



- 90

358992

## memoria descriptiva

CLASE DE REGISTRO CERTIFICADO DE ADICION

NOMBRE Y NACIONALIDAD DEL SOLICITANTE KONINKLIJKE NEDERLANDSCHE GIST- EN SPIRITUSFABRIEK N. V.  
- sociedad holandesa -

RESIDENCIA Y DOMICILIO Delft (Holanda)

OBJETO " MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL NUMERO 340.634 ", por: " PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 6-AMINOPENICILANICO "

---

PRIORIDAD: Solicitud patente holandesa N° 67.13809 del día 11 de Octubre de 1967.

---

INVENTOR: D. Helmut Wilhelm Otto Weissenburger; de nacionalidad alemana.

---



-90

1           Se ha encontrado que pueden obtenerse rendimien-  
tos considerablemente más altos, ascendiendo a 90% o más,  
ejecutando ambos pasos de la reacción arriba mencionada a  
5           temperaturas mucho más bajas, es decir no más altas que  
-20°C y preferentemente a -40° a -60°C.

El tiempo de reacción es también importante para  
obtener rendimientos óptimos como puede verse del siguiente  
ejemplo y en las tablas.

Ejemplo

10           30 g de la sal cruda de potasio de penicilina G  
(1565 U.I./mg) se suspenden en 125 ml de diclorometano en un  
matraz de fondo redondo con tres cuellos. 8 ml de dimetil  
dicloro silano y 21 ml de N,N-dimetilanilina se añadieron  
15           mientras se agitaba vigorosamente, durante cuya adición la  
temperatura asciende aproximadamente a + 30°C. La mezcla  
se mantiene a + 25°C durante media hora. La misma después  
se enfría hasta alrededor de -52°C, después de lo cual se  
añaden 18 g de pentacloruro de fósforo (PCl<sub>5</sub>). La tempera-  
tura de nuevo sube ligeramente. La mezcla se mantiene a  
20           -40°C durante dos horas y después se enfría a una temperatu-  
ra de 20° por debajo de aquella a la que se propone reali-  
zar la reacción con el alcohol. 4 ml de dimetilanilina y  
125 ml de n.butanol se añaden después durante un minuto.

25           Cuando se ha elegido -60°C como la temperatura de  
reacción, es necesario prerefrigerar el butanol a -50°C.  
A -10° y -20°C la reacción con butanol prosigue muy rápida-  
mente. Por lo tanto, es necesario asegurarse que la tempe-  
ratura no suba por encima de estos valores debido a la adie-  
ción de los reactivos. Dependiendo de la temperatura de  
30



-90

1

reacción se separan de la mezcla de reacción muestras de 50 ml a diferentes tiempos; éstas se mezclan con 20 ml de agua mientras se agita. Estas mezclas se ajustan a pH 4.0 por adición de 8,5 ml de amoníaco 6 N seguida de adición de bicarbonato amónico.

5

El ácido 6-aminopenicilánico es recogido por filtración de succión y lavado con una mezcla de acetona y agua (1:1) y con acetona. Los resultados de la reacción con butanol a diferentes temperaturas se muestran en la tabla I.

10

Sigue la Tabla I -----

15

20

25

30

30 25 20 15 10 5 1

T A B L A - I -

Rendimientos según tiempos de reacción. (en minutos).

temperaturas de reacción	2	3½	5	7½	10	15	20	30	45	60	90
-10º C	73,8	80,0	81,7 ± 0,4	79,8 ± 0,45	78,8 ± 0,45	75,7	71,5	—	—	—	—
-20º C	—	—	83,0	—	85,1	86,5 ± 0,3	85,0 ± 0,2	83,4 ± 0,3	81,7	80,2	—
-30º C	—	—	—	—	—	86,3	—	88,4	88,2	87,6	85,9
-40º C	—	—	—	—	—	—	—	87,7 ± 0,4	—	90,5 ± 0,3	90,6 ± 0,2
-50º C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	81,6	88,0
-60º C.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

9 OCT 1953



30 25 20 15 10 5 1

continuación de la TABLA I  
Rendimientos según tiempos de reacción (en minutos)

Temperaturas de reacción	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
-10° C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
-20° C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
-30° C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
-40° C	89,8 ± 0,3	89,6 ± 0,2	—	—	—	—	—	—	—	—
-50° C	90,6	90,3	98,9	—	—	—	—	—	—	—
-60° C	—	—	81,0	83,9	86,9	89,3 ± 0,3	89,9 ± 0,2	90,5	91,2	90,9

17 900



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

T a b l a I.

Estas cifras muestran que sólo un ligero aumento del rendimiento óptimo puede obtenerse por debajo de  $-40^{\circ}\text{C}$  a costa de una considerable prolongación del tiempo de reacción. El rendimiento a  $-30^{\circ}\text{C}$  es aproximadamente 2% más bajo que el obtenido a  $-40^{\circ}\text{C}$ , y se rebaja por otro 2% a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

El rendimiento es disminuido ulteriormente por alrededor de 5% a  $-10^{\circ}\text{C}$ . A  $0^{\circ}\text{C}$  el rendimiento mejor obtenible es rebajado por otro 7%. Además, a temperaturas entre  $0^{\circ}\text{C}$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  hay un descenso muy marcado en el rendimiento, si se emplea un tiempo ligeramente más breve o más prolongado que el tiempo óptimo de reacción. Esto se muestra muy claramente en el diagrama 1, en que han sido indicados los datos de la tabla I. Además, el tiempo para obtener el rendimiento óptimo a estas temperaturas es demasiado breve para fines prácticos.

La influencia de la temperatura sobre la reacción del sililéster con  $\text{PCl}_5$  es menos importante. El rendimiento a  $-10^{\circ}$  es sólo alrededor de 2% menor que a  $-40^{\circ}\text{C}$ , como se muestra en la tabla más abajo II. En los experimentos mostrados en esta tabla las temperaturas de reacción en la fase de  $\text{PCl}_5$  son  $-10^{\circ}\text{C}$  y  $-40^{\circ}\text{C}$ . Los valores de tiempos óptimos de reacción son 20 minutos y 2 horas respectivamente. La reacción con butanol se ejecuta a  $-40^{\circ}\text{C}$  en ambos casos.

T a b l a II

% de rendimiento después de reacción con butanol a  $-40^{\circ}\text{C}$ ; tiempo de reacción en minutos.



1

5

Temperatura de reacción de la fase de PCl <sub>5</sub>	30	60	90	120	150
-10 <sup>o</sup> C	86,2	88,6	88,6	87,9	87,6
-40 <sup>o</sup> C	87,7	90,5	90,6	89,8	89,6

10

15

20

En la solicitud de patente holandesa 65.13095 relativa a la preparación de ácido 7-aminocefalosporánico del dobenzhdridiléster de N-ftaloilcefalosporina C también se mencionan bajas temperaturas para la reacción análoga con pentacloruro de fósforo y metanol, es decir -10<sup>o</sup>C y desde -40<sup>o</sup> a +20<sup>o</sup>C (véanse reivindicaciones 7 y 8 de la solicitud). Como se muestra por las cifras dadas arriba, es importante en la preparación de ácido 6-aminopenicilánico el ejecutar la conversión de imido cloruro a iminoéster a temperaturas considerablemente más bajas (por debajo de -20<sup>o</sup>C) y que la reacción con un alcohol a las temperaturas dadas en la solicitud holandesa 65.13095 conduce a rendimientos mucho más bajos en un breve tiempo.

25

-----

N O T A . -

=====

La presente patente de adición, comprende las

30

- 9 OCT 1968



- 8.-

1

siguientes reivindicaciones:

5

1.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 340.634 por: "Procedimiento para la preparación de ácido 6-aminopenicilánico", caracterizadas porque la reacción del sililéster de penicilina se efectúa con una sustancia capaz de formar un enlace imino, por ejemplo, un haluro ácido o pentahaluro de fósforo y porque la reacción del imido haluro con un alcohol se ejecuta a temperaturas no más altas que  $-20^{\circ}\text{C}$ .

10

2.- Mejoras según la reivindicación 1, caracterizadas porque la reacción con el alcohol se ejecuta a temperaturas de  $-40^{\circ}\text{C}$  a  $-60^{\circ}\text{C}$ .

15

3.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 340.634 por, "Procedimiento para la preparación de ácido 6-aminopenicilánico.

20

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, la cual consta de ocho hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 9 OCT. 1968

CARLOS ROEB

P. F.

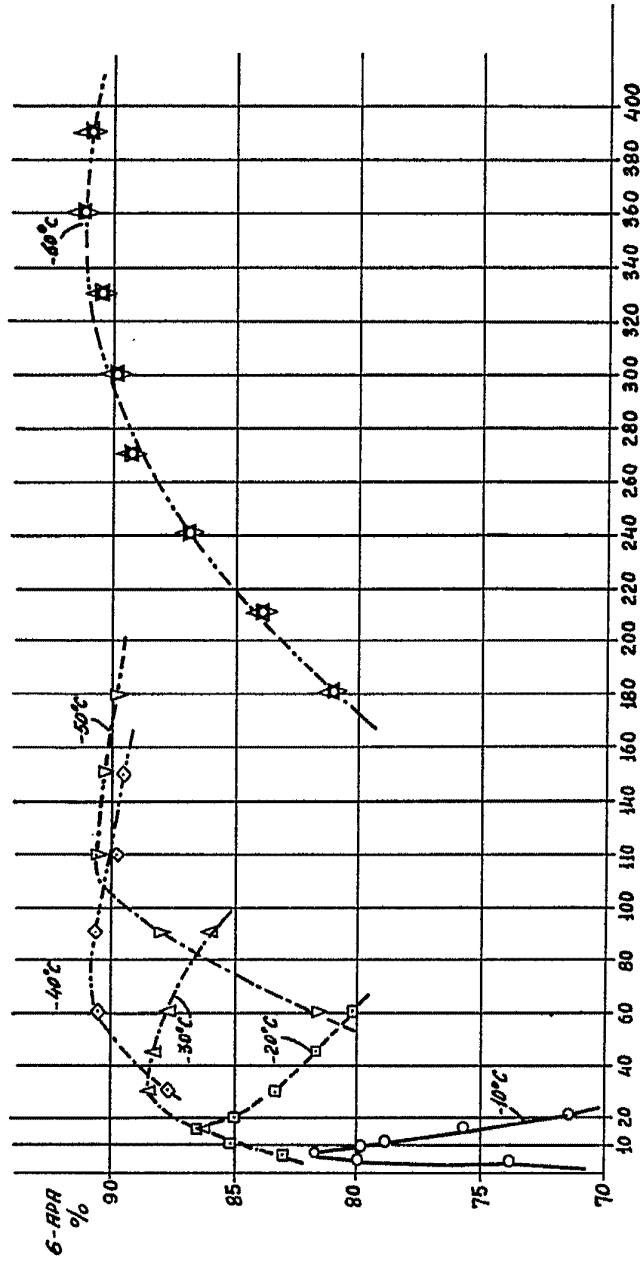
25

30

3.7.7.92



DIAGRAMA 1.



REPUBLIKA SLOVENIJA  
FIZIKALNO KEMIJSKI  
INŠTITUT

*[Handwritten signature]*

DIAGRAMA 1.

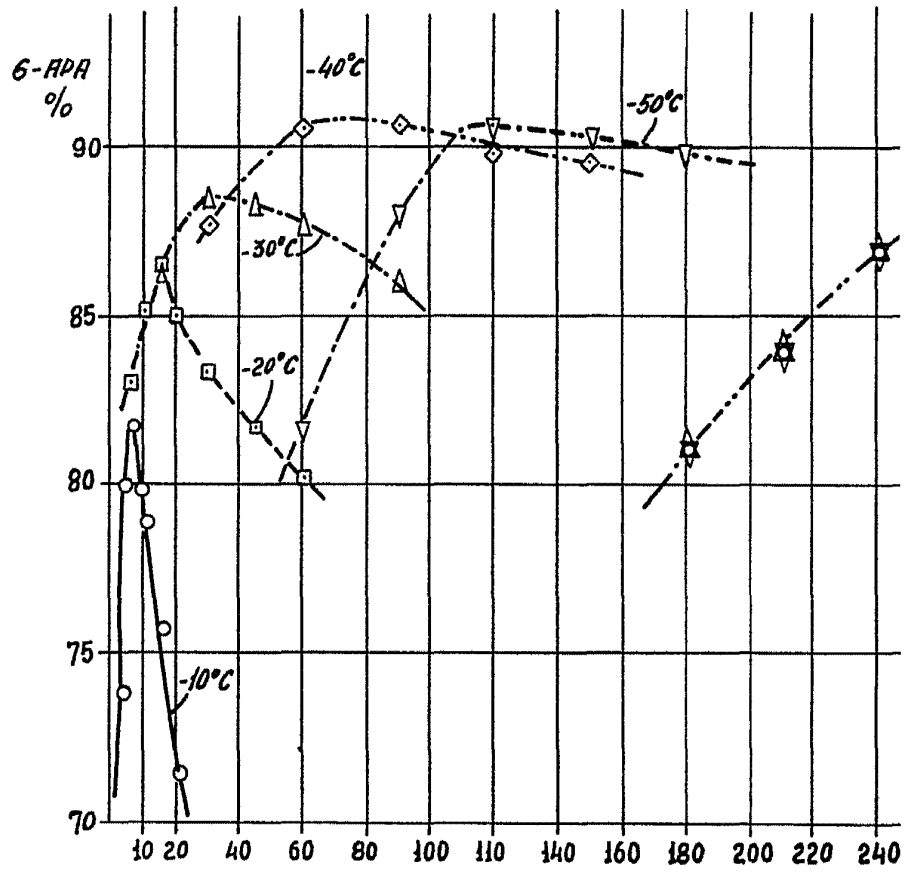
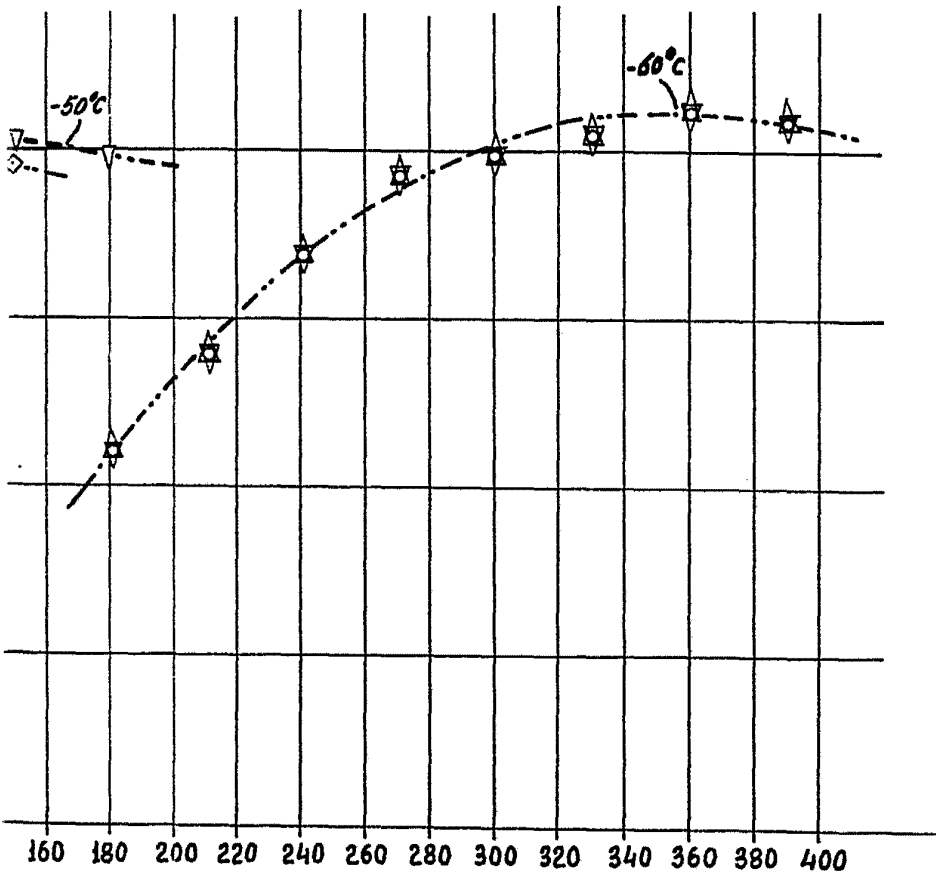




DIAGRAMA 1.



СЕРИЯ СОВЕТСКИХ  
ПОЧТОВЫХ МАРШЕВ  
1968  
ПОЧТА СССР  
*Handwritten signature*