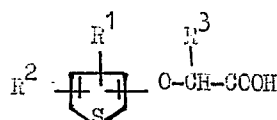






19b1

15 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno o un grupo metilo y R<sup>3</sup> re-  
 presenta hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo, o sus sales, al-  
 calinas, amónicas, alcalino-térreas o amónicas no tóxicas, si se hace  
 reaccionar ácido 6-aminopenicilánico, en especial una de sus sales, con  
 un ácido alfa-tieniloxicarboxílico de la fórmula general II



20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> poseen la significación citada, o con un deri-  
 vado de tal ácido reactivo frente a un grupo NH<sub>2</sub> en forma en sí cono-  
 cida, y eventualmente, a partir de las sales obtenidas, se liberan  
 los ácidos y/o se transforman los ácidos en sales.

25 De acuerdo con el invento, entran en consideración como material  
 de partida, por ejemplo, los siguientes ácidos tieniloxicarboxílicos:  
 ácido tienil-(2)-oxiacético, ácido tienil-(3)-oxiacético, ácido [5-  
 metil-tienil-(2)-oxi]-acético, ácido [3,5-dimetil-tienil-(2)-oxi]-acé-  
 tico, ácido [2-metil-tienil-(3)-oxi]-acético, ácido [3-metil-tienil-  
 (4)-oxi]-acético, ácido [2-metil-tienil-(4)-oxi]-acético, ácido [2,5-  
 30 dimetil-tienil-(3)-oxi]-acético, ácido [2,3-dimetil-tienil-(4)-oxi]-  
 acético, ácido alfa-(3-tieniloxi)-propiónico, ácido alfa-(2-tieniloxi)-  
 propiónico, ácido alfa-[5-metil-tienil-(2)-oxi]-propiónico, ácido alfa-  
 [2-metil-tienil-(4)-oxi]-propiónico, ácido alfa-[2,3-dimetil-tienil-(4)-  
 oxi]-propiónico, ácido alfa-[tienil-(2)-oxi]-butírico, ácido alfa-[tienil  
 (3)-oxi]-butírico, ácido alfa-[5-metil-tienil-(3)-oxi]-butírico, ácido  
 35 alfa-[4-metil-tienil-(3)-oxi]-butírico, ácido alfa-[2-metil-tienil-(3)-  
 oxi]-butírico, ácido alfa-[5-metil-tienil-(2)-oxi]-butírico, ácido alfa-  
 [4,5-dimetil-tienil-(3)-oxi]-butírico, ácido alfa-[2,5-dimetil-tienil-  
 (3)-oxi]-butírico.

40 Los ácidos alfa-tieniloxicarboxílicos empleados como material de  
 partida pueden obtenerse según procedimientos en sí conocidos. Por ejem-  
 plo, se eterifica un éster de ácido 3-hidroxitiofen-2-carboxílico con  
 ácido alfa-bromobutírico, se saponifica luego por vía alcalina y, final-



1967

mente, se descarboxila el ácido dicarboxílico.

45

50

55

60

65

De acuerdo con el invento los nuevos derivados acílicos del ácido 6-aminopenicilánico y sus sales se obtienen haciendo reaccionar ácido 6-aminopenicilánico o una sal neutra del mismo, por ejemplo, una sal alcalina, como por ejemplo, la sal sódica o de trietilamonio, con un ácido alfa-tieniloxicarboxílico. Para conseguir rendimientos útiles es adecuado realizar la reacción en presencia de un agente de condensación. Son apropiadas para ello, por ejemplo, carbodiimidas como la dicitclohexil carbodiimida o la diisopropilcarbodiimida. Ventajosamente, primero se disuelve el ácido 6-aminopenicilánico en forma de una sal en un disolvente apropiado, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano acuoso, dioxano, acetona o dimetilformamida y se añade entonces el ácido tieniloxicarboxílico así como el agente de condensación, ventajosamente ambos también en forma disuelta. La reacción puede llevarse a cabo a temperatura ambiente o, de preferencia, a temperaturas débilmente reducidas. Después de terminada la reacción, se filtra eventualmente para separar la urea precipitada. Al emplear disolventes no miscibles con agua, se concentra la solución para aislar la penicilina producida. En otro caso, se diluye directamente con agua, se ajusta un valor de pH de 2 por adición de ácido mineral y se recoge la penicilina en un disolvente inerte. Son apropiados para ello éteres por ejemplo, éteres dietílico o diisopropílico o ésteres, por ejemplo acetatos de etilo o de butilo. Después de secar con un agente secante, el ácido 6-acilaminopenicilánico puede ser aislado evaporando cuidadosamente el disolvente.

70

Para obtener el producto en forma de una sal acuosoluble, se extrae, por ejemplo, la solución de la penicilina en el disolvente inerte con una solución acuosa de bicarbonato o carbonato. Por secado por congelación de la misma, se obtiene entonces la sal correspondiente.

75

Una forma especialmente ventajosa de aislar la nueva penicilina consiste en convertir el ácido 6-acilaminopenicilánico en la sal de potasio que en muchos casos cristaliza bien. Para ello se procede de modo que la solución de la penicilina en un disolvente inerte, tal como se obtiene después de terminada la reacción, recibe la adición de la solución de una sal de potasio de un ácido adecuado en un disolvente inerte, como acetato de etilo, acetona, éter dietílico o alcoholes. Entran en consi-



1967

30 deración para ello las sales potásicas de ácidos grasos, como el acético, pivalico, butírico, dietilacético, 2-etilhexánico y otros. Las sales potásicas de las penicilinas se separan primero en forma de aceite o directamente en forma cristalizada. Caso de que se separen en forma de aceite, después de decantar el disolvente y triturar con acetona, éster acético o un éter, se pueden llevar a cristalización.

35 Las aminas con grandes restos orgánicos, como la benzhidrilamina o la N,N'-dibencil-etilendiamina, forman con los nuevos ácidos 6-amilamino-penicilánicos sales difícilmente acuosolubles. Precipitan en forma sólida si a soluciones acuosas de sales acuosolubles de penicilina se les añaden soluciones acuosas o alcohólicas de sales amínicas correspondientes.

90 Otra forma de ejecución preferida del procedimiento según el invento consiste en hacer reaccionar el ácido 6-aminopenicilánico o una de sus sales con derivados reactivos de los ácidos alfa-tieniloxi-carboxílicos. Son apropiados, por ejemplo, los cloruros de ácido, los bromuros de ácido, los ésteres activados, por ejemplo, el éster p-nitrofenílico, el tioéster p-nitrofenílico o el éster cianometílico, las azidas de ácido o los anhídridos de ácido simétricos o mixtos. También el complejo que se produce por la acción del cloruro de N,N'-dimetilcloroformimonio sobre un ácido alfa-tieniloxicarboxílico puede emplearse en este sentido. Han dado resultados preferentes los anhídridos mixtos que se derivan de uno de los antes definidos ácidos alfa-tieniloxicarboxílicos de la fórmula general II y un ácido alifático inferior, un ácido graso inferior halogenado o un semiéster del ácido carbónico con un alcohol alifático inferior. Tales anhídridos mixtos se producen, por ejemplo, por la acción de cloruros de ácido correspondientes sobre sales de los ácidos alfa-tieniloxicarboxílicos en disolventes inertes, de preferencia miscibles con agua, p. ej., 100 tetrahidrofurano, dioxano o acetona.

105 Los derivados de ácido reactivos de los ácidos alfa-tieniloxicarboxílicos pueden hacerse reaccionar eventualmente sin aislamiento previo con la solución de una sal del ácido 6-aminopenicilánico. Se trabaja entonces 110 en una gama de pH de 6 - 9 y a temperatura ambiente o, preferiblemente, débilmente reducida. Especialmente favorable ha resultado ser el margen entre -10° y + 10°C. Como diluyente o disolventes entran en consideración todos los disolventes que en sí mismos no tomen parte en la reacción. Así



115

por ejemplo, el ácido 6-aminopenicilánico, en forma de una sal de amina, por ejemplo, de la sal de trietilamina, puede disolverse en cloruro de metileno o cloroformo y a esta solución se le puede añadir a gotas el derivado de ácido reactivo en el mismo o en otro disolvente inerte.

120

También es posible disolver el ácido 6-aminopenicilánico, p. ej., como sal alcalina o amónica en agua. En este caso es ventajoso elegir como disolvente para el derivado reactivo de ácido una sustancia miscible con agua.

125

Según todas las formas de realización del procedimiento de acuerdo con el invento todas las nuevas penicilinas, o sus sales, se obtienen en forma de soluciones desde las cuales pueden aislarse como se ha descrito en lo que antecede.

130

Los ácidos alfa-tieniloxipropiónicos y alfa-tieniloxibutíricos que entran en consideración como materiales de partida poseen un átomo de carbono asimétrico y, por tanto, pueden separarse en dos antipodas ópticas. Estas dos formas ópticamente activas de los ácidos dan, al enlazarse con el ácido 6-aminopenicilánico, dos penicilinas diastereoisómeras que, sobre todo, poseen un ángulo de rotación diferente. Si, en cambio, en la síntesis se parte de los racematos de los ácidos alfa-tieniloxipropiónico o-butírico, las dos formas diastereo-isómeras se producen simultáneamente y se aíslan como mezcla. A este respecto, las dos sustancias no están presentes siempre en la relación 1:1, ya que las diferencias de solubilidad pueden conducir al predominio de una de las formas.

135

140

Los nuevos ácidos 6-acilaminopenicilánicos son productos sólidos, amorfos o cristalizados, que se disuelven difícilmente en agua y fácilmente en los disolventes orgánicos usuales como en éter, acetato de etilo, acetona, alcoholes y otros y que son estables todavía a un valor de pH de 2. Forman sales alcalinas, amónicas o alcalino-térreas que son sólidas y, frecuentemente, cristalinas y que se disuelven en agua más o menos fácilmente. También con aminas se produce formación de sales. Según la clase de la amina, estas sales son de fácil a difícilmente solubles en agua.

145

Los productos del procedimiento poseen una sobresaliente actividad antibacteriana especialmente notable contra gérmenes gram-positivos. A este respecto, en comparación con otras penicilinas obtenidas semi-sinté



JUN. 1947

150 ticamente, estables a los ácidos, conocidas con anterioridad y que han  
 sido introducidas en la terapia, resultan claras diferencias en cuanto  
 a la sensibilidad de diversos gérmenes. Con frecuencia, las sustancias  
 conocidas son notablemente sobrepasadas por los productos del procedi-  
 miento de manera que estos últimos, al combatir infecciones con bacterias  
 correspondientes, poseen ventajas terapéuticas decisivas. En la siguiente  
 155 tabla 1; por ejemplo, se compara la actividad de la sal potásica del ácido  
 6-[alfa-tienil-(3)-oxi-butirilamino]-penicilánico (A) con la penicilina  
 conocida con el nombre oxacillin (B); que contiene el resto de ácido 5-  
 metil-3-fenil-isoxazol-3-carboxílico. Los valores indicados reproducen  
 las concentraciones inhibitoras mínimas de las dos sustancias para al-  
 160 gunas bacterias, tal como se averiguaron en el ensayo de dilución en  
 serie con una siembra de  $5 \times 10^5$  gérmenes por tubo.

Tabla I

Gérmenes	Concentración inhibitora mínima en gamas/ml	
	Sustancia A	Sustancia B
Staph. aur. SG. 511	0,015	0,125
Strept. A 308	0,006	0,025
B Aronson	0,040	0,250
D faecium MD 8b	25,0	100,0
170 D faecalis 8043	31,5	100,0
D durans	15,6	625,0
D glycerinaceus	15,6	250,0
Past. multocida	0,03	1,60
S. tythimurium	125,0	500,0

175 En la Tabla II se comparan con la oxacillina algunos otros productos  
 del procedimiento.

Tabla II

Concentración inhibidora mínima en gama/ml

Gérmenes	a	b	c	d	e	f
180						
Staph.aur. SG 511	0,008	0,008	0,06	0,007	0,015	0,125
Strept. 308; Grupo serol. A	0,003	0,0015	0,012	0,0015	0,003	0,025
Strept. Aronson; Grupo serol. B	0,015	0,015	0,125	0,015	0,015	0,25
Strept. equi; Grupo serol. C	2,5	1,25	6,25	3,1	3,1	10,0
Strept. faecium MD 8b; Grupo serol. D	12,5	12,5	25,0	12,5	25,0	100,0
Strept. faecium MD 96A; Grupo serol. D	6,25	6,25	25,0	6,25	12,5	50,0
Strept. faecalis; Grupo serol. D	12,5	12,5	25,0	25,0	31,5	100,0
Strept. glycerinaceas; Grupo serol. D	15,6	15,6	25,0	15,6	15,6	250,0

a = sal potásica del ácido 6-(3-tieniloxiacetilamino)-penicilánico

b = sal potásica del ácido 6-(5-metil-2-tieniloxiacetilamino)-penicilánico

c = sal potásica del ácido 6-(3-tieniloxi)-propionilamino/penicilánico

d = sal potásica del ácido 6-(2-metil-4-tieniloxiacetilamino)-penicilánico

e = sal potásica del ácido 6-(2,3-dimetil-4-tieniloxiacetil-amino)-penicilánico

f = oxacillin



1907



Diciembre 1967

200

La Tabla III contiene los resultados de un ensayo quimioterapéutico comparativo en el ratón infectado con ácido 6- $\alpha$ -tienil-(3)-oxi-butirilamino- $\gamma$ -penicilánico (A) y la Oxacillin (B).

Tabla III

Gérmenes	DC <sub>95</sub> en mg/Kg en ratón			
	Sustancia A		Sustancia B	
	sc	po	sc	po
205 Strept. A 77 grupo serológico A	1,49	3,15	9,03	39,97
Staph. aur. Giorgio	1,59	4,28	22,5	27,0

210

Los valores indicados permiten reconocer la superior actividad de los productos del procedimiento. Además, éstos poseen una compatibilidad extraordinariamente buena. Como consecuencia, constituyen valiosos agentes terapéuticos apropiados de modo sobresaliente para combatir infecciones bacterianas en el ser humano y en los animales.

Ejemplos

215

Las nuevas penicilinas descritas en los ejemplos fueron caracterizados por el valor Rf del cromatograma en capa delgada. Como capa, se empleó gel de sílice G y como agente de flujo, una mezcla de metanol:isopropanol (70:30). El revelado de las placas se realizó por la acción de vapores de yodo. El grado de pureza de las sustancias obtenidas fué determinado por vía yodométrica. Todas las penicilinas mostraron en el espectro IR la banda a 5,6 $\mu$  característica para el anillo de beta-lactama.

220

Ejemplo 1

225

Una mezcla de 10,8 g de ácido 6-aminopenicilánico, 4,2 g. de bicarbonato sódico, 30 c.c. de agua y 30 c.c. de tetrahydrofurano, se agita durante 30 minutos a una temperatura de 15<sup>o</sup>, pasando a solución el ácido 6-amino penicilánico. Sucesivamente se añaden entonces una solución de 9,3 g de ácido  $\alpha$ -tienil-(3)-oxi-butírico en 30 c.c. de tetrahydrofurano y una solución de 10,3 g de dicitclohexilcarbodiimida en 30 c.c. de tetrahydrofurano y se agita dos horas a temperatura ambiente. A continuación se añaden



- 230 100 c.c. de agua. La dicitclohexilurea cristalizada se filtra con succión, el filtrado se lleva con ácido sulfúrico 5N a un valor de pH de 2 y se extrae con éter. Después de secar sobre sulfato sódico, la solución eté- rica recibe la adición de una solución de 9,3 g de sal potásica del ácido alfa-étilcaproico en 20 c.c. de éter. La sal potásica del ácido 6- $\alpha$ -tienil-(3)-oxi-butirilamino-penicilánico precipita primero en forma oleosa, pero cristaliza al triturar con acetona. Contenido 95-100%; valor Rf 0,75.
- 235 4,22 g de la sal potásica del ácido 6- $\alpha$ -tienil-(3)-oxi-butiril amino-penicilánico se disuelven en 40 c.c. de agua fría. Al añadir una solución de 1,51 g de diclorhidrato de N,N'-dibenciletilendiamina, en 20 c.c. de metanol, precipita en seguida la sal amínica de penicilina difícilmente soluble y puede aislarse por filtración con succión.
- 240 Se añade a la solución de 4,22 g de sal potásica del ácido 6- $\alpha$ -tienil-(3)-oxi-butirilamino-penicilánico en 40 c.c. de agua una solución de 2,2 g de clorhidrato de benzhidrilamina en 20 c.c. de metanol. La sal amínica de la penicilina se separa, primero en forma oleosa, pero cristali- za al triturar.
- 245 Ejemplo 2  
4,32 g de ácido 6-aminopenicilánico se incorporan en una mezcla de 80 c.c. de agua, 8 c.c. de acetona y 8,4 g de bicarbonato sódico. Después de que se ha agitado durante 30 minutos a 5°, se ha disuelto todo. Se aña- de ahora a gotas a 0° una solución de 6,1 g de cloruro de  $\alpha$ -tienil-  
250 (3)-oxi-butirilo (preparado a partir de la sal sódica del ácido y cloruro de oxalilo) en 40 c.c. de acetona seca y se agita durante 15 minutos a 0° y 30 minutos a 5°. A continuación se diluye con agua, se forma una capa su- perior con éter diisopropílico y, por adición de ácido sulfúrico 5N, se  
255 ajusta a un valor de pH de 2. Después de sacudir a fondo, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se añade finalmente una solu- ción de 4,7 g de sal potásica de ácido dietilacético en 80 c.c. de acetona. Cristaliza entonces la sal potásica del ácido 6- $\alpha$ -tienil-(3)-oxi-butirilamino-penicilánico. Contenido 95-100%; valor Rf 0,75.
- 260 Ejemplo 3  
8,9 g de anhídrido del ácido  $\alpha$ -tienil-(3)-oxi-butírico se disuel- ven en 30 c.c. de tetrahidrofurano seco y se añaden a gotas a una solución, enfriada a 0°, de 5,4 g de ácido 6-aminopenicilánico en una mezcla de 30 c.c.



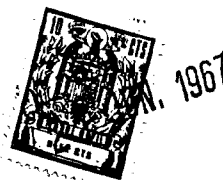
265 de agua y 2,52 g de trietilamina. Se sigue agitando durante 30 minutos a 0°, se diluye con agua y se acidifica con ácido sulfúrico 5N hasta un valor de pH de 2. El ácido 6-[alfa-(tienil-(3)-oxi)-butirilamino]-penicilánico se recoge en éter. Desde esta solución se obtiene la sal potásica de la penicilina en la forma indicada en el ejemplo 2. Contenido 95-100%; valor Rf 0,75.

Ejemplo 4

270 Una suspensión de 2,4 g de cloruro de N,N'-dimetil-cloroformiminio (Coll. Czech. Chem. Comm. 24, 4048 (1953) en 40 c.c. de tetrahidrofurano seco recibe a una temperatura de -10° la adición a gotas de una solución de 3,48 g de ácido alfa-[tienil-(3)-oxi]-butírico en 20 c.c. de tetrahidrofurano seco. La solución de reacción transparente se agita todavía 15 minutos a -10° y se añade luego a gotas a una solución preparada con 4 g de ácido 6-aminopenicilánico, 2,56 c.c. de trietilamina y 25 c.c. de agua. El valor del pH se mantiene al mismo tiempo a 5,5, por adición simultánea a gotas de 2,56 c.c. de trietilamina. A continuación, se sigue agitando todavía durante 30 minutos a 0° y luego se diluye con 100 c.c. de hielo/agua. Después de que, con ácido sulfúrico 5N, se ha ajustado a pH 2, se recoge en éter el ácido 6-[alfa-(tienil-(3)-oxi)-butirilamino]-penicilánico. Desde esta solución se puede aislar la sal potásica como se ha indicado en el ejemplo 2. Contenido 95-100%; valor Rf 0,75.

Ejemplo 5

280 A partir de 3,72 g de ácido alfa-[tienil-(3)-oxi]-butírico, 4,04 g de trietilamina y 30 c.c. de acetona seca, se prepara una solución a la que se añaden a gotas a -10° 2,41 g de cloruro de pivaloilo. Se agita todavía durante 15 minutos y se añade a gotas la solución de reacción a 0° a una solución preparada a partir de 4,32 g de ácido 6-aminopenicilánico, 2,02 g de trietilamina y 30 c.c. de agua. Entonces, se sigue agitando durante 30 minutos a 0° y otros 30 a 10°, se añaden 100 c.c. de hielo/agua y con ácido sulfúrico 5N se ajusta a un valor de pH de 2. Se extrae a continuación dos veces, cada una con 50 c.c. de éter diisopropílico, se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico y se añade una solución de 3,1 g de sal potásica de ácido dietilacético en 50 c.c. de acetona. La sal potásica, que precipita primero en forma oleosa, del ácido 6-[alfa-(tienil-(3)-oxi)-butirilamino]-penicilánico, cristaliza al triturar con éter. Contenido 90-95%.



valor Rf 0,75.

Ejemplo 6

300 Si, en la forma indicada en el ejemplo 5, se hace reaccionar la forma dextrógira del ácido alfa- $\left[ \begin{array}{c} \text{tienil-(3)-oxi} \\ \text{butírico} \end{array} \right]$  ( $\left[ \alpha \right]^D = + 53,4^\circ$ ), se obtiene entonces la sal potásica del correspondiente ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{alfa-} \\ \text{tienil-(3)-oxi} \\ \text{butirilamino} \end{array} \right]$ -penicilánico diastereoisómero con una rotación específica de  $\left[ \alpha \right]^D = + 271^\circ$ . Contenido 95-100%; valor Rf 0,75.

305 Ejemplo 7

Si en la forma indicada en el ejemplo 5 se hace reaccionar el antipoda levógiro del ácido alfa- $\left[ \begin{array}{c} \text{tienil-(3)-oxi} \\ \text{butírico} \end{array} \right]$ , se obtiene el ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{alfa-} \\ \text{tienil-(3)-oxi} \\ \text{butirilamino} \end{array} \right]$ -penicilánico diastereoisómero correspondiente en forma de su sal potásica con la rotación específica de  $\left[ \alpha \right]^D = + 136^\circ$ . Contenido 95-100%; valor Rf 0,75.

310

Ejemplo 8

315 4,0 g del ácido alfa- $\left[ \begin{array}{c} \text{4-metil-tienil-(3)-oxi} \\ \text{butírico} \end{array} \right]$  y 2,02 g de trietilamina se disuelven en 35 c.c. de tetrahidrofurano seco. A esto se añade a gotas en el espacio de 15 minutos a 0° una solución de 2,73 g de éster isobutílico del ácido cloro-fórmico en 10 c.c. de tetrahidrofurano seco. Se agita todavía durante 15 minutos a igual temperatura y se añade a gotas esta solución de reacción, también entonces a 0°, a una solución preparada con 4,32 g de ácido 6-aminopenicilánico, 2,02 g de trietilamina y 25 c.c. de agua. A continuación se agita todavía durante 320 1 hora y se deja que la temperatura suba a 10°. Después de que se ha diluido con hielo/agua y se ha formado una capa superior con éter diisopropílico, el valor del pH se ajusta a 2 con ácido sulfúrico 5N y se agita, enérgicamente. La fase orgánica es separada entonces, secada sobre sulfato sódico y adicionada con una solución de 2,88 g de sal potásica de 325 ácido dietilacético en 50 c.c. de acetona. La sal potásica cristalizada del ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{alfa-} \\ \text{4-metil-tienil-(3)-oxi} \\ \text{butirilamino} \end{array} \right]$ -penicilánico, se obtiene por filtración con succión. Contenido 95-100%; valor Rf 0,71.

325

De manera análoga se obtiene a partir del ácido alfa- $\left[ \begin{array}{c} \text{5-metil-tienil-(3)-oxi} \\ \text{butírico} \end{array} \right]$  la sal potásica del ácido 6- $\left[ \begin{array}{c} \text{alfa-} \\ \text{5-metil-tienil-(3)-oxi} \\ \text{butirilamino} \end{array} \right]$ -penicilánico. Contenido 95-100%; valor Rf 0,75.

330



1967

A partir del ácido alfa- $\sqrt{5}$ -metil-tienil-(2)-oxi $\sqrt{7}$ -butírico, la sal potásica del ácido 6- $\sqrt{\text{alfa} \langle 5\text{-metil-tienil-(2)-oxi} \rangle}$ -butirilamino $\sqrt{7}$ -penicilánico. Contenido 90%; valor Rf 0,68 y

335

A partir del ácido alfa- $\sqrt{2,3}$ -dimetil-tienil-(4)-oxi $\sqrt{7}$ -butírico se obtiene la sal potásica del ácido 6- $\sqrt{\text{alfa} \langle 2,3\text{-dimetil-tienil-(4)-oxi} \rangle}$ -butirilamino $\sqrt{7}$ -penicilánico. Contenido 95%; valor Rf 0,71.

Ejemplo 9:

340

a) 1,58 g de ácido tienil-(3)-oxiacético se disuelven en una mezcla de 15 c.c. de tetrahidrofurano seco y 1,5 c.c. de trietilamina. A este se añade a gotas en el espacio de 15 minutos a 0° una solución de 1,37 g de éster isobutílico del ácido cloro-fórmico en 5 c.c. de tetrahidrofurano seco. Se sigue agitando la mezcla de reacción a la misma temperatura otros 10-15 minutos y se añade entonces a gotas, manteniendo una temperatura de 0°,

345

a una solución de 2,16 g de ácido 6-aminopenicilánico en una mezcla de 15 c.c. de agua y 1,5 c.c. de trietilamina. Se sigue agitando a continuación durante 15 minutos a igual temperatura y otros 30 minutos a 10°. Entonces se añaden 30 c.c. de hielo/agua y se extrae la mezcla con éter.

350

La fase acuosa se recubre con 50 c.c. de acetato de etilo y, con ácido sulfúrico 5N, es llevada a un pH de 2. Después de separar las dos capas, la fase acuosa es extraída otra vez con 50 c.c. de acetato de etilo y luego las soluciones en acetato de etilo reunidas se secan sobre sulfato sódico. La solución así obtenida contiene el ácido 6- $\sqrt{\text{tienil-(3)-oxi-acetil amino} \sqrt{7}}$ -penicilánico. Al concentrar por evaporación en el vacío a temperatura ambiente, queda este ácido como producto sólido.

355

Para obtener la sal potásica, la solución antes obtenida de la penicilina en acetato de etilo recibe la adición de una solución de 1,85 g de sal potásica de ácido dietilacético en 30 c.c. de acetona. La sal potásica de la penicilina se separa inmediatamente por cristalización y, después de un período de reposo de media hora, puede separarse por filtración con succión y lavarse con acetona /éter. Se obtiene 2,5 g de un polvo cristalizado blanco. Contenido, 90-95%; valor Rf 0,75.

360

b) 7,88 g de la sal potásica del ácido 6- $\sqrt{\text{tienil-(3)-oxi} \sqrt{7}}$ -acetilamino-penicilánico se disuelven en 40 c.c. de agua y reciben la adición de una solución de 4,4 g de clorhidrato de benzhidrilamina en 30 c.c. de metanol

365



