



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 16.I.1965 (P 107 011)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 22.VIII.1967

Kl. 12 p, 4/01

MKP C 07 d

99/20

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Emil Taszner, mgr Barbara Rzeszotarska

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

Sposób wytwarzania półsyntetycznych penicylin

1

Półsyntetyczne penicyliny otrzymuje się na ogół na drodze acylowania kwasu 6-aminopenicylanowego lub jego soli kwasami, których grupa karboksylowa jest zwykle aktywowana przez nietrwałe bezwodniki niesymetryczne lub symetryczne. Otrzymuje się wtedy poszukiwany produkt, który tylko z trudem można oddzielić w stanie czystym od acylującego kwasu. W celu uniknięcia tych niedogodności aktywowano grupę karboksylową, przeprowadzając ją w ester p-nitrofenylowy (belgijski opis patentowy nr 611 817). Jednakże przy stosowaniu takiego estru powstaje w reakcji 4-nitrofenol, trudny do oddzielenia od powstałej w wyniku reakcji penicyliny.

Sposób według wynalazku usuwa wspomniane niedogodności przez prowadzenie acylowania za pomocą estrów cyjanometylowych kwasów karboksylowych.

Szybkość acylowania grupy aminowej kwasu 6-aminopenicylanowego powinna być tak duża, aby reakcję można było przeprowadzić w krótkim czasie i we względnie niskiej temperaturze, inaczej bowiem może z łatwością nastąpić częściowe otwarcie pierścienia beta-laktamowego, a więc częściowa, a nawet całkowita dezaktywacja kwasu 6-aminopenicylanowego, czy też poszukiwanej penicyliny. Ze względu na to, że szybkość aminolizy estrów cyjanometylowych jest zbyt mała, reakcję według wynalazku prowadzi się w obecności dwufunkcyjnych związków heterocyklicznych takich jak 2-hydroksypirydyna, pirazol, triazol, imid kwasu bur-

2

szynowego, imidazol itp. Stwierdzono, że związki te znacznie przyspieszają reakcję pomiędzy estrami cyjanometylowymi a grupą aminową kwasu 6-aminopenicylanowego, i wobec tego reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej i w krótkim czasie, przy czym uzyskuje się dużą wydajność produktu.

Według dotychczasowych obserwacji sądzono, że dwufunkcyjne katalizatory przyspieszają praktycznie reakcje acylowania aminokwasów tylko w tym przypadku, o ile grupa karboksylowa aminokwasów jest zablokowana. W sposobie według wynalazku okazało się, że katalizatory te w istotnym stopniu przyspieszają reakcję acylowania również w przypadku kwasu 6-aminopenicylanowego.

Według wynalazku, kwas 6-aminopenicylanowy zawieszają w rozpuszczalniku organicznym zwłaszcza pirydynie, acetonie, czterohydrofuranie lub w rozpuszczalniku organiczno-wodnym, zadaje równomolową ilość lub małym nadmiarem drugo- lub trzeciorzędowej aminy i wytrząsa aż do rozpuszczenia w temperaturze pokojowej. Do tak uzyskanego silnie schłodzonego roztworu dodaje się jeden do dwóch równoważników 2-hydroksypirydyny lub innego heterocyklu typu wyżej podanych i mieszając wprowadza się niewielki nadmiar estru cyjanometylowego kwasu karboksylowego np. estru cyjanometylowego kwasu karbobenzoksyaminooctowego, pozostawia w temperaturze 0-4°C w ciągu 12 godzin, a następnie przez kilka godzin w temperaturze

pokojoyej. Następnie odpędza się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, schłodzony roztwór wodny ekstrahuje szybko na przykład octanem etylu lub eterem, przy czym do roztworu rozpuszczalnika organicznego przechodzi 2-hydroksypirydyna i nieprzereagowany ester cyjanometylowy. Wodny roztwór chłodzi się i zakwasza schłodzonym roztworem kwasu i roztwór ponownie ekstrahuje rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, wymywa go, suszy i odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i w znany sposób przeprowadza otrzymaną penicyliną w sól.

Stosowane w sposobie według wynalazku do procesu acylowania estry cyjanometylowe umożliwiają uzyskanie jednorodnego produktu, ponieważ powstający w tej reakcji alkohol cyjanometylowy nie zanieczyszcza produktu. Dalszą zaletą wynikającą ze stosowania tych estrów to fakt, że można je otrzymać w stanie optycznie jednorodnym sposobem opisanym w polskim opisie patentowym nr 51123, co umożliwia stosowanie ich do acylowania grup aminowych bez niebezpieczeństwa ulegania częściowej lub całkowitej racemizacji. Ma to szczególne znaczenie, gdy acylujący kwas ma asymetryczny alfa-węgiel i gdy chodzi o to, aby konfiguracja jego po reakcji została zachowana.

Zaletą sposobu według wynalazku jest to, że umożliwia również otrzymywanie półsyntetycznych penicylin, które mają w reszcie kwasowej acylującego kwasu grupy alkoholowe albo fenolowe. Wprowadzenie takich reszt kwasowych do kwasu 6-aminopenicylanowego nie było możliwe dotychczas znanymi sposobami.

Przykład I. 108 mg (0,5 mM) kwasu 6-aminopenicylanowego (90%) zawieszono w 0,5 ml acetonu. Do zawiesiny dodano 0,21 ml (1,5 mM) trójetiloaminy i wytrząsano aż do rozpuszczenia. Po ochłodzeniu roztworu do temperatury 0°C dodano 48 mg (0,5 mM) 2-hydroksypirydyny i mieszając 310 mg (1,25 mM) estru cyjanometylowego kwasu karbobenzoksy-aminooctowego, po czym pozostawiono mieszaninę reakcyjną przez 12 godzin w temperaturze 4°C, a następnie przez dalsze 8 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie odpędzono aceton w próżni, pozostałość schłodzono, zalano wodą i ekstrahowano octanem etylu lub eterem. Roztwór wodny ostrożnie zakwaszono uprzednio schłodzonym 10% kwasem siarkowym do wartości pH = 4 i mleczny roztwór ekstrahowano szybko octanem etylu. Octan etylu przemityto wodą i suszo-

no siarczanem magnezu. Po odpędzeniu rozpuszczalnika pozostałą substancję (140 mg = 77% wydajności) rozpuszczono w octanie etylu i zadano nadmiarem trójetiloaminy. Po odpędzeniu rozpuszczalnika otrzymaną sól z trójetiloaminą poddano badaniu mikrobiologicznemu. Aktywność jej wynosiła 1/20 aktywności penicyliny G, która służyła jako wzorzec.

Przykład II. 108 mg (0,5 mM) kwasu 6-aminopenicylanowego (90%) zawieszono w 0,5 ml suchej pirydyny. Do zawiesiny dodano 0,21 ml (1,5 mM) trójetiloaminy i po wytrząsaniu oraz schłodzeniu do temperatury 0°C dodano 68 mg (1mM) pirazolu i 219 mg (0,65 mM) estru cyjanometylowego kwasu N-karbobenzoksy- α -L-amino- β -fenylopropionowego, mieszaninę reakcyjną pozostawiono przez 12 godzin w tej temperaturze, a następnie przez dalsze 8 godzin w temperaturze pokojowej. Po odpędzeniu pirydyny pod zmniejszonym ciśnieniem i ochłodzeniu dodano wody i roztwór wodny ekstrahowano kilkakrotnie octanem etylu, a następnie zakwaszono 10% kwasem siarkowym również uprzednio schłodzonym. Wytrąconą penicylinę ekstrahowano octanem etylu, który po wymyciu wodą i wysuszeniu przy pomocy siarczanu magnezu odparowano. Pozostałość 171 mg (93% wydajności) po przeprowadzeniu w sól amonową zbadano mikrobiologicznie. Substancja ta wykazała aktywność równą 1/200 aktywności penicyliny G, użytej w badaniu jako wzorzec.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania półsyntetycznych penicylin na drodze acylowania grupy aminowej kwasu 6-aminopenicylanowego, **znamienny tym**, że kwas 6-aminopenicylanowy acyluje się za pomocą estrów cyjanometylowych kwasów karboksylowych w obecności dwufunkcyjnych związków heterocyklicznych takich jak 2-hydroksypirydyna, pirazol, triazol, imid kwasu bursztynowego lub imidazol w środowisku rozpuszczalników organicznych, zwłaszcza pirydyny, acetonu, czterohydrofuranu lub rozpuszczalników organicznych z dodatkiem wody, w obecności amin drugo- lub trzeciorzędowych stosowanych w ilościach równomolowych lub w niewielkim nadmiarze.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że kwas 6-aminopenicylanowy acyluje się optycznie jednorodnym estrem cyjanometylowym kwasów karboksylowych.