



284 254

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

por VEINTE años en España, por "UN PROCEDIMIENTO

PARA LA PRODUCCION DE UNA α -AMINO BENCILOPENICILINA"

a favor de

BRISTOL-MYERS COMPANY.

domiciliado en EAST SYRACUSE (New York), EE.UU.

PRIORIDAD de la solicitud de patente estadounidense
nº 169.657 del 29 enero de 1962.

INVENTORES: David A. Johnson, estadounidense, y
Saul Wolfe, canadiense.

ive

284254



El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de α -aminofenilometilopenicilina y fenilometilo penicilinas α -amino-sustituidas, y, más particularmente, a un procedimiento químico para la producción de α -aminobencilopenicilina y compuestos correspondientes anillo-sustituidos.

La α -Aminobencilopenicilina es un compuesto conocido en la literatura técnica, que ha sido descrito, por ejemplo en la Patente de Estados Unidos nº 2.985.648. La preparación de la α -aminobencilopenicilina según se describe en dicha patente lleva consigo la preparación de ácido α -aminofeniloacético; la reacción de este ácido para proteger el grupo amino, por ejemplo con cloruro de benzoil-carbonilo para formar ácido α -carbobenciloxiaminofeniloacético; la formación de un anhídrido mixto derivado de dicho compuesto; la reacción del anhídrido mixto con ácido 6-aminopenicilánico; la extracción subsiguiente, del grupo protector, del grupo amino, por hidrogenólisis y, finalmente, la purificación del producto. Semejante método se ha revelado muy difícil de llevar a efecto a una escala comercial y, además, tiene el inconveniente de ser muy costoso, particularmente por lo que se refiere a la fase de la hidrogenólisis, que requiere importantes cantidades de catalizador de hidrogenación.

Por consiguiente, este invento comprende, en líneas generales, un método perfeccionado para la preparación de α -aminoarilometilopenicilinas. De manera específica, el invento se refiere a un método mejorado para la preparación de α -aminobencilopenicilinas. Un objeto general del invento es el de proporcionar un procedimiento para la preparación de una α -aminoarilometilopenicilina que comprende la reacción de ácido 6-aminopenicilánico y de un hidrocloreuro de cloruro 2-amino-2-ariloacetilo. Un objeto particular de este invento es el de aportar un método comercialmente útil mediante el cual puede hacerse reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico con hidrocloreuro de cloruro

284254



2-fenilglucónico para producir α -aminobencilopenicilina y cualquiera de sus diastereoisómeros, en cantidades elevadas, libres de contaminantes y con un mínimo de operaciones de manipulación. Otros propósitos y ventajas de este invento se desprenderán de la siguiente descripción detallada e ilustración del invento.

A partir del trabajo de Emil Fischer (Synthese von Polypeptiden, XIII. Chloride der Aminosäuren und Polypeptide und ihre Verwendung zur Synthese, Ber, d. chem. Ges., 38(3), 2914-2925, 1905), se supo que los hidroclo-
10 ranos de cloruro de los aminoácidos reaccionan tan rápidamente con el agua que ambos átomos de cloro se convierten en iones de cloruro al inmediato contacto con el agua fría, pudiendo ser a continuación fácilmente titulados con nitrato de plata para fines analíticos. Estos hidroclo-
15 ranos de cloruro de los aminoácidos podían usarse para formar peptidas sólo haciéndolos reaccionar tanto bajo condiciones absolutamente anhídricas como con otros aminoácidos en los que el grupo carboxílico hubiera sido protegido, por ejemplo mediante esterificación. Esto precisaba, a su vez, una posterior saponificación a temperaturas elevadas.

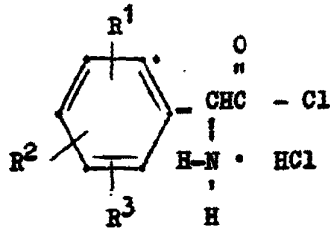
Dada la hidrólisis extremadamente rápida de los hidroclo-
20 ranos de cloruro 2-fenilglucónico por el agua, sorprendió mucho hallar, conforme al presente invento, que podían reaccionar con ácido 6-aminopenicilánico para producir un elevado rendimiento de una α -aminobencilopenicilina tanto en agua pura como en un medio líquido acuoso.

Así, pues, los propósitos del presente invento se completan con la aportación, según se especifica en el mismo, de un procedimiento para la producción de una α -aminobencilopenicilina que comprende la mezcla de aproximadamente 1,0 a 3,0 moles (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de un hidroclo-
30 ranos de cloruro 2-fenilglucónico tomado del grupo consistente en los compuestos que presentan la fór-



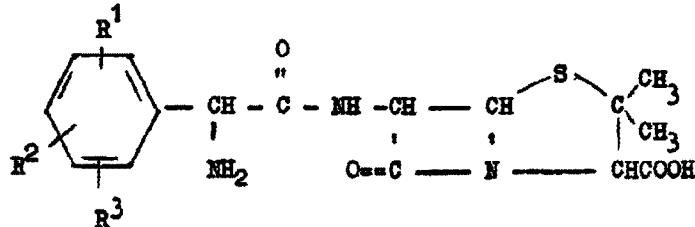
284254

mula



5
10
15

donde R¹, R² y R³ son, cada uno, elementos pertenecientes al grupo consistente en hidrógeno, nitrógeno, di-alquilamino (inferior), acilamino (donde el agente acilante es un ácido carboxílico alifático que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, inclusive, y el sustituyente puede denominarse alcancilamino (inferior)), alquilo (inferior), fluor, cloro, bromo, yodo, alcoxi, alquiltio (inferior), alquilosulfonilo (inferior), sulfamilo, bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo y trifluorometilo y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a una temperatura de entre unos -50°C y unos +20°C. y con un pH altamente ácido, para producir una solución de la correspondiente α-aminobencilopenicilina perteneciente al grupo consistente en aquellos compuestos que poseen la fórmula



20
25
30

donde R¹, R² y R³ poseen el mismo significado indicado más arriba; y, más específicamente, de un procedimiento para la producción de una α-aminobencilopenicilina que comprende las fases consecutivas de mezclar, aproximadamente, 1,0 a 3,0 moles (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de un cloruro 2-fenilloglicílico como más arriba se expone y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a una temperatura de unos -50°C a unos +20°C. y con un pH altamente ácido, para producir una solución de la correspondiente α-aminobencilopenicilina, alcanzando el pH de dicha solución, por lo menos, pH 4 aproximadamente, y extrayendo de dicha solución cualesquiera sólidos que

2825417



se hallen presentes, a fin de producir una solución acuosa de dicha α -aminobencilopenicilina; y, aún mas específicamente, de un procedimiento para la producción de una α -aminobencilopenicilina que comprende las fases consecutivas de añadir en pequeños aumentos de 1,0 a 1,5 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de un hidrocioruro de cloruro 2-feniloglicílico según expuesto más arriba, a una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico mantenido a una temperatura de entre unos -10°C y $+10^{\circ}\text{C}$ y con un valor pH aproximado de 1,5-5,5, para producir una solución de la correspondiente α -aminobencilopenicilina, alcanzando el valor pH de dicha solución aproximadamente pH 6, por lo menos; y la extracción de dicha solución, de cualesquiera sólidos que se hallen presentes, para producir una solución acuosa de dicha α -aminobencilopenicilina; y, mas específicamente, de un procedimiento para la producción de una α -aminobencilopenicilina que comprende las fases consecutivas de añadir, en pequeños aumentos, de 1,0 a 1,5 moles (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de un hidrocioruro de cloruro 2-feniloglicílico según expuesto más arriba, a una solución en acetona acuosa (o tetrahidrofurano acuoso) de ácido 6-aminopenicilánico mantenida aproximadamente a 0°C y con un valor pH 2-3 aproximadamente, a fin de producir una solución de la correspondiente α -aminobencilopenicilina; la extracción de una proporción importante de la acetona (o tetrahidrofurano) de dicha solución, por destilación en vacío, con un valor pH 5, para dejar un concentrado acuoso; el ajuste del valor pH de dicho concentrado hasta aproximadamente pH 7; el filtrado de dicho concentrado para producir una solución acuosa de dicha α -aminobencilopenicilina, y la recuperación de dicha α -aminobencilopenicilina procedente de la misma.

En las formas preferentes del presente invento, R^1 es hidrógeno o cloro y R^2 y R^3 son hidrógeno, y, mas particularmente, el hidrocioruro de cloruro 2-feniloglicílico es hidrocioruro de cloruro



281254

D (-)-2-feniloglicílico.

El término "alquilo" según se utiliza aquí se refiere a grupos de hidrocarburo alifático saturado, de cadena recta y ramificada, que poseen de 1 a 20 átomos de carbono inclusive, por ejemplo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, amilo, hexilo, laurilo, octadécilo, tetradécilo, hexadécilo, etc. El término grupos de "alquilo" (inferior) se refiere a grupos de alquilo que poseen de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive.

Cada una de las penicilinas preparadas por los procedimientos de este invento puede fácilmente convertirse para formar las sales de ácido carboxílico, por ejemplo las sales metálicas no tóxicas, tales como las sales de sodio, potasio, calcio, aluminio y amonio y sus sales amónicas sustituidas no tóxicas con una amina perteneciente al grupo consistente en trialquiloaminas, procaína, dibenciloamina, N-bencilo-beta-fenetilamina, 1-efenamina, N,N'-dibenziloetileno-diamina, dehidroabietilamina, N,N'-bis-dehidroabietileno-diamina y N-alquilo(inferior)piperidinas, por ejemplo, N-etilopiperidina.

La temperatura a la cual se lleva a efecto la reacción a que se refiere este invento puede variar ampliamente, por ejemplo entre límites aproximados de -50°C y $+20^{\circ}\text{C}$. Es preferible realizar la reacción entre -20°C y 0°C aproximadamente. El período de reacción puede también variar gradamente, por ejemplo entre alrededor de 1 y 120 minutos. El tiempo de reacción preferible será de 20 a 60 minutos aproximadamente, dependiendo principalmente de la cantidad de reactivos.

Para obtener el máximo rendimiento, es ventajoso, si bien no esencial, añadir a la solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico cantidades de un cloruro inorgánico, por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de calcio, hasta la saturación. Es asimismo ventajoso, aunque no esencial, utilizar en el medio de la reacción acuosa un



284254

solvente orgánico soluble en agua que, de preferencia, no reacciona con un hidrocioruro de cloruro ácido, por ejemplo acetona, en una proporción de un 20-90% aproximadamente del volumen final. Otros de tales solventes incluyen el dioxano y el tetrahidrofurano, dándose preferencia a los solventes volátiles que pueden extraerse fácilmente por destilación, y en vacío, al final de la reacción. Estas medidas son de particular valor cuando se desea realizar la reacción a 0°C. o por debajo de esta temperatura. Se prefieren la acetona y el tetrahidrofurano por sus más elevados rendimientos de producción, pero pueden también emplearse los alcoholes alifáticos inferiores, el dioxano y solventes similares, según lo han determinado simples ensayos. Así pues, el medio de reacción acuoso del presente invento comprende mezclas de acetona y agua en las que el contenido de acetona llega a un 90%.

El hidrocioruro sódico de cloruro 2-fenilglicólico se añade de preferencia en porciones pequeñas y frecuentes, por ejemplo en 10 a 100 porciones iguales esparcidas sobre la superficie, o dispersadas ampliamente en otra forma, sobre la solución de ácido 6-aminopenicilánico en el medio acuoso de reacción. Como se trata de una reacción heterogénea, es preferible, aunque de ningún modo esencial, que las partículas de hidrocioruro de cloruro 2-fenilglicólico sean de pequeño tamaño, por ejemplo de graduación 200 o micronizadas, es decir, de menos de 5 micrones de diámetro por término medio. Si se desea, sin embargo, puede añadirse el hidrocioruro de cloruro 2-fenilglicólico intermitentemente o de modo continuo en forma de mezcla pastosa, por ejemplo en acetona seca o un solvente orgánico similar, anhídrico, no reactivo y soluble en el agua, o en forma de solución en un solvente similar, por ejemplo dimetiloacetamida o cualquiera otro en el que el hidrocioruro de cloruro 2-fenilglicólico sea altamente soluble. En este último caso, la cantidad de dimetiloacetamida



284254

se mantiene en un mínimo porque tiende a interferir la recuperación del producto final.

5 La reacción a que se refiere el presente invento, de un hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicólico con ácido 6-aminopenicilánico no se realiza, como podría esperarse, al valor alcalino pH de la reacción Schotten-Baumann. Ha de realizarse a un valor pH ácido para obtener cualquier resultado de producción de la α -aminobencilpenicilina deseada; el valor pH se mantiene, pues, dentro del margen 1,5-5,5, y, de preferencia, a pH 1,5-3,0. El valor pH se regula, si es necesario, por medio de la técnica usual, esto es, mediante adición de hidróxido sódico acuoso o de trietilamina.

10 Es conveniente, aunque no esencial, emplear una cantidad del hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicólico al menos estequiométricamente igual al ácido 6-aminopenicilánico; así, por mol de ácido 6-aminopenicilánico, se utilizan 1,0-3,0 moles, pero preferentemente 1,0-1,5 moles, o, mejor aun, 1,0-1,1 moles, del hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicólico.

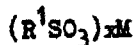
15 Los valores pH indicados aquí fueron medidos directamente por inmersión de electrodo de la manera usual, siendo el líquido puramente acuoso o bien una mezcla de agua y un solvente orgánico tal como la acetona.

20 Al concluir la reacción, el producto, una penicilina anfotérica, es recuperada por los procedimientos de "portador". En resumen, estos procedimientos comprenden: un procedimiento para la recuperación de la α -aminobencilpenicilina anfotérica de las soluciones acuosas de la misma, que comprende a su vez: la extracción de la solución acuosa a un valor pH situado entre 1 y 3 con un menor volumen de un solvente orgánico inmiscible en agua, habiendo disuelto dentro entre 0,5% y 10% en peso de dicha solución acuosa de un compuesto de la fórmula general

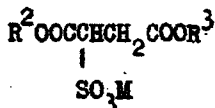
25

30

204254



donde R¹ es un radical de hidrocarbano que posee un peso molecular de entre 340 y 510, M es un átomo de hidrógeno, de metal alcalino o de metal alcalino-térreo, y x es la valencia de M o una mezcla de tales compuestos, y la separación de la fase de solvente orgánico que contiene la parte mayor de la α-aminobencilopenicilina anfotérica; y un procedimiento para la recuperación de la α-aminobencilopenicilina anfotérica de las soluciones acuosas de la misma, que comprende: la extracción de la solución acuosa a un valor pH situado entre 1 y 3, con un menor volumen de un solvente orgánico inmiscible en agua, habiendo disuelto dentro entre 0,5% y 10% en peso de dicha solución acuosa de un compuesto de la fórmula general



donde R² y R³ son cada uno grupos de alquilo inferior que contienen de 7 a 11 átomos de carbono y M es un átomo de hidrógeno o un radical de metal alcalino; y la separación de la fase solvente orgánica que contiene la parte mayor de la α-aminobencilopenicilina anfotérica. El producto se aísla después como un sólido puro, de la antedicha fase solvente orgánica, de modos diversos, por ejemplo, por precipitado directo de una sal metálica alcalina, que puede formarse añadiendo suficiente 2-etilhexanoato sódico o potásico, verbigracia mediante precipitación directa de la penicilina en su forma anfotérica o "switterion" por adición de una base tal como el hidróxido sódico o la trietilamina, por ejemplo, hasta que el valor pH es aproximadamente de 5,6 medido agitando una muestra en agua, o mediante extracción en un pequeño volumen de agua a un valor pH de 5 a 8 aproximadamente y, de preferencia 6,5 - 7,0, seguido del aislamiento del producto sólido, lo que puede hacerse por liofilización o por precipitación después de haber ajustado el valor pH a 4 - 5 aproximadamente.

284254

17



Antes de extraer el producto del medio acuoso de reacción y de pasarlo a la fase solvente mediante uno de los procedimientos de "portador" arriba indicados, es conveniente, aunque no esencial separar una gran proporción del diluyente, por ejemplo, la acetona, lo que puede realizarse por destilación al vacío a un valor pH de 5 aproximadamente y extraer los contaminantes y cuerpos coloreados mediante la extracción de la mezcla acuosa de reacción a un valor pH altamente ácido, por ejemplo, pH 2, con un solvente orgánico inmiscible en agua, por ejemplo cetona metilo-isobutílica. Además, puede utilizarse la filtración, para extraer todo contaminante que se precipite procedente de la mezcla acuosa de reacción antes o después de la fase de concentración más arriba descrita.

En los productos del presente procedimiento, el átomo de α -carbono del grupo acílico (al que está vinculado el grupo α -amino) es un átomo de carbono asimétrico y estos productos pueden existir, por consiguiente, en dos formas isoméricas ópticamente activas [Los diastereoisómeros D(-) y L(+)], así como en la forma DL ópticamente inactiva, que es una mezcla de dos formas ópticamente activas; todas estas formas isoméricas se producen por el uso en el procedimiento a que se refiere el presente invento de la forma apropiada del hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicílico como material inicial.

El reagente preferido en el presente invento es el hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicínico, denominado también hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicílico.

Preparación de hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicílico.

Procedimiento nº I. Se suspende D(-)-2-Fenilglicina (25,0 gr.; 0,165 mol; $[\alpha]_D = -153^\circ$) en 500 ml. de dicloruro de metileno y se añade pentacloreto de fósforo (63,0 gr.; 0,30 mol) a la suspensión, a 3°C . Después de 10 minutos, se añaden 2 ml. de dimetilformamida a la mezcla producto de la reacción, que se agita a continua-

284254



ción durante 10 minutos en un baño helado y después durante 2 horas a la temperatura ambiente. El producto resultante, hidrocioruro de cloruro 2-feniloglicílico, se recoge por filtración, se lava con dicloruro de metileno y éter, se seca al vacío ($P_2 O_5$) durante 2 horas y el peso resultante será de 19,6 gr.

Procedimiento nº II. Una suspensión de DL-2-fenilo-glicina seca (10,0 gr.; 0,066 mol) en 400 ml. de tetracloruro de carbono se enfría hasta $0^{\circ}C$ y se añade a la misma pentacloruro de fósforo (15,0 gr.; 0,072 mol). Se agita la mezcla producto de la reacción durante 5 minutos en un baño de hielo y después a la temperatura ambiente durante 18 horas. El producto, hidrocioruro de cloruro DL-2-feniloglicílico, se recoge a continuación por filtración, se lava con éter seco, se seca al vacío ($P_2 O_5$) durante 3 horas y el peso resultante será de 11,2 gr. (82% de la producción teórica). El análisis infrarrojo revela que el producto es esencialmente el producto deseado con alguna contaminación que se ha revelado como de 2-feniloglicina.

Los ejemplos siguientes ilustran el procedimiento a que se refiere este invento. El invento no se limita a las realizaciones ilustradas, que son susceptibles de muchas variaciones dentro del marco de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

A una cantidad de ácido 6-aminopenicilánico (2,16 gr., 0,010 mol) disuelta en 50 ml de agua que contenía 3 ml. 6N $H_2 SO_4$ y enfriada a $0^{\circ}C$, se le añadió en una sola vez hidrocioruro de cloruro 2-feniloglicílico sólido (3,0- gr., 0,015 mol). La temperatura alcanzó los $10^{\circ}C$ y se obtuvo una solución clara, amarilla. El valor pH era menor de 2. Se continuó agitando durante 20 minutos en el baño de hielo y durante cinco minutos más después de extraerla del mismo. Se ajustó después el valor pH a 4,5 mediante adición



284254

de 10% NaOH. La precipitación de un sólido (que se ha estimado es 2-feniloglicina) comenzó en este punto, y se recogieron 1,9 gramos de este material por filtrado. El filtrado acuoso que contenía la α -aminobencilpenicilina se evaporó entonces hasta el completo secado, obteniéndose 4,7 gramos de α -aminobencilpenicilina impura, según quedó demostrado por cromatografía en banda de papel.

Ejemplo 2

Se mezclaron ácido 6-aminopenicilánico (1,25 gr., 0,0058 mol) e hidrocloreto de cloruro 2-feniloglicílico (3,35 gr., 0,0162 mol) en forma sólida en un vaso de análisis seco, y se inició la reacción por adición de 50 ml. de agua helada. Se obtuvo inmediatamente una solución clara. El valor pH fue inferior a 2. Se mantuvo la reacción a 0°C durante 20 minutos y después durante 15 minutos más, a continuación de extraerse el baño de hielo. Se neutralizó luego la solución por adición de 10% de NaOH. Se inició la precipitación de un sólido (que se estimó ser 2-feniloglicina) a un valor pH 3,4; se recogió el sólido por filtrado y se lavó con acetona y el peso resultante fue de 1,8 gr. Se evaporó por entero el filtrado acuoso que contenía el producto hasta obtenerse 3,25 gr. de α -aminobencilpenicilina impura que fue identificada por cromatografía en banda de papel.

Ejemplo 3

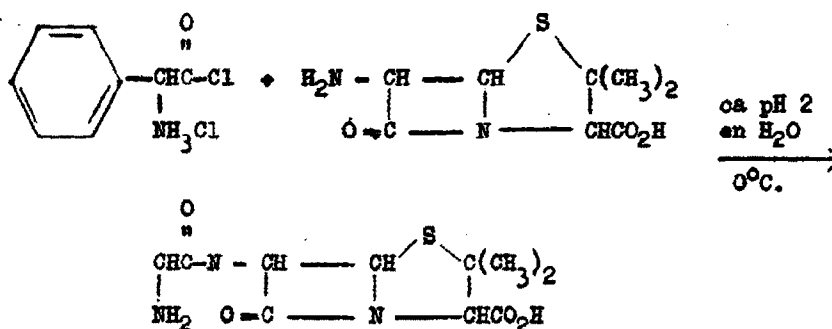
Se agitaron ácido α -aminofenilacético (20,8 gr., 0,138 mol), PCl_5 (42 gr., 0,202 mol) y 2 ml. de dimetilformamida, a 0°C durante 30 minutos en 500 ml. CH_2Cl_2 . Se extrajo después al baño frío y la mezcla se agitó durante 2 horas, pasando en este tiempo de un blanco viscoso a un amarillo cambiante. Se recogió el hidrocloreto de cloruro 2-feniloglicílico sólido por filtración, se lavó con 500 ml. de CH_2Cl_2 y después con 250 ml. de éter, y a continuación de secarlo durante una hora al vacío el peso resultante fue de



284254

11,8 gr. (0,057 mol). Este material se añadió todo de una vez a una solución bien agitada mantenida a 0°C, de ácido 6-aminopenicilánico (3,0 gr., 0,0139 mol) y 2,5 ml. de 6N H₂ SO₄ (15 miliequivalentes) en 50 ml. de agua. La temperatura subió de 6°C a 20°C. en dos minutos, y después en ocho minutos descendió a 8°C. Resultó una solución amarillo pálido. Después de 10 minutos más, se neutralizó la solución con NaOH y el sólido precipitado (que se estimó era 2-fenilglicina) se recogió por filtración, resultando un peso de (7,4 gr., 0,049 mol). Se demostró por ensayo biológico que el filtrado acuoso contenía el producto deseado, α-aminobencilpenicilina.

Ejemplo 4



Se disolvió ácido 6-aminopenicilánico (5,0 gr., 0,023 mol) en 100 ml. de agua a un valor pH 6,0. Se añadió acetona (400 ml) y se enfrió la solución a 0°C.

Durante 30 minutos, se añadió hidrocioruro de cloruro D(-)-2-fenilglicólico sólido (7,1 gr., 0,035 mol) en unas 10 porciones. La temperatura permaneció de -5°C a -1°C. El valor pH bajó a 1,5 después de haberse añadido la mitad del hidrocioruro de cloruro D(-)-2-fenilglicólico. Por lo que se refiere al resto, se mantuvo el valor pH entre 1,5-2,0 mediante adición de NaOH acuoso. Al término de la reacción se ajustó el pH en 5,0 y la solución clara amarilla (excepto una pequeña cantidad de precipitado floco

17 FNE

284254



extraído por filtración se concentró al vacío hasta un volumen de 100 ml. Después de la concentración, el pH fue de 7,6 y se ajustó a 7,0, se enfrió hasta 3°C y el sólido amarillo que precipitó se recogió por filtración, se secó (corrección p.f. 179-230°C deo.; 1,1 gr) y se separó.

El filtrado amarillo se lavó a un valor pH2 con 25 ml. de metilo-isobutilo-cetona, lo cual suprimió el color amarillo y precipitó una cantidad muy pequeña de sólido blanco. Se hizo pasar esta mezcla a través de tierra diatomácea y se separó la fase acuosa enriquecida (216 ml.) La fase acuosa enriquecida se ajustó en pH 7,0; una porción diluída 50 veces dió 5,75 mcg./ml., lo que indica una producción total de 6,2 g. ó 72%.

La fase acuosa que contenía al producto, D(-)- α -aminobencilopenicilina, se extrajo dos veces a un valor pH 2,0 con 5,5 gr. de bis(2-etilhexilo)sodiosulfosuccinato (0,0124 mol) en 110 ml. de metiloisobutilo-cetona cada vez.

La metilo-isobutilo-cetona enriquecida se dividió en 2 volúmenes iguales (110 ml. cada uno). Uno de ellos se ajustó a un valor pH 5,6 con trietilamina y el otro con 10% NaOH. Se agitaron ambos en frío durante 1,5 horas para precipitar el producto, D(-)- α -aminobencilopenicilina.

La metilo-isobutilo-cetona enriquecida neutralizada por trietilamina fue filtrada y los prismas blancos de D(-)- α -aminobencilopenicilina se lavaron con metilo-isobutilo-cetona y después con alcanos inferiores mezclados (Skellysolve B), se secaron y el resultado que presentaron fue de un p.f. 198-210,5°C dec. (corregido) y un peso de 2,6 gr. (61,5% de producción). Se filtró también la metilo-isobutilo-cetona enriquecida neutralizada por hidróxido de sodio, y las agujas blancas de D(-)- β -aminobencilopenicilina se lavaron con metilo-isobutilo-cetona y después con alcanos inferiores mezclados



284254

(Skellysolve B), se secaron y dieron como resultado una temperatura de fusión de 197,5 a 210,5°C. dec. (corregida) y un peso de 1,9 gr. (45% de producción).

Ejemplo 5

5 A una cantidad de ácido 6-aminopenicilánico (10,8 gr.,
0,05 mol) en 200 ml. de agua y 1000 ml. de acetona a un valor pH
6,3 y mantenida a -40°C., se le añadió, agitando, en porciones de
2 gr. cada 5-7 minutos, 21,6 gr. de hidrocloreuro de cloruro D(-)-2-
10 feniloglicílico sólido. Después de la adición de 6,0 gr. de hidroclo-
ruro de cloruro, se añadieron 2,0 mol de 4N NaOH (hasta un total de
10 ml) a continuación de cada aumento de hidrocloreuro de cloruro.
Después de un total de 75 minutos de remover la mezcla, la tempera-
tura de la solución, de reacción clara, se calentó rápidamente hasta
los 20°C y se halló un valor pH de 1,1, que se ajustó a pH 2. Se ex-
15 trajo la mayor parte de la acetona por destilación al vacío para
dejar un concentrado acuoso, rico en D(-)- α -aminobencilpenicilina,
que se ajustó de pH 1,1 a pH 2,1, se filtró y dió como resultado un
volumen de 270 ml. y un contenido de 81% del producto, según se de-
terminó por ensayo biológico.

20 Una Porción de 50 ml. de este concentrado acuoso enrique-
cido se ajustó a pH 7,0, se enfrió durante 20 minutos, se filtró y
se extrajo a pH 2,0 con 37 mol de una solución al 10% en metilo-
isobutilo-cetona de sulfosuocinato bis(2-etilhexilo)sódico. La fase
25 solvente orgánica en la que estaba contenido el producto se separó
y su valor pH se ajustó a pH 4,0 con NaOH (10%). Después del filtra-
do, se mantuvo la solución en hielo y se hizo subir lentamente su
pH a 5,5 con 10% NaOH, lo que hizo que el producto, D(-)- α -aminoben-
cilopenicilina precipitase como sólido. Después de dos horas, se re-
30 cogió el producto por filtración, se lavó sucesivamente con metilo-
isobutilo-cetona seca y alcanos inferiores (Skellysolve B), se secó

284254



y el peso resultante fue de 1,3 gr. (30% de producción), conteniendo 960-990 mog./mgm. de D(-)- α -aminobencilopenicilina, según ensayo biológico.

Ejemplo 6

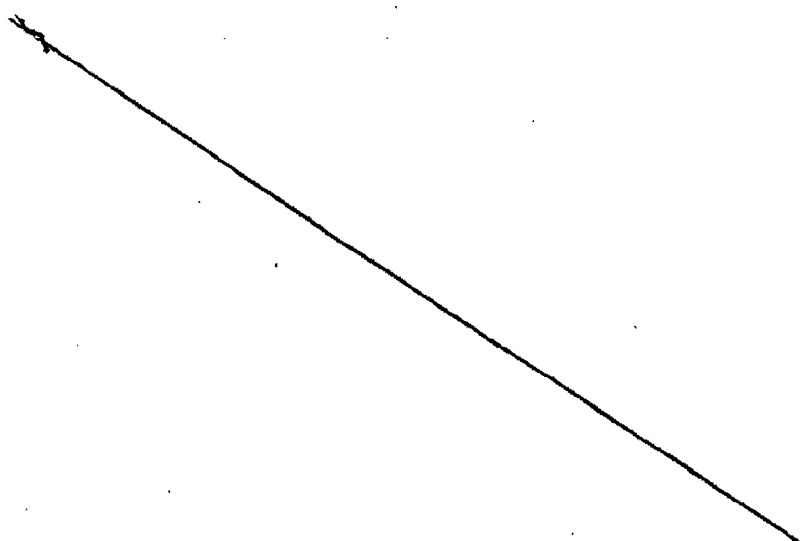
5

Se prepararon soluciones acuosas de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) en agua o en cloruro sódico acuoso saturado, previa adición de uno o bien de cuatro volúmenes, de acetona, para hacer la concentración final de ácido 6-aminopenicilánico de 2 a 40 mog./ml. Se mantuvieron después las soluciones agitando a -40°C . hasta 0°C ., y se añadió hidrocloreto de cloruro (Cl-HCl) D(-)-2-fenilglicílico sódico (Cl-HCl) en dos porciones y en cantidad adecuada para obtenerse una razón de moles de hidrocloreto de cloruro para el 6-APA, de 1,5 ó de 3,0. Al mismo tiempo, cuando así se estimó conveniente, se añadió trietilamina (TEA) en una cantidad equimolecular a la utilizada para el hidrocloreto de cloruro. Después de agitarse durante cinco o diez minutos, se ajustaron los productos de reacción a un valor pH 7,0 y se hizo un ensayo biológico para determinar su contenido de D(-)- α -aminobencilopenicilina, lo que permitió calcular el porcentaje de producción de la reacción. Las condiciones y resultados fueron los siguientes:

10

15

20



284254



Ensayo Nº	Concent. 6-APA mg./ml.	Concent. NaCl	Temp. °C.	Equiv. Cl-HCl	TEA	% Acetona	% Producción
1	10	saturada	-40	3	sí	80	53
3	40	nada	0	3	sí	20	59
5	8	saturada	0	3	sí	20	42
7	40	saturada	0	1,5	no	20	40
9	40	saturada	-25	1,5	sí	20	61
11	8	saturada	-25	3	no	20	32
13	10	saturada	0	3	no	80	70
15	2	saturada	-40	1,5	no	80	65
2	2	saturada	0	1,5	sí	80	64
4	2	nada	-40	3	sí	80	67
6	8	nada	-4	1,5	sí	20	10
8	8	nada	0	1,5	no	20	10
10	40	nada	-5	3	no	20	22
12	10%	nada	0	1,5	sí	80	75
14	2	nada	0	3	no	80	65
16	10	nada	-40	1,5	no	80	61

Es evidente que el producto deseado se obtuvo en todos los casos. Así pues, ni el empleo del cloruro de sodio añadido, ni la adición de trietilamina, ni la utilización de temperaturas tan bajas como -25°C., ni el uso de una mas alta concentración de acetona fueron esenciales en sí mismos para altos grados de producción, pero al ser empleado cada uno de estos factores aumentó la producción, particularmente si no se utilizó ninguno de los otros. La concentración de 6-APA fue insignificante, excepto cuando se desearon y fueron efectivas altas concentraciones. De igual modo, el exceso molar de hidrocioruro de cloruro fue insignificante, con la excepción de que el exceso más práctico y más pequeño fuera totalmente efectivo.

Ejemplo 7

En dos experiencias, una cantidad de ácido 6-aminopenicilánico (0,5 gr.) mezclado con 100 ml. de acetona y disuelto en una mezcla de 50 ml. de agua, 2,5 gr. de NaCl y 50 ml. de acetona, se mantuvo a -40°C durante la adición en cuatro porciones o aumentos de 1,0 gr. de hidrocioruro de cloruro D(-)-2-feniloglicólico sólido. Se añadió también hasta 2,5 ml. y 1,25 ml. de 4N y NaOH respectivamente. La producción de D(-)-α-aminobencilopenicilina (según se determinó por análisis biológico hecho sobre el producto de la reacción des-



284254

pués de disolverlo con agua hasta 250 ml. a un valor pH 6,0) fué de 16% para la acetona anhidrica y de 74% para la experiencia con acetona acuosa.

Ejemplo 8

5

a) 2-(o-clorofenilo)glicina.

10

15

20

A una solución agitada de cianuro sódico (104,8 gr.) y carbonato amónico (480 gr.) en 1400 ml. de agua, se le añadieron en una sola vez 200 grs. de orto-clorobenzaldehido en 1400 ml. de etanol. Después de agitar durante unas 16 horas a 30-50°C., se añadió a esta solución oscura carbón vegetal y se filtró a continuación a través de tierra diatomácea (Supercel). Después de extraer el etanol por destilación en vacío, la solución acuosa se acidificó hasta un valor pH 2 para precipitar un sólido cristalino que fué recogido por filtración después de 30 minutos de enfriamiento, lavado con agua y saponificado por el reflujo durante 24 horas en 1,2 l. de NaOH (10%). Una vez ajustado el pH a 7 y enfriado, el producto sólido, 2-(o-clorofenilo)glicina, que precipitó, se recogió por filtración, se disolvió en HCl acuoso, volvió a precipitar mediante ajuste del valor pH a 7, se recogió, y el resultado fue un peso de 0,61 gr. y una descomposición al calor a aproximadamente 219°C.

25

b) Hidrocloruro de cloruro 2-(o-Clorofenilo)glicílico.

A 2-(o-clorofenilo)glicina (17,1 gr.) en 300 ml. de CH₂Cl₂ a 0 grados C, se le añadieron 27,4 gr. de PCl₅. La temperatura subió hasta 15°C y todos los sólidos entraron en solución. El producto, hidrocloruro de cloruro 2-(o-clorofenilo)glicílico, empezó pronto a precipitar y, después de agitar durante 15 minutos, se recogió por filtrado, se lavó con éter, y el peso resultante fue de 17 gr.

30

c) Acido 6- α -amino-o-clorofenilacetamidico/penicilánico;
 α -amino-o-clorobencilopenicilina.

Se preparó una solución disolviendo 14,4 gr. de ácido



284254 17 ENF

6-aminopenicilánico en 200 ml. de agua ajustando a un valor pH 6,5 con NaOH (10%), añadiendo 600 ml. de acetona y bajando después gradualmente el valor pH a 2,5 por adición de ácido hidroclicórico concentrado. A esta solución a 0°C. se añadieron en pequeñas porciones 17,1 gr. de hidroclicoruro 2-(o-clorofenilo) glicílico. Se conservó el pH en 2 por adición de NaOH. La mezcla, turbia, se aclaró en una solución. Después de añadirse el cloruro ácido, se agitó la solución durante 15 minutos, se ajustó el pH en 5,5 y se extrajo la acetona por destilación en vacío, dejando un residuo acuoso del que se extrajo un sólido amarillo por filtración. Se hizo bajar el pH del filtrado a 2 con H₂SO₄ diluido y se extrajo con metilo-isobutilo-cetona, que fué separada. Después se extrajo la fase acuosa con metilo-isobutilo-cetona (100 ml.) que contenía 22 gr. de sulfosuccinato bis(2-etilhexilo)sódico (Aerosol OT). La solución en metilo-isobutilo-cetona del producto, α-amino-δ-clorobencilopenicilina, se secó por MgSO₄ anhidrico. El ajuste del pH en 5,5 con trietilamina precipitó el producto en forma de sólido, que fue recogido por filtración y el resultado fue un peso de 3,5 gr. y una descomposición lenta al calor por encima de los 180°C.

Anal. calcul. en C₁₆H₁₈ ClN₃O₄S: C, 49,9; H, 4,74. Hallado: C, 49,79; H, 5,83.

Ejemplo 9

a) 2-(m-Clórofenilo)glicina.

A una suspensión agitada de cianuro sódico (104,8 gr.) y carbonato amónico (480 gr.) en 1200 ml. de agua se le añadió una solución de m-clorobenzaldehido (200 gr., 1,42 mol) en 1200 ml. de etanol. Se agitó la mezcla durante 10 horas a 50°C y se enfrió y agitó a continuación durante 48 horas a la temperatura ambiente. Mientras se añadía agua, se extrajeron el etanol y algo de agua por destilación en vacío hasta llegar a un volumen de 800 ml. aproximadamente. Dicha



284244

suspensión residual se acidificó con ácido hidrocblórico concentrado, dando una reacción vigorosa. Se dejó en reposo la mezcla a continuación durante una hora y se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua, se pasó por el filtro y se secó, obteniéndose un peso de 590 gr. Este material fue disuelto en 2 litros de NaOH (10%) y reflujo durante 24 horas hasta que dió una solución a la que se añadió carbono antes de filtrarlo por tierra diatomácea (Supercel). El filtrado fue ajustado en pH 7,2 con ácido hidrocblórico concentrado para precipitar el producto sólido que se recogió por filtración, se suspendió en agua y se hizo alcalino con NaOH (10%). Después de extraer una pequeña cantidad de material insoluble por filtración, se acidificó el filtrado lentamente con ácido acético glacial. Los sólidos que precipitaron a pH 9-10 se extrayeron por filtración y se separaron. Se continuó la acidificación descendiendo hasta pH 7, hasta precipitar el producto, 2-(m-clorofenilo)glicina, que se recogió y disolvió lo más completamente posible por suspensión en agua, adición de 500 ml. de ácido hidrocblórico concentrado, y filtración. El producto filtrado volvió a ajustarse cuidadosamente a pH 7 con 2N NaOH. Después de enfriar durante 3 horas a 40°F., el producto precipitado cristalizó se secó y dió un peso de 100,9 gr., p.f. 268-269°C. con descomposición.

b) Hidrocbloruro de cloruro 2-(m-clorofenilo)glicílico, 2-(m-clorofenilo)glicina (10 gr., 0,0541 mol) y PCl₅ (14,6 gr., 0,0703 mol) fueron mezclados en 200 ml. de cloroformo a la temperatura ambiente (23°C) y se añadieron 6 gotas de dimetilofornamida. Se agitó la mezcla producto de la reacción durante toda la noche (16 horas) a la temperatura ambiente (23°C) y el producto precipitado, hidrocbloruro de cloruro 2-(m-clorofenilo)glicílico, se recogió por filtración en un papel filtro retentivo duro, se lavó sucesivamente con CCl₄, CH₂Cl₂ y después se mezcló con alcanos inferiores (Skellysolve B) y se colocó inmediatamente en un secador al vacío con

284254



P₂O₅. Pesó 5,0 gr. y fue utilizado inmediatamente para acilatar el ácido 6-aminopenicilánico.

o) Acido 6-(α -amino-m-clorofeniloacetamido)penicilánico;
 α -amino-m-clorobencilopenicilina.

5 Se ajustó una suspensión de ácido 6-aminopenicilánico (3,02 gr., 0,014 mol) en 60 ml. de agua a un valor pH de 6,5 con NaOH (20%) para obtener una solución. Se añadió acetona (240 ml.) y se agitó la solución enfriándola a 0° hasta -5°C. Se ajustó luego el va-
10 lor pH de 2,5 a 3,0 con 6N HCl. Se añadió después el hidrocloruro de cloruro 2-(m-clorofenilo) glicílico (5 gr., 0,0208 mol) en pequeñas cantidades durante un período de unos 10 minutos, al tiempo que se mantenía el pH en 2,2 a 2,8 por adición de NaOH (20%) según necesi-
15 dad. Se continuó agitando durante diez minutos. Se ajustó después el pH en 4,5 con NaOH (20%) y se extrajo la acetona por destilación en vacío. El concentrado residual se filtró para extraer un sólido y se enfrió a 0° hasta 5°C.; el pH era de 3,5. Se ajustó el pH en 6,8 y se filtró de nuevo la mezola. Se cubrió el producto filtrado con 75 ml. de metilo-isobutilo-cetona, se enfrió a 0° hasta 5°C y se ajustó su valor pH a 2 con H₂SO₄ (20%). Después de la filtración, la
20 fase de metilo-isobutilo-cetona fue separada y desechada. La fase acuosa se extrajo con 40 ml. de metilo-isobutilo-cetona que contenía 2,0 grs. de sulfosuccinato bis(2-etilhexilo)sódico (Aerosol OT). La fase de solvente orgánico fue separada, secada en MgSO₄, filtrada y combinada con 20 ml. adicionales de metilo-isobutilo-cetona utilizada para lavar el filtro. Se añadió trietilamina en gotas al filtrado hasta que dejó de producirse separación de sólido. El producto sólido
25 flocculento, α -amino-m-clorobencilopenicilina, fue recogido por filtración, mezclado por dos veces en éter, secado en vacío con P₂O₅ y el peso resultante fue de 690 mg.



284254

Ejemplo 10

a) Acido p-clorofeniloacético.

Se mezclaron cianuro p-clorobencílico (500 gr., 3,3 moles, ácido sulfúrico (477 ml.) y agua (625 ml.), agitándose bajo reflujo durante 6 horas. Después de enfriar y dejar en reposo toda una noche, precipitó una masa cristalina blanca de ácido p-clorofeniloacético. Se decantó el agua y el producto sólido fue disuelto en 2,5 l. de NaOH (10%) caliente y extraído con éter. La acidificación de la fase acuosa con ácido hidrocórico concentrado volvió a precipitar el producto recogido, se secó al aire y dió un peso de 732,5 gr.

b) Acido α -bromo-p-clorofeniloacético.

El ácido p-clorofeniloacético preparado más arriba (732,5 gr.) se disolvió bajo reflujo en 3 l. de tetracloruro de carbono. Se añadió bromo (184,5 ml., 3,6 moles) en forma de gotas, en un grado suficiente para mantener un fuerte reflujo, que se conservó durante 30 minutos después de terminarse la adición. Después de permanecer en reposo 12 horas y de filtrarse para extraer algunos sólidos, se extrajo el solvente por destilación en vacío para dejar el producto, ácido α -bromo-p-clorofeniloacético, en forma de sólido cristalino amarillo, el cual se lavó con alcanos inferiores mezclados (Skellysolve B) y volvió a cristalizar a partir de 5 l. de Skellysolve B hirviendo, hasta dar 732 gr., p.f. 86-89°C.

c) Acido α -amino-p-clorofeniloacético.

A 150 ml. de hidróxido amónico concentrado, removido, a 0°C., se le añadieron 40 gr. (0,161 mol) de ácido α -bromo-p-clorofeniloacético. Se agitó la mezcla durante 2 horas. Después de filtrar el producto filtrado se destiló al vacío para reducir el volumen y extraer el exceso de amoníaco. La mezcla pastosa resultante daba un valor pH 6. Después de añadir 50 ml. de agua, se recogió por filtración el producto sólido, ácido α -amino-p-clorofeniloacético, que se

284254



diluyó en ácido, se secó al aire y dió un peso de 14,3 gr., p.f. 257-259°C.

d) Hidrocloruro de cloruro 2-(p-clorofenilo)glicólico.

A una suspensión agitada, enfriada a -2°C., de 2-(p-clorofenilo)glicina (18,6 gr., 0,1 mol) en 250 ml. CH₂Cl₂, se le añadió en una sola porción 41,7 gr., 0,2 mol de PCl₅, aclarándola con 50 ml. de CH₂Cl₂. Después de remover durante 50 minutos a -2 hasta 0°C., se le añadieron 2 ml. de dimetilofornamida y se continuó la agitación durante 90 minutos a unos 0°C. El producto, hidrocloruro de cloruro 2-(p-clorofenilo)-glicólico, precipitó y se recogió por filtración en un embudo sinterizado, se lavó dos veces con CH₂Cl₂, se secó en vacío por P₂O₅ y dió un peso de 5,2 gr.

e) Acido 6-[α-amino-(p-clorofenilo)acetamido]penicilánico; α-amino-p-clorobencilopenicilina.

Se suspendió ácido 6-aminopenicilánico (3,5 gr., 0,016 mol) en 70 ml. de agua y se disolvió agitando y ajustando el valor pH en 6,5 con NaOH (10%). Cuando la solución fue completa, se añadieron 280 ml. de acetona y se enfrió la solución a -3°C. Después de ajustar rápidamente el pH a 2,5 con 6N HCl, se añadieron 5,2 gr. (0,024 mol) de hidrocloruro de cloruro 2-(p-clorofenilo)glicólico en porciones, durante 15 minutos, sin dejar de mantener el pH a 2-3 mediante la adición de NaOH (10%). Se agitó la mezcla durante 10 minutos a un valor pH de 2,6 y -2°C. y se elevó después el valor pH a 4,5 con NaOH (10%), y una cantidad moderada de precipitado fue extraída por filtración y separada.

Del filtrado, se extrajo la acetona por destilación en vacío a 30 hasta 40°C.; durante este proceso se extrajeron y se apartaron dos formaciones de precipitados. La solución acuosa residual fue de pH 2,5. Se enfrió a 5°C., se ajustó el pH en 2, con 6N HCl. Se extrajo y separó una pequeña cantidad de sólido. La fase de



17 FME
32854

metilo-isobutilo-cetona fue separada y desechada.

La fase acuosa incolora que contenía al producto se extrajo con una solución de 2,7 gr. (0,006 mol) de sulfosuccinato bis(2-etilo-hexilo)sódico (Aerosol OT) en unos 50 ml. de metilo-isobutilo-cetona. El solvente orgánico fue separado, filtrado a través de Na_2SO_4 anhidrico, ligeramente concentrado por destilación al vacío, y neutralizado hasta un valor pH 5,5 con trietilamina. El producto, α -amino-p-clorobencilopenicilina, precipitó y se recogió por filtración, mezclado con éter, recogido de nuevo, secado en vacío por P_2O_5 y dió un peso de 1,8 gr. Se pulverizó luego el producto, se mezcló durante 15 minutos con 40 ml. de éter, se filtró, se secó y dió un peso de 1,1 gr.

Ejemplo 11

Hidrocloruro de cloruro D,L- α -amino-2,4-diclorofeniloacético.

Una suspensión agitada de 22,0 gr. (0,1 mol) de ácido D,L- α -amino-2,4-diclorofeniloacético en 150 ml. de cloruro de metileno se enfrió a -5°C ., y se añadieron en una sola vez 30,1 gr. (0,15 mol) de pentacloruro de fósforo. Con protección de la humedad mediante un tubo de cloruro de calcio, se agitó la mezcla durante 3,5 horas a -8°C hasta -5°C . Después de veinte minutos se obtuvo una solución, y de la misma se separó lentamente un sólido cristalino. Este fue recogido por succión, lavado cuatro veces con cloruro de metileno y secado en vacío con pentóxido de fósforo.

Producción - 18,2 gr. (66%); p.f. $202-210^\circ\text{C}$. (Descomposición: se contrae sin fundirse desde los $175-202^\circ\text{C}$.) Una curva infrarroja mostró una fuerte banda de cloruro ácido en 5,6 micrones.

Análisis correspondiente a $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_4\text{NO}$: Calcul. para Cl., 51,6. Hallado: 51,6.

Acido 6-(D,L- α -amino-2,4-diclorofenilo-acetamido)penicilánico.



284254

El valor pH de una suspensión de 9,5 gr. (0,044 mol) de ácido 6-aminopenicilánico en 200 ml. de agua se ajustó en 6,3 con 10% de hidróxido de sodio y la solución resultante se diluyó con 800 ml. de acetona y se enfrió a -3°C . Se hizo descender el valor pH a 2,5 con ácido 6N hidroclicórico y, agitando fuertemente se añadieron durante quince minutos 18,2 gr. (0,066 mol) de hidroclicoruro de cloruro D,L- α -amino-2,4-diclorofenilacetílico. Después de la adición de cada aumento, se reajustó nuevamente el pH a 2/2,5 con NaOH (10%). Se agitó la solución durante cinco minutos, se elevó el pH a 4,5 con NaOH (10%) y se extrajo la acetona bajo una presión reducida, a 30°C . El sólido que se separó se recogió por filtración y el filtrado se enfrió a $0-5^{\circ}\text{C}$. Se bajó el pH a 2 con ácido sulfúrico (20%) y se extrajo la mezcla dos veces con metilo-isobutilo-cetona, desechándose los extractos. Se extrajo a continuación la solución acuosa clara con una solución de 5,8 gr. (0,013 mol) de Aerosol OT en 100 ml. de metilo-isobutilo-cetona. Este extracto fue filtrado a través de un sulfato de sodio anhidrico y concentrado en vacío a 30°C hasta extraerse toda el agua. Se ajustó después a pH 5 mediante adición de trietilamina. Se recogió el sólido que se separó, se lavó con éter y se secó al vacío con P_2O_5 como A. Una segunda extracción de la solución acuosa con la misma cantidad de Aerosol OT, y subsiguiente tratamiento en la misma forma arriba indicada, dió el sólido B.

Peso de A - 0,4 gr. (2,2%); p.f. $162-166^{\circ}\text{C}$. (dec.) Un espectro infrarrojo mostró una banda lactama β a 5,8 micrones. Una curva infrarroja para la fracción B no dió lactama β .

Análisis corresp. a $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$: Calcul. C, 45,80; H, 4,33. Hallado: C, 47,48; H, 5,03

Ejemplo 12

Hidroclicoruro de cloruro DL- α -amino-m-clorofenilacetílico.

284254



Se enfrió una suspensión de 20 gr. (0,108 mol) de ácido DL- α -amino-m-clorofenilacético en 300 ml. de cloruro de metileno, a -3° . Se añadió pentacloruro de fósforo (29,2 gr., 0,140 mol) y se agitó la mezcla durante media hora, tiempo en cuyo transcurso se dejó subir la temperatura a 2° . Se añadió dimetiloformamida (8 gotas) y se agitó la mezcla a 3° durante 15 minutos. El sólido finamente dividido se recogió por filtración, se lavó una vez con cloruro de metileno y dos veces con Skellysolve B. Se colocó inmediatamente el producto en un secador químico "cavuum" con pentóxido de fósforo y se secó hasta un peso constante; producción 17,4 gr. (67,1%).

Ácido 6-(α -amino-m-clorofeniloacetamido)penicilánico.

Se suspendió ácido 6-aminopenicilánico (10,2 gr., 0,0472 mol) en 200 ml. de agua. Se ajustó el pH en 6,5 con hidróxido sódico acuoso (20%), obteniéndose una solución clara. Se diluyó la solución con 800 ml. de acetona y se enfrió a -5°C . Se ajustó el pH en 2,5 con ácido 6N hidroclicórico. Se añadió hidroclicoruro de cloruro DL- α -amino-m-clorofenilacético (17 gr., 0,0707 mol) en pequeñas porciones por un período de 20 minutos. Se mantuvo el pH entre 2,3-2,6 mediante adición de hidróxido de sodio (20%) según necesidad. Se agitó la mezcla producto de la reacción durante 10 minutos y se ajustó a pH 4,5 con hidróxido sódico (20%). Se filtró la mezcla para extraer cierta cantidad de un sólido cristalino.

Se extrajo la acetona del filtrado a una presión reducida utilizando un evaporador rotativo a una temperatura máxima de 30° . Durante esta operación se separó cierta cantidad gelatinosa de color anaranjado, que se extrajo por filtración. Se ajustó el filtrado en pH 7 con hidróxido sódico (20%) y se filtró.

Se dejó en reposo el filtrado acuoso con 75 ml. de metiloisobutilo-cetona (MIBC), se enfrió a 5°C y se ajustó en pH 2 con ácido sulfúrico (20%). La fase MIBC se separó y desechó. La fase



1254

acuosa se extrajo de nuevo con 75 ml. de MIBC, desechándose la fase MIBC.

5 Se preparó una solución de 10,5 gr. (0,0236 mol) de Aerosol OT en 100 ml. de MIBC. Se dividió la solución en tres partes iguales. La fase acuosa que contenía la penicilina cruda fue extraída a su vez con cada porción de solución Aerosol OT-MIBC, manteniéndose separados los extractos. Se secó cada uno de los extractos con sulfato de magnesio anhidrico, se filtró y se ajustó en un valor pH 5 aproximadamente, con trietilamina. En cada caso, se separó un sólido amorfo y gelatinoso. Cada fracción de sólido se recogió por filtración, se lavó una vez con MIBC y tres veces con éter, y se secó al vacío con pentóxido de fósforo. Las tres fracciones de penicilina cruda se designaron como I, II y III. La producción obtenida fue la siguiente: fracción I, 1,9 gr.; fracción II, 1,36 gr.; fracción III, 1,0 gr.

15 Cristalización del ácido 6-(α -amino-m-clorofeniloacetamido)penicilánico.

20 Se suspendió la fracción II (1,26 gr.) en 25 ml. de agua y se ajustó en un valor pH 2 con ácido 6N hidroclicórico. Se filtró la mezcla para eliminar el material insoluble. El filtrado se diluyó en un volumen igual de metanol. Se ajustó el pH en 4,3 con hidróxido sódico (20%). Rascando las paredes del recipiente con una varilla de vidrio se facilitó la separación de un material cristalino de la solución inicialmente clara. Después de media hora, se recogió la formación de material cristalino por filtración y se secó en vacío por pentóxido de fósforo; producción: 0,22 gr., p.f. 198-204°C. (dec.)

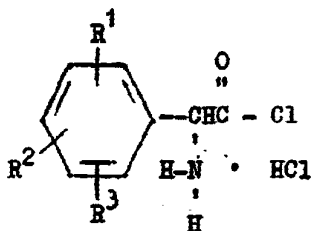
25 Anál. calcul. para $C_{16}H_{18}ClN_3O_4S$: C, 50,06; H, 4,73; N, 10,92. Hallado: C, 50,04; H, 4,85; N, 10,89.

284254

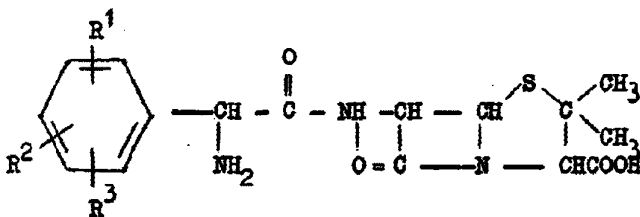


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de una α -amino-bencilopenicilina, que comprende: la mezcla de 1,0 a 3,0 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de un hidrocloruro de cloruro 2-fenilglicólico perteneciente al grupo consistente en aquellos compuestos que poseen la fórmula



donde R^1 , R^2 y R^3 son, cada uno, elementos pertenecientes al grupo consistente en hidrógeno, nitro, di-alquilo(inferior)lamino, alcano(inferior)lamino, alquilo(inferior), flúor, cloro, bromo, yodo, alcoxi(inferior), alquiltio(inferior), alquilo(inferior)sulfonilo, sulfamilo, bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo y trifluorometilo y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a unos -50°C . a $+20^\circ\text{C}$., y a un valor pH altamente ácido, para producir una solución de una α -aminobencilopenicilina perteneciente al grupo consistente en aquellos compuestos que poseen la fórmula



donde R^1 , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se indica más arriba.

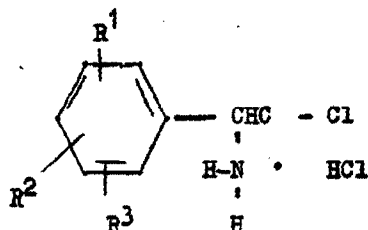
2. Un procedimiento para la producción de una α -amino-bencilopenicilina, que comprende las fases consecutivas de:

- mezclar aproximadamente de 1,0 a 3,0 moles (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de un hidrocloruro de cloruro 2-fenilo-

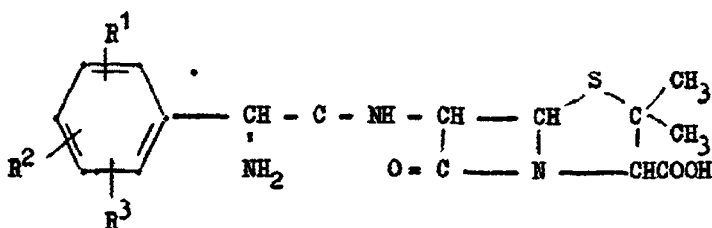


84204

hidrocloruro de cloruro 2-fenilloglicólico perteneciente al grupo consistente en aquellos compuestos que poseen la fórmula



donde R¹, R² y R³ son cada uno elementos pertenecientes al grupo consistente en hidrógeno, nitro, di-alquilo(inferior)lamino, alco-nol(inferior)lamino, alquilo(inferior), flúor, cloro, bromo, yodo, alcoxil(inferior), alquiltio(inferior), alquilo(inferior)sulfonilo, sulfamilo, bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopenti-tilo y trifluorometilo, a una solución acuosa de ácido 6-aminopeni-cilánico mantenido a -10°C. a +10°C., aproximadamente, y con un valor pH de 1,5 - 5,5 aproximadamente, para producir una solución de una α-aminobencilopenicilina perteneciente al grupo consistente en aquellos compuestos que poseen la fórmula



donde R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que se indica más arriba;

- elevación del valor pH de dicha solución hasta aproxima-damente pH6, por lo menos, y extracción de dicha solución de todos los sólidos presentes en ella, para producir una solución acuosa de dicha α-aminobencilopenicilina.

4. Un procedimiento para la producción de una α-amino-bencilopenicilina que comprende las fases consecutivas de:

- adición en pequeñas porciones o aumentos de 1,1 a 1,5 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de

5

10

15

20

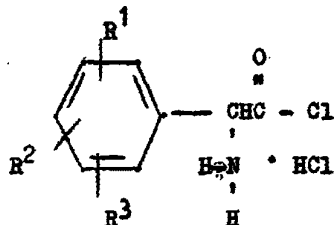
25

30

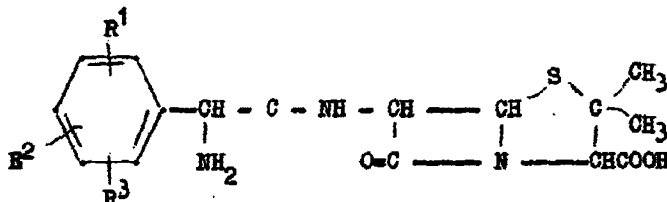


84202

un hidrocloreto de cloruro 2-fenilglicílico perteneciente al grupo consistente en aquellos compuestos que poseen la fórmula



donde R¹, R² y R³ son cada uno elementos pertenecientes al grupo consistente en hidrógeno, nitro, di-alquilo(inferior)lamino, alco-nol(inferior)lamino, alquilo(inferior), flúor, cloro, bromo, yodo, alcoxi(inferior), alquiltio(inferior), alquilo(inferior)sulfonilo, sulfamilo, bencilo, fenetilo, cicloheptilo, ciclohexilo, ciclopentilo y trifluorometilo, a una solución en acetona acuosa de ácido 6-aminopenicilánico mantenido a 0°C. aproximadamente y a un valor pH 2-3 aproximadamente, para producir una solución de una α-aminobencilopenicilina perteneciente al grupo consistente en aquellos compuestos que poseen la fórmula



donde R¹, R² y R³ tienen el mismo significado que se indica más arriba;

- extracción de una proporción importante de la acetona de dicha solución por destilación en vacío a un valor pH 5, aproximadamente, para dejar un concentrado acuoso;

- ajuste del valor pH de dicho concentrado en pH 7 aproximadamente, filtrando dicho concentrado para producir una solución acuosa de dicha α-aminobencilopenicilina, y

- reduperación de dicha α-aminobencilopenicilina

5. Un procedimiento para la producción de α-aminobenci-

284254



penicilina, que comprende: la mezcla de 1,0 a 3,0 moles (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocioruro de cloruro 2-fenilglicílico y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido aproximadamente a -50°C . a $+20^{\circ}\text{C}$. y a un valor pH altamente ácido, para producir una solución de α -aminobencilopenicilina.

6. Un procedimiento para la producción de α -aminobencilopenicilina que comprende las fases sucesivas de

- mezcla de 1,0 a 3,0 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocioruro de cloruro 2-fenilglicílico y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a aproximadamente -50°C . a $+20^{\circ}\text{C}$. y a un valor pH altamente ácido, para producir una solución de α -aminobencilopenicilina;

- elevación del pH de dicha solución hasta aproximadamente pH4, por lo menos, y

- extracción de dicha solución de todos los sólidos presentes en ella, para producir una solución acuosa de α -aminobencilopenicilina.

7. Un procedimiento para la producción de α -aminobencilopenicilina que comprende las fases consecutivas de:

- adición en pequeñas porciones o aumentos de 1,0 a 1,5 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocioruro de cloruro 2-fenilglicílico a una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico mantenido a -10°C . a $+10^{\circ}\text{C}$. aproximadamente y a un valor pH de 1,5 - 5,5 aproximadamente para producir una solución de α -aminobencilopenicilina;

- elevación del valor pH de dicha solución hasta aproximadamente pH 6, por lo menos, y

- extracción de dicha solución de todos los sólidos presentes en ella, para producir una solución acuosa de α -aminobencilopenicilina.

284254



8. Un procedimiento para la producción de α -aminobencilpenicilina que comprende las fases sucesivas de:

5 - adición en pequeñas porciones o aumentos de 1,0 a 1,5 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocloreuro de cloruro 2-fenilglicílico a una solución en acetona acuosa de ácido 6-aminopenicilánico mantenida a unos 0°C. y a un valor pH de 2-3 aproximadamente, para producir una solución de α -aminopenicilina;

10 extracción de una proporción importante de la acetona de dicha solución por destilación en vacío a pH5 aproximadamente, para dejar un concentrado acuoso;

- ajuste del pH de dicho concentrado a pH 7 aproximadamente;

15 - filtrado de dicho concentrado para producir una solución acuosa de α -aminobencilpenicilina, y

- recuperación de dicha α -aminobencilpenicilina contenida en la misma.

20 9. Un procedimiento para la producción de una α -aminobencilpenicilina que comprende: la mezcla de 1,0 a 3,0 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocloreuro de cloruro 2-(clorofenilo)-glicílico y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a -50°C hasta +20°C., aproximadamente y a un pH altamente ácido para producir una solución de dicha α -aminoclorobencilpenicilina.

25 10. Un procedimiento para la producción de una α -aminoclorobencilpenicilina que comprende las fases sucesivas de:

30 - mezcla de 1,0 a 3,0 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-amino-penicilánico) de hidrocloreuro de cloruro 2-(clorofenilo)glicílico y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a -50°C hasta + 20°C, aproximadamente, y a un valor pH altamente aci-

284254



dico, para producir una solución de dicha α -aminoclorobencilopenicilina;

- elevación del pH de dicha solución hasta aproximadamente pH4, por lo menos, y

- extracción de dicha solución de todos los sólidos presentes en ella para producir una solución acuosa de la citada α -aminoclorobencilopenicilina.

11. Un procedimiento para la producción de una α -aminoclorobencilopenicilina que comprende las fases sucesivas de:

- adición en pequeñas porciones o aumentos de 1,0 a 1,5 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocloreuro de cloruro 2-(clorofenilo)glicílico a una solución acuosa de ácido 6-amino-penicilánico mantenido a -10°C hasta $+10^{\circ}\text{C}$., aproximadamente, y a un valor pH aproximadamente de 1,5 - 5,5, para producir una solución de dicha α -aminoclorobencilopenicilina;

- elevación del valor pH de la citada solución hasta aproximadamente pH 6, por lo menos, y

- extracción de dicha solución de todos los sólidos presentes en ella, para producir una solución acuosa de la citada α -aminoclorobencilopenicilina.

12. Un procedimiento para la producción de una α -aminoclorobencilopenicilina, que comprende las fases sucesivas de:

- adición en pequeñas porciones o aumentos de 1,0 a 1,5 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocloreuro de cloruro 2-(clorofenilo)-glicílico a una solución en acetona de ácido 6-aminopenicilánico mantenida a unos 0°C . y a un valor pH de 2-3 aproximadamente, para producir una solución de dicha α -aminoclorobencilopenicilina;

- extracción de una proporción importante de la acetona de dicha solución por destilación en vacío a pH 5 aproximadamente,

284254



hasta dejar un concentrado acuoso;

- ajuste del valor pH de dicho concentrado a pH 7 aproximadamente;
- filtrado de dicho concentrado, para producir una solución acuosa de la mencionada α -aminoclorobencilopenicilina, y
- recuperación de dicha α -aminoclorobencilopenicilina contenida en la misma.

13. Un procedimiento para la producción de D(-)- α -aminobencilopenicilina que comprende: la mezcla de 1,0 a 3,0 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocloreuro de cloruro D(-)-2-fenilglicílico y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a -50°C hasta $+20^{\circ}\text{C}$ aproximadamente, y a un valor pH altamente ácido, para producir una solución de D(-)- α -aminobencilopenicilina.

14. Un procedimiento para la producción de D(-)- α -aminobencilopenicilina que comprende las fases sucesivas de:

- adición de 1,0 a 3,0 moles, aproximadamente (por mol de ácido 6-amino-penicilánico) de hidrocloreuro de cloruro D(-)-2-fenilglicílico y ácido 6-aminopenicilánico en un medio acuoso mantenido a -50°C . hasta $+20^{\circ}\text{C}$., aproximadamente, y a un valor pH altamente ácido, para producir una solución de D(-)- α -aminobencilopenicilina;

- elevación del valor pH de dicha solución hasta pH 4 aproximadamente, por lo menos, y

- extracción de dicha solución de todos los sólidos presentes en ella, para producir una solución acuosa de D(-)- α -aminobencilopenicilina.

15. Un procedimiento para la producción de D(-)- α -aminobencilopenicilina que comprende las fases sucesivas de:

- adición en pequeñas porciones o aumentos de 1,0 a 1,5

284254



moles aproximadamente (por mol de ácido 6-amino-penicilánico) de hidrocioruro de cloruro D(-)-2-feniloglicílico a una solución acuosa de ácido 6-aminopenicilánico mantenida a -10°C . hasta $+10^{\circ}\text{C}$ aproximadamente, y a un valor pH de 1,5 - 5,5 aproximadamente, para producir una solución de D(-)- α -aminobencilopenicilina;

- elevación del valor pH de dicha solución hasta pH 6 aproximadamente, por lo menos, y

- extracción de la citada solución de todos los sólidos presentes en ella, para producir una solución acuosa de D(-)- α -aminobencilopenicilina.

16. Un procedimiento para la producción de D(-)- α -aminobencilopenicilina que comprende las fases consecutivas de:

- adición en pequeñas porciones o aumentos de 1,0 a 1,5 moles aproximadamente (por mol de ácido 6-aminopenicilánico) de hidrocioruro de cloruro D(-)-2-feniloglicílico a una solución en acetona acuosa de ácido 6-aminopenicilánico mantenida a 0°C aproximadamente y a un valor pH de 2-3 aproximadamente, para producir una solución de D(-)- α -aminobencilopenicilina;

- extracción de una proporción importante de la cetona de dicha solución por destilación en vacío a pH 5 aproximadamente, para dejar un concentrado acuoso;

- ajuste del valor pH de dicho concentrado en pH 7 aproximadamente;

- filtrado del citado concentrado para producir una solución acuosa de D(-)- α -aminobencilopenicilina, y

- recuperación de dicha D(-)- α -aminobencilopenicilina contenida en la misma.

17. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención cuyo registro se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA α -AMINOBENCILOPENICILINA"

284254



Todo conforme queda descrito en la presente Memoria,
que consta de treinta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 de enero de 1963

ALFONSO UNGRIA
P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'A. Ungria', is written over the typed name and initials.