonach, dioksanie, dwumetoloformamidzie, chloroformie w zakresie temperatur  $-20^{\circ}$  —  $+25^{\circ}\text{C}$ , najkorzystniej w temperaturze  $-10^{\circ}$  —  $+25^{\circ}\text{C}$ .

Zaletą sposobu według wynalazku jest to, że ze względu na niezwykłą reaktywność ketenów acylowanie grupy aminowej w pozycji 6 kwasu penicylanowego zachodzi szybko i nie wymaga stosowania katalizatorów. Wydajność reakcji jest wyższa aniżeli uzyskiwana w dotychczas znanych sposobach.

Przykład I. Do roztworu 20,1 g (0,15 mola) fenoksyketenu w 200 ml bezwodnego dwumetyloformamidu schłodzonego do temperatury  $-12^{\circ}\text{C}$  dodano podczas stałego intensywnego mieszania ochłodzony do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$  wodny roztwór soli trójetiloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego, otrzymanej przez reakcję 32,4 g (0,15 mola) kwasu 6-aminopenicylanowego w 60 ml wody z 15,2 g trójetiloaminy i miesza 2—3 godzin stopniowo podnosząc temperaturę do  $25^{\circ}\text{C}$ . Następnie dodano 2,5 g kwaśnego węgla sodowego rozpuszczonego w 100 ml wody i ekstrahowano dwukrotnie eterem porcjami po 100 ml. Ekstrakt eterowy odrzucono, a fazę wodną po ochłodzeniu do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$  i zakwaszeniu do  $\text{pH} = 2,0$ — $2,5$  10% kwasem solnym, ekstrahowano trzykrotnie porcjami po 70 ml metyloizobutyloketonu. Połączone ekstrakty ketonowe dwukrotnie przemyto destylowaną wodą i osuszono bezwodnym siarczanem sodowym.

Z bezwodnego ekstraktu wytrącono sól potasową przez dodanie 155 ml 10% bezwodnego roztworu octanu potasowego w butanolu. Wytrąconą sól potasową odsączono, przemyto bezwodnym acetonem i suszono 3 godziny pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze  $50$ — $60^{\circ}\text{C}$ . Wydajność reakcji w przeliczeniu na użyty kwas 6-aminopenicylanowy wyniosła 71,5%.

Przykład II. Otrzymaną jak w przykładzie I sól potasową kwasu 6-N-(fenoksyacetylo) aminopenicylanowego w ilości 19,4 g (0,05 mola) rozpuszczono w 200 ml destylowanej wody i schłodzono do temperatury około  $5^{\circ}\text{C}$ . Następnie podczas stałego mieszania wkroplono 0,5 n kwas solny aż do osiągnięcia  $\text{pH} = 2,2$ . Wykryształizowany wolny kwas 6-(N-fenoksyacetylo)-aminopenicylanowy odsączono, kilkakrotnie przemyto zimną destylowaną wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze  $50^{\circ}\text{C}$ . Otrzymany wolny kwas posiadał temperaturę topnienia  $127$ — $128^{\circ}\text{C}$  (zgodnie z danymi literaturowymi).

Przykład III. Do roztworu 22,4 g (0,15 mola) fenoksy- $\alpha$ -metyloketenu w 180 ml dioksanu i 20 ml acetonu ochłodzonego do temperatury  $-10^{\circ}\text{C}$  pod-

czas energicznego mieszania dodano jedną porcję ochłodzonego do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$  wodnego roztworu soli trójetiloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego otrzymanej z 21,6 g kwasu 6-aminopenicylanowego i 10,1 g trójetiloaminy w 50 ml wody, mieszano jeszcze 3 godziny podnosząc stopniowo temperaturę aż do  $25^{\circ}\text{C}$ . Dalsze postępowanie jak w przykładzie I prowadzi do otrzymania soli potasowej kwasu 6-(N-fenoksy- i -propionylo)aminopenicylanowego z wydajnością 72,1%.

Przykład IV. Do roztworu 21 g (0,1 mola) 3 metylo-4-chlorofenoksyetyloketenu w 200 ml bezwodnego chloroformu schłodzonego do temperatury  $-10^{\circ}\text{C}$ , dodano 21,6 g kwasu 6-aminopenicylanowego oraz 10,1 g trójetiloaminy i mieszano 6 godzin podnosząc powoli temperaturę aż do  $25^{\circ}\text{C}$ . Następnie osad wykryształizowanej soli trójetiloaminowej kwasu 6-(N-3-metylo-4-chlorofenoksybutyrylo) aminopenicylanowego odsączono, przemyto bezwodnym eterem etylowym i rozpuszczono w 200 ml zimnej destylowanej wody. Roztwór schłodzony do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$ , zakwaszono do  $\text{pH} = 2,5$  przez dodanie 10% kwasu solnego i ekstrahowano dwukrotnie ketonem metyloizobutylovym porcjami po 100 ml. Połączone ekstrakty organiczne dwukrotnie przemyto destylowaną zimną wodą i osuszono bezwodnym siarczanem sodowym. Z bezwodnego ekstraktu wytrącono sól potasową przez wkroplenie podczas stałego mieszania 100 ml 10% roztworu octanu potasowego w butanolu. Wykryształizowaną sól odsączono, przemyto bezwodnym acetonem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze  $50^{\circ}\text{C}$ . Wydajność w przeliczeniu na użyty kwas 6-aminopenicylanowy wyniosła 68,7%.

Przykład V. Do roztworu 21,9 g (0,1 mola) chlorku kwasu 3-metylo-4-chlorofenoksyoctowego w 150 ml bezwodnego dioksanu ochłodzonego do temperatury  $-15^{\circ}\text{C}$  wkroplono podczas stałego mieszania 10,5 g trójetiloaminy rozpuszczonej w 20 ml acetonu i mieszano jeszcze 30 minut. Następnie dodano w jednej porcji ochłodzony do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$  wodny roztwór soli trójetiloaminowej kwasu 6-aminopenicylanowego (21,6 g kwasu 6-aminopenicylanowego, 10,1 g trójetiloaminy w 100 ml wody) i mieszano 1,5 godziny podnosząc stopniowo temperaturę do  $25^{\circ}\text{C}$ . Dalej postępowano analogicznie jak w przykładzie I. Otrzymano sól potasową kwasu 6-(N-3-metylo-4-chlorofenoksy) acetamidopenicylanowego z wydajnością 79,9%.

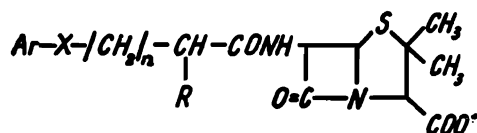
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 6-aminopenicylanowego o wzorze 1, w którym Ar — oznacza pierścień benzenowy, naftalenowy, antracenowy, acenaftenowy, cykloalkilowy lub heterocykliczny, X — oznacza pojedyncze wiązanie, tlen lub siarkę, R — oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy lub jest identyczny z Ar, przy czym odpowiednie pierścienie mogą zawierać w swoim układzie jako podstawniki jeden lub więcej atomów chlorowca, grupy karboksylowe, sulfonowe, karbonylowe, karbonamidowe, karbo-

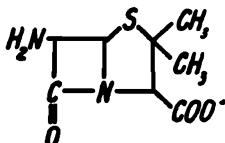
hydroksyamidowe, nitrowe, alkoksylowe umieszczone w położeniach warunkujących wysoką aktywność jak np. w położeniach 3,4 w pierścieniu benzenowym, a  $n$  — oznacza liczbę całkowitą od 0—12, **znamienny tym**, że wolny kwas 6-aminopenicylanowy o wzorze 2 bądź też jego sole z metalami I lub II grupy układu okresowego pierwiastków albo z pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędowymi aminami poddaje się reakcji z ketenami o ogólnym wzorze 3, w któ-

rym symbole Ar, X, R i  $n$  mają znaczenie wyżej podane.

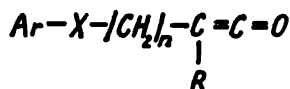
- 2 Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do procesu stosuje się keteny uprzednio wyizolowane, bądź też bezpośrednio wytworzone w mieszaninie reakcyjnej.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że proces prowadzi się w środowisku rozpuszczalników nie reagujących z ketenami w temperaturze  $-20^{\circ}$  —  $+25^{\circ}\text{C}$ , korzystnie  $-10^{\circ}$  —  $+25^{\circ}\text{C}$ .



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3