



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.03.74 (P. 185597)

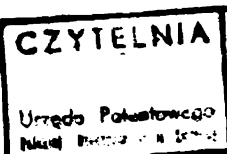
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.04.75

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07d 99/16
C07d 99/24

Int. Cl.² C07D 499/20
C07D 501/12



Twórcy wynalazku: Jerzy Cieślak, Andrzej Łukasiewicz, Irena Buśko-
-Oszczapowicz, Jerzy Mikołajczyk, Jerzy Kazimier-
czak

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

Sposób wyodrębniania antybiotyków beta-laktamowych z roztworów wodnych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wyodrębniania antybiotyków beta-laktamowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową o wzorze ogólnym R_2CO , w którym R_2 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową, grupę heterocykliczną, grupę aralkilową lub inną podstawioną grupę alkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2 występujące w penicylinach lub ugrupowanie o wzorze ogólnym 3 występujące w cefalosporynach, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę acetoksyłową, z roztworów wodnych, takich jak mieszaniny poreakcyjne lub brzeczki fermentacyjne.

Stosowane w praktyce sposoby wyodrębniania antybiotyków beta-laktamowych z wodnych roztworów polegają zazwyczaj na ekstrakcji tych antybiotyków w postaci wolnych kwasów rozpuszczalnikami organicznymi i wymagają silnego zakwaszenia fazy wodnej, a także oziębienia roztworu wodnego do temperatury około 0—5 °C. Powoduje to znaczne straty produktu, zwłaszcza przy wielokrotnym powtarzaniu tej operacji.

Okazało się, że można uniknąć niekorzystnego zakwaszenia oraz kłopotliwego oziębienia roztworu wodnego, przeprowadzając w środowisku obojętnym w temperaturze pokojowej antybiotyków beta-laktamowych w trudno rozpuszczalną w wodzie sól z odpowiednią aminą przy równoczesnej ekstrakcji tej soli organicznym rozpuszczalnikiem nie mieszającym się w wodzie. Sól tę ewentualnie wyodrębnia się i następnie rozkłada do wolnego antybiotyku za pomocą wodnego roztworu soli alkalicznej odpowiedniego kwasu.

2

Sposobem według wynalazku wodny roztwór antybiotyku beta-laktamowego o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , Z i R_3 mają podane wyżej znaczenie, w postaci soli metalu alkalicznego lub amonowej, lub zawieszinę tego antybiotyku w wodzie, poddaje się działaniu roztworu aminy o wzorze ogólnym 4, w którym R_4 oznacza grupę alkilową o 3—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aralkilową, ewentualnie w postaci mrówczanu, octanu, lub chlorowodoru, w rozpuszczalniku organicznym nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu, z fazy organicznej ewentualnie wyodrębnia się sól antybiotyku o wzorze ogólnym 1 z aminą o wzorze ogólnym 4 i ponownie rozpuszcza w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu, po czym otrzymany roztwór lub bezpośrednio fazę organiczną wytrząsa się z wodnym roztworem soli metalu alkalicznego kwasu chlorowcokarboksyłowego, takiego jak kwas tróchlorowcokarboksyłowy, takiego jak kwas azotowy, kwas jodowodorowy lub kwas fosforowy, a z roztworu wodnego wyodrębnia się antybiotyk w znany sposób.

Po wyodrębnieniu antybiotyku w fazie organicznej pozostaje odpowiednia sól aminy z użytym kwasem chlorowcokarboksyłowym lub mineralnym, z której można zregenerować wolną aminę o wzorze ogólnym 4 i użyć do następnych operacji.

Sposób ten umożliwia otrzymanie z wysoką wydajnością ze stosunkowo rozcieńczonych roztworów poreakcyjnych lub brzeczki fermentacyjnych dowolnie stężonego roztworu soli metalu alkalicznego czystego antybiotyku beta-lak-

tamowego bez znacznych strat towarzyszących wyodrębnianiu tych antybiotyków z roztworów kwaśnych.

Przykład I. 120 ml roztworu wodnego zawierającego według oznaczeń jodometrycznych 7,44 g (0,02 mola) soli sodowej ampicyliny poddano ekstrakcji przy użyciu roztworu 9,86 g (0,022 mola) octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w 140 ml octanu etylu. Po rozdzielaniu warstw fazę wodną wytrząsano dodatkowo 3 × 15 ml octanu etylu. W połączonych ekstraktach octanowych znajduje się według oznaczeń jodometrycznych 14,1 g (0,019 mola) soli ampicyliny z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną. Następnie fazę octanową ekstrahowano wodnym roztworem 3,94 g (0,019 mola) trójklorooctanu potasowego. Po rozdzielaniu warstw warstwą wodną zakwaszono do wartości pH 5,8 i pozostawiono do krystalizacji. Uzyskany osad przemyto 10 ml wody i suszono na powietrzu. Uzyskano 7,0 g trójwodzianu ampicyliny o czystości 95,4% (w przeliczeniu na substancję bezwodną). $[\alpha]_D^{20} = 260^\circ$ ($C = 0,25$, H_2O). Wydajność w przeliczeniu na wyjściową sól sodową ampicyliny — 87,0%.

Przykład II. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując sól ampicyliny z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, otrzymano 6,9 g trójwodzianu ampicyliny o czystości 96,8% (w przeliczeniu na substancję bezwodną), co stanowi 85,1% wydajności w przeliczeniu na wyjściową sól sodową ampicyliny. $[\alpha]_D^{20} = 260$, ($c = 0,25$, H_2O).

Przykład III. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując mieszaninę poreakcyjną zawierającą wodny roztwór soli sodowej kwasu 6-aminopenicylanowego, który poddawano ekstrakcji roztworem octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w octanie etylu, otrzymano kwas 6-aminopenicylanowy o czystości 97,3% z wydajnością 94,8%.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując mieszaninę reakcyjną zawierającą wodny roztwór soli sodowej kwasu 7-aminocefalosporanowego, który poddawano ekstrakcji roztworem octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w octanie etylu, otrzymano kwas 7-aminocefalosporanowy o czystości 96,0% z wydajnością 93,8%.

Przykład V. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując mieszaninę reakcyjną zawierającą wodny roztwór soli sodowej kwasu 7-aminodezacetoksycefalosporanowego, który poddawano ekstrakcji roztworem octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w octanie etylu, otrzymano kwas 7-aminodezacetoksycefalosporanowy o czystości 95,8% z wydajnością 94,1%.

Przykład VI. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując wodny roztwór soli sodowej penicyliny fenoksymetylowej, który ekstrahowano roztworem octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w octanie etylu, otrzymano penicylinę fenoksymetylową o czystości 95,9% z wydajnością 93,1%.

Przykład VII. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując trójfluorooctan potasowy, otrzymano ampicylinę o czystości 97,1% z wydajnością 88,7%.

Przykład VIII. 15 ml roztworu octanu etylu zawierającego 1,4 g (0,002 mola) soli penicyliny benzylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, otrzymanej w wyniku ekstrakcji

wodnego roztworu soli potasowej penicyliny benzylowej roztworem octanu etylu zawierającym octan p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny, ekstrahowano 10 ml wody zawierającej 0,404 g (0,002 mola) trójklorooctanu potasowego. Warstwę octanową przemyto dodatkowo 3 ml wody i połączone warstwy wodne poddano liofilizacji. Otrzymano 0,73 g soli potasowej penicyliny benzylowej o czystości 96,5%, co stanowi 93,0% wydajności teoretycznej.

Przykład IX. Postępując analogicznie jak w przykładzie VIII, ale stosując sól penicyliny 2-etoksynaftylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, otrzymano sól potasową penicyliny 2-etoksynaftylowej o czystości 95,8% z wydajnością 93,3% wydajności teoretycznej.

Przykład X. Postępując analogicznie jak w przykładzie I, ale stosując azotan potasowy, otrzymano ampicylinę o czystości 95,5% w przeliczeniu na bezwodną substancję, z wydajnością 79,1%.

Przykład XI. Postępując tak jak w przykładzie VIII ale stosując sól kwasu 7-/tienylo-2-acetamido/-cefalosporanowego (cefalotyny) z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną i trójklorooctan potasowy otrzymano sól potasową cefalotyny o czystości 96,8% z wydajnością 93,8%.

Przykład XII. 3,26 g (0,004 mola) soli penicyliny α -karboksybenzylowej z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną w 30 ml octanu etylu, otrzymanej w wyniku ekstrakcji mieszaniny poreakcyjnej zawierającej wodny roztwór soli sodowej penicyliny α -karboksybenzylowej roztworem octanu p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyny w octanie etylu, wytrząsano w ciągu kilku minut w temperaturze 5°C z roztworem 0,84 g (0,004 mola) trójklorooctanu sodowego w 8 ml wody. Po rozdzielaniu warstw, warstwę wodną przemyto 5 ml octanu etylu, a następnie do warstwy wodnej zawierającej sól jednosodową penicyliny α -karboksybenzylowej dodaje się nasycony wodny roztwór kwaśnego węgla sodowego do wartości pH 7,0. Do otrzymanego roztworu dodano 8 ml acetonu i po rozdzielaniu warstw, warstwę dolną wodno-acetonową wdroplono w ciągu 30 minut do 150 ml roztworu zawierającego 100 ml alkoholu izopropylowego i 50 ml chlorku metylenu. Następnie wdroplono powoli również warstwę górną acetonowo-wodną, zawierającą również penicylinę α -karboksybenzylową. Zawiesinę ochłodzono do temperatury 5°C i po 10 minutach sączono, osad na nuczycie przemyto 3 × 10 ml chlorku metylenu, 2 × 10 ml acetonu i wysuszono nad P_2O_5 . Otrzymano 1,5 g soli dwusodowej penicyliny α -karboksybenzylowej, co stanowi 87,2% wydajności teoretycznej. Czystość według oznaczeń alkacymetrycznych — 94,1%.

Przykład XIII. Postępując analogicznie jak w przykładzie VIII, ale stosując sól kwasu 7-/3-o-chlorofenilo-5--metylo-4-izoksazolilokarbonylo/-aminodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-(cykloheksyloamino)-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, otrzymano sól potasową kwasu 7-/3-o-chlorofenilo-5-metylo-4-izoksazolilokarbonylo/-aminodezacetoksycefalosporanowego z wydajnością 92,5%. Czystość według oznaczeń jodometrycznych 95,5%.

Przykład XIV. Postępując analogicznie jak w przykładzie VIII, ale stosując sól kwasu 7-feniloacetamidodezacetoksycefalosporanowego z p-[2,2,2-trójkloro-1-/III rz.-

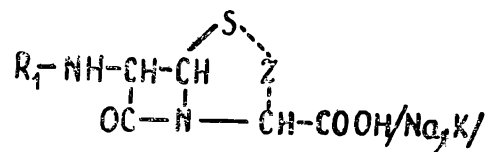
-butyloamino/-etylo]-benzylidenoaminoguanidyną, otrzymano sól potasową kwasu 7-feniloacetamidodezacetoksycefalosporanowego z wydajnością 91,8%. Czystość według oznaczeń jedometrycznych 94,8%.

Zastrzeżenia patentowe

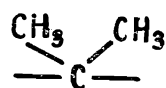
1. Sposób wyodrębniania antybiotyków beta-laktamowych, takich jak penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową o wzorze ogólnym R_2CO , w którym R_2 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową, grupę heterocykliczną, grupę aralkilową lub inną podstawioną grupę alkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze 2, **znamienny tym**, że roztwór wodny penicyliny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 i Z mają podane wyżej znaczenie, w postaci soli metalu alkalicznego lub amonowej, lub zawiesinę tego antybiotyku w wodzie, poddaje się działaniu roztworu aminy o wzorze ogólnym 4, w którym R_4 oznacza grupę alkilową o 3—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aralkilową, ewentualnie w postaci mrówczanu, octanu lub chlorowodorku, w rozpuszczalniku organicznym nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu, z fazy organicznej ewentualnie wyodrębnia się sól antybiotyku o wzorze ogólnym 1 z aminą o wzorze ogólnym 4 i ponownie rozpuszcza w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu, po czym otrzymany roztwór lub bezpośrednio fazę organiczną wytrząsa się z wodnym roztworem soli metalu alkalicznego kwasu chlorowcokarboksylowego, takiego jak kwas trójchlorowcooctowy, lub kwasu mineralnego, takiego jak

kwas azotowy, jodowodorowy lub fosforowy, a z roztworu wodnego wyodrębnia się antybiotyki w znany sposób.

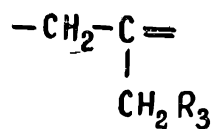
2. Sposób wyodrębniania antybiotyków beta-laktamowych, takich jak cefalosporyny, o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę acylową o wzorze ogólnym R_2CO , w którym R_2 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową, grupę heterocykliczną, grupę aralkilową lub inną podstawioną grupę alkilową, a Z oznacza ugrupowanie o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 oznacza atom wodoru lub grupę acetoksyłową, **znamienny tym**, że roztwór wodny cefalosporyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 , Z i R_3 mają podane wyżej znaczenie, w postaci soli metalu alkalicznego lub amonowej, lub zawiesinę tego antybiotyku w wodzie, poddaje się działaniu roztworu aminy o wzorze ogólnym 4, w którym R_4 oznacza grupę alkilową o 3—6 atomach węgla, grupę cykloalkilową lub grupę aralkilową, ewentualnie w postaci mrówczanu, octanu lub chlorowodorku, w rozpuszczalniku organicznym nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu, z fazy organicznej ewentualnie wyodrębnia się sól antybiotyku o wzorze ogólnym 1 z aminą o wzorze ogólnym 4 i ponownie rozpuszcza się w rozpuszczalniku nie mieszającym się z wodą, korzystnie w octanie etylu, po czym otrzymany roztwór lub bezpośrednio fazę organiczną wytrząsa się z wodnym roztworem soli metalu alkalicznego kwasu chlorowcokarboksylowego, takiego jak kwas trójchlorowcooctowy, lub kwasu mineralnego, takiego jak kwas azotowy, jodowodorowy lub fosforowy, a z roztworu wodnego wyodrębnia się antybiotyki w znany sposób.



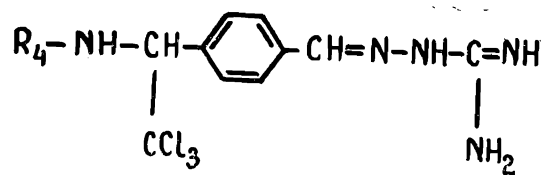
wzór 1



wzór 2



wzór 3



wzór 4