



PATENTE DE INVENCION

Case Wo. 8/1+2/E.-

330997

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos 3-acil-2-oxo-acetidino/3,2-d/tiazolidínicos 4,4-disustituídos".

=.=.=.=.=

Solicitante: Prof. Dr. ROBERT BURNS WOODWARD, de nacionalidad norteamericana, residente en 12 Oxford Street, CAMBRIDGE, MASSACHUSETTS, EE. UU. de A.

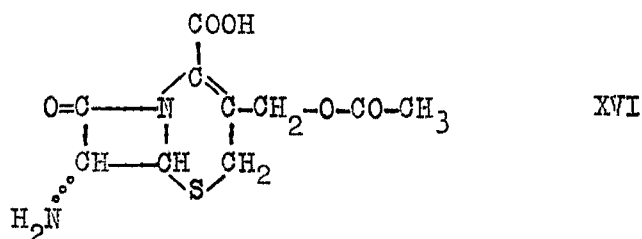
=.=.=.=.=

El objeto de la presente invención es un procedimiento metódico para la preparación de compuestos acetidínicos que son especialmente adecuados para la preparación de valiosos productos intermedios y se em
5. pleó especialmente en la primera preparación sintética



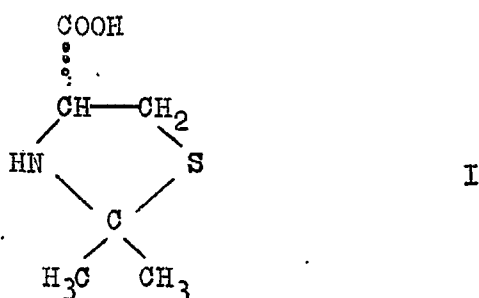
del ácido 7-amino-cefaloesporaico y sus derivados y que resulta muy indicado para esta síntesis singular.

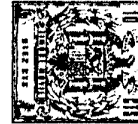
Al ácido 7-amino-cefaloesporaico le corresponde la siguiente fórmula XVI:



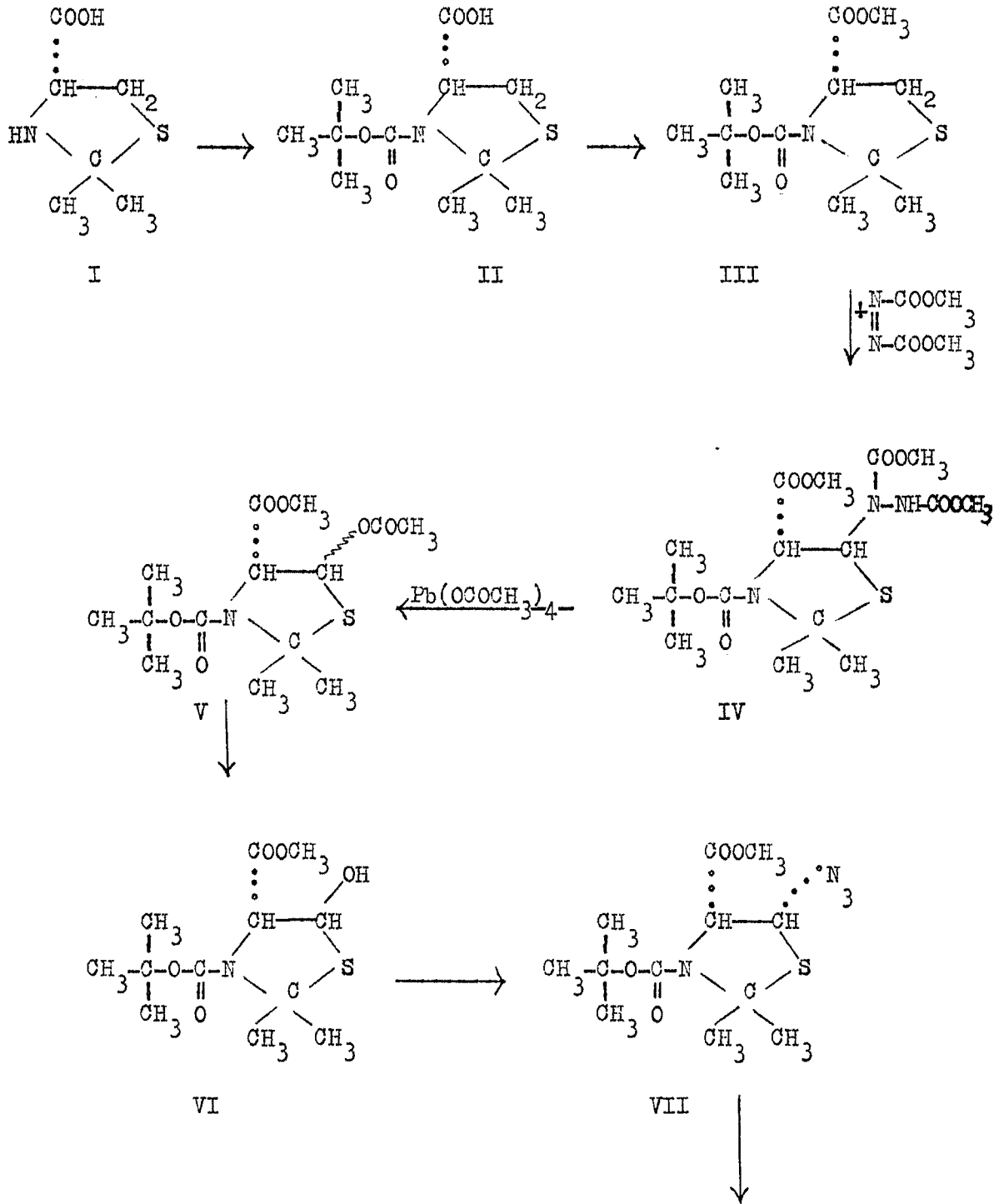
5. Derivados son en primer lugar los compuestos N-acílicos, en los cuales los restos acílicos son especialmente aquéllos de derivados N-acílicos activos del ácido 7-amino-cefaloesporaico, tales como el resto tienilacetilo, por ejemplo, el resto 2-tienilacetilo, cianacetilo, clo-roetilcarbamilo o fenilacetilo, o los restos acílicos fácilmente dissociables, tales como el resto de un semi-éster del ácido carbónico, por ejemplo, el resto terc-butiloxicarbonilo.
- 10.

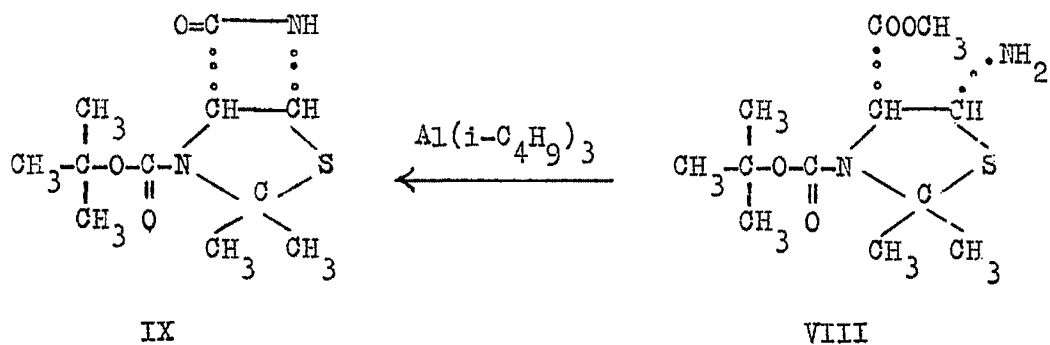
15. La síntesis de este compuesto importante para la preparación de valiosos medicamentos, y de sus derivados, se basa en la idea de partir de un ácido tiazoli_{di}n-4-carboxílico 3,5-insustituído, 2,2,-disustituído, por ejemplo, de un compuesto de fórmula I



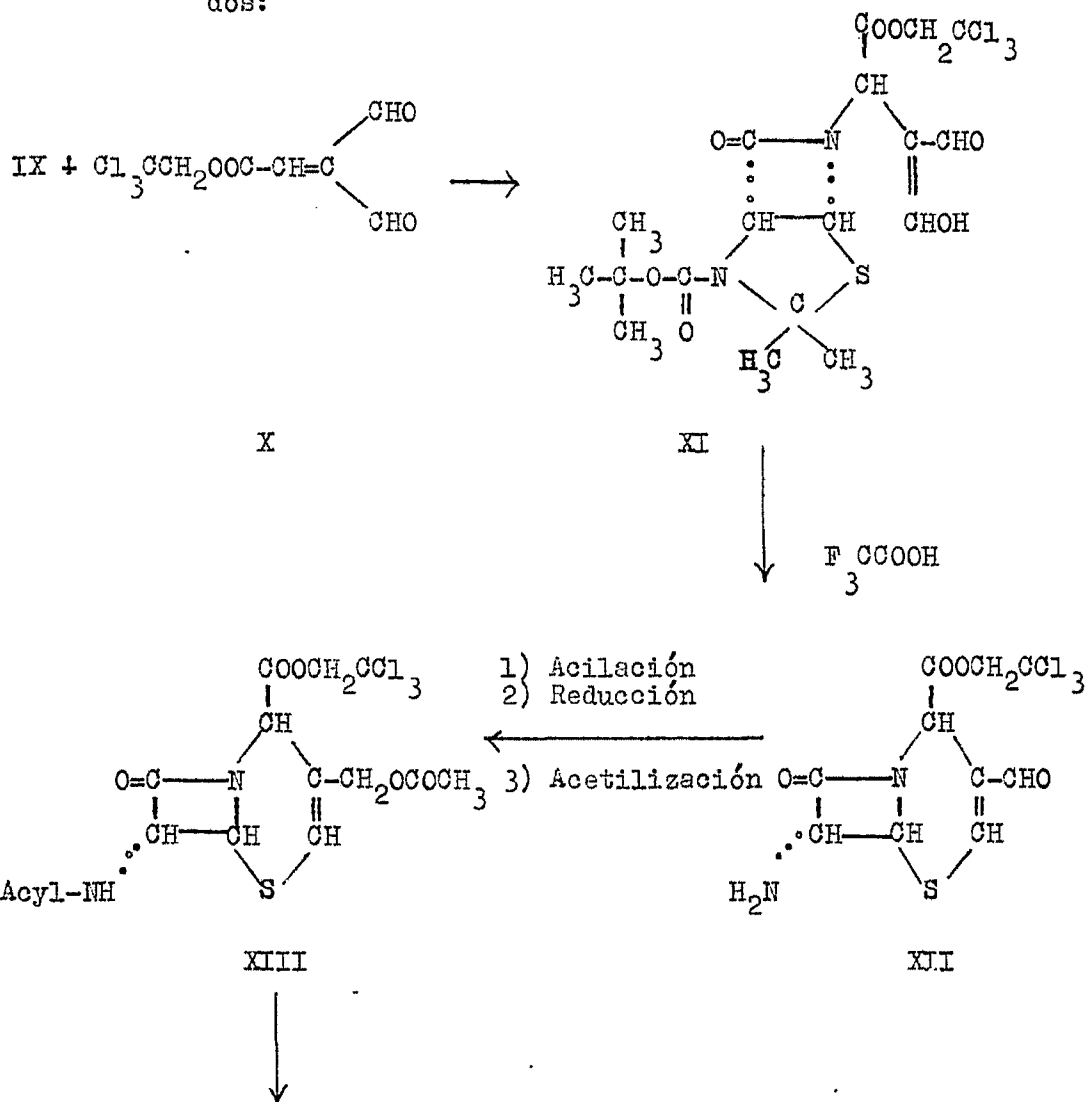


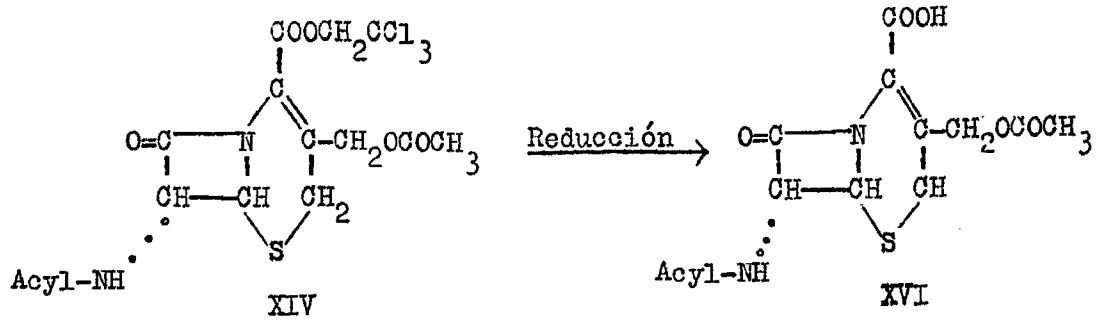
y realizar la nueva síntesis, por ejemplo, según el siguiente esquema de fórmulas:



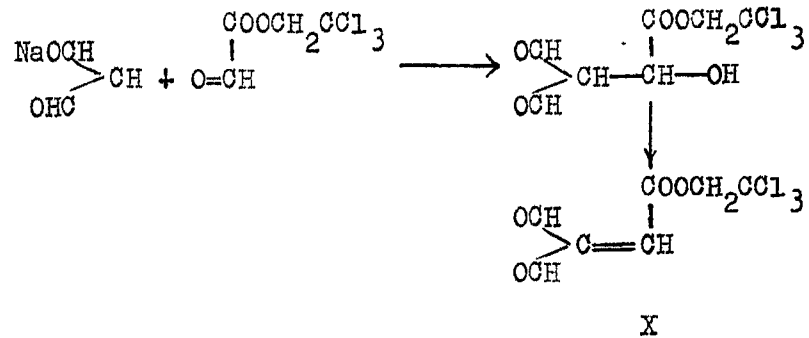


El compuesto IX se transforma como sigue en el ácido 7-amino-cefaloesporáico deseado y sus derivados:





El compuesto de fórmula X empleado como producto intermedio se obtiene como sigue:



- Los compuestos acetidínicos arriba mencionados, valiosos como productos intermedios, tal como el compuesto de fórmula IX, se obtienen en forma sorprendente tratando un ácido 3-acil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxílico 2,2-disustituído, o un éster del mismo, tal como por ejemplo un compuesto de fórmula VIII, con un medio adecuado para la formación de β -lactama y, si se desea,
5. en un compuesto obtenido se disocia un sustituyente o se transforma en otro sustituyente.
- 10.

Según se emplee un ácido β -aminocarboxílico libre o esterificado como producto de partida se efec-



tuará la reacción de arriba en forma diferente. Así se obtienen mediante tratamiento del ácido β -aminocarboxílico libre, por ejemplo, con medios disociadores de agua, tales como carbodiimidas, por ejemplo la dicitclohexilcarbodiimida, los deseados compuestos acetidino 3,2-d7tiazolidin-2-on.

- Los ésteres con alcoholes de los ácidos β -aminocarboxílicos, empleados como productos de partida, especialmente los ésteres alifáticos o aralifáticos, tales como los ésteres de alquilo inferior, o los ésteres de alquilo inferior sustituido, por ejemplo, conteniendo halógeno, o los ésteres de fenil-alquilo inferior, así como los ésteres aromáticos, por ejemplo, el éster fenílico, se pueden transformar en los deseados compuestos de acetidino 3,2-d7tiazolidin-2-on mediante tratamiento con compuestos orgánicos de metal, especialmente los haluros orgánicos impedidos de magnesio, tales como los cloruros o bromuros, por ejemplo, los haluros de terc-butyl-magnesio o haluros de mesityl-magnesio, tales como los cloruros o bromuros. Han demostrado los compuestos de aluminio orgánicos ser especialmente adecuados para la formación del anillo acetidínico. Trátase aquí en primer lugar de los compuestos de aluminio que contienen 1-3 restos orgánicos de carácter alifático o cicloalifático, aromático o aralifático, especialmente restos de alquilo inferior, por ejemplo, restos de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo ó n-hexilo, así como los restos de cicloalquilo, tales como los restos de ciclohexilo, o los radicales hidroxilo eterados alifática o cicloali-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- fáticamente, tales como los restos de alcoxi inferior, por ejemplo los restos de isopropiloxi, n-butiloxi o isobutiloxi. Compuestos de aluminio de esta clase son, por ejemplo, el aluminio tri-alquilo inferior, tal como
5. el aluminio trimetílico o el aluminio triisobutílico, los hidruros o haluros de aluminio di-alquilo inferior, tal como el hidruro de aluminio diisobutílico, el cloruro de aluminio dimetílico, el hidruro de aluminio dietílico, el cloruro de aluminio diisobutílico o el cloruro de aluminio dietílico, o el aluminio tricicloalquí-
10. lico, tal como el aluminio triciclohexílico, o los hidruros o haluros de aluminio dicicloalquílico, tal como el cloruro de aluminio diciclohexílico. (empleándose los compuestos de haluro-aluminio ventajosamente en presencia de una base), así como el aluminio-tri-alcoxi inferior, tal como el isopropilato de aluminio.
- 15.

La formación de lactama según el procedimiento de la presente invención se efectúa preferentemente en presencia de un diluyente, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente o bajo calentamiento, si es necesario

20. en una atmósfera de gas inerte y/o en un recipiente cerrado. Los disolventes que se pueden emplear especialmente en presencia de los compuestos orgánicos de aluminio preferentes son los hidrocarburos alifáticos o

25. aromáticos, tales como pentano, hexano, benceno, tolueno o xileno, o los compuestos de éter o tioéter adecuados, tales como tetrahidrofurano, éter etilenoglicol-dimetílico, éter dietilenoglicol-dimetílico, dioxano o tetrahidrotiofeno.

30. En los compuestos obtenidos se pueden disociar

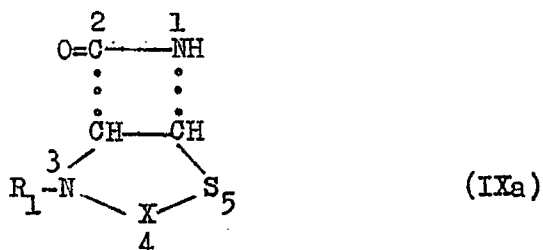


los sustituyentes según procedimientos en sí conocidos y/o ser transformados en otros. Así se puede, por ejemplo, disociar el éster terc-butílico bajo condiciones ácidas, y en los compuestos obtenidos con un radical

5. amino libre, éste se puede sustituir, por ejemplo, mediante tratamiento con medios de acilación adecuados.

Los compuestos obtenidos según la presente invención son los compuestos 3-R₁-2-oxo-acetidino, 3,2-d

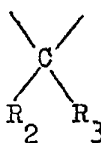
10. tiazolidínicos 4,4-disustituídos; en especial se obtienen los compuestos de fórmula IXa



en la cual R₁ significa un átomo de hidrógeno o, en primer lugar un radical acilo y X el átomo de carbono disustituído del anillo tiazolidínico.

15. Los restos acílicos son en primer lugar aquellos que se presentan en los derivados N-acílicos farmacológicamente activos del ácido 7-aminocefaloesporaico, tal como el resto tienilacetílico, por ejemplo, el resto 2-tienilacetílico, el resto cloroetilcarbamílico o el resto fenilacetílico, ó los restos fácilmente disociables, tal como el resto de un semi-éster del ácido carbónico, por ejemplo, el resto terc-butiloxicarbonilo.
- 20.

El resto -X- significa especialmente el radical de fórmula



- en la cual R_2 y R_3 significan restos de hidrocarburo, especialmente restos de hidrocarburo alifático, tales como radicales de alquilo inferior, por ejemplo, radicales de etilo, n-propilo, isopropilo o preferentemente metilo, así como radicales aromáticos, especialmente fenilo, o restos de hidrocarburo aralifático, especialmente fenilo, o restos de hidrocarburo aralifático, especialmente radicales de fenilalquilo, por ejemplo, radicales de bencilo o feniletilo, así como los
5. radicales carboxilo funcionalmente modificados, especialmente esterificados, tales como radicales carboalcoxi inferior, por ejemplo, los radicales carbometoxi o carboetoxi o, si se toman juntos, un resto hidrocarburo bivalente, especialmente un resto hidrocarburo
10. alifático bivalente, tal como un radical alquileno inferior, por ejemplo, el radical 1,4-butileno o 1,5-pentileno, así como un radical ftaloilo, o un radical oxo o tiono. Los restos hidrocarburo arriba mencionados están sin sustituir o pueden estar sustituidos por
15. ejemplo por alquilo inferior, tales como radicales metilo o etilo, alcoxi inferior, tal como radicales metoxi o etoxi, halógeno, tal como átomos de fluor, cloro o bromo, radicales halógenoalquilo, tales como radicales trifluormetílicos u otros radicales adecuados.
- 20.
25. El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales se emplean como materiales de partida los compuestos que se obtienen



como productos intermedios y las restantes etapas del procedimiento se efectúan con estos, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además se pueden emplear materiales de partida en forma de derivados, por ejemplo, de sales, o formarse durante el transcurso de la reacción.

5. Preferentemente se emplean aquellos materiales de partida y se seleccionan las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

10. Los productos de partida empleados en el procedimiento de arriba se pueden obtener, por ejemplo, según el procedimiento descrito más abajo. Son estos especialmente los ésteres del ácido 3-acil-5 *α*-amino-tiazolidin-4-carboxílico 2,2-disustituído empleados como materiales de partida, tales como el éster alquilo inferior, por ejemplo, el éster metílico, etílico, n-propílico, isopropílico o terc-butílico, o el éster de alquilo inferior sustituido, tal como el éster fenilalquilo inferior, por ejemplo el éster bencil- o difenilmetílico, o el éster halógeno-alquilo inferior, por ejemplo, el éster 2,2,2-tricloroetílico, así como el éster fenílico, por ejemplo, fenílico o nitrofenílico.

15. Los compuestos obtenidos según la invención se pueden transformar, como se muestra en el esquema de fórmulas, en el ácido 7-amino-cefaloesporaico y sus derivados; la transformación se puede efectuar, por ejemplo; según el procedimiento descrito en la solicitud nº . (Case Wo 11/Wo 12/1+2/E).

20.

25.

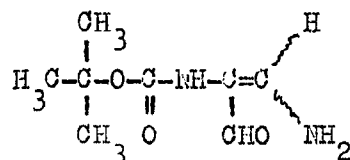
30.



- La presente invención comprende asimismo el procedimiento para la preparación de 2-acetidinonas arbitrarias mediante el tratamiento de ácido β -aminocarboxílicos o en primer lugar de ésteres, tales como
5. los ésteres de alquilo inferior de los mismos, con compuestos orgánicos de aluminio, especialmente con los compuestos orgánicos de aluminio arriba mencionados. Este procedimiento se puede aplicar especialmente a los
 10. ésteres del ácido β -aminocarboxílico que en cualquier posición de la parte de la molécula que no forma el anillo 2-acetidínico, por ejemplo, en una de las posiciones que están adyacentes a los átomos α y/o β -carbono del éster del ácido β -aminocarboxílico, contienen un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de oxígeno o un
 15. átomo de azufre. Estos son en primer lugar los ésteres del ácido β -aminocarboxílico, por ejemplo, el éster de alquilo inferior, tal como metilo o etilo, o el éster de alquilo inferior sustituido, tal como el éster fenil-alquilo inferior o el éster de alquilo inferior
 20. halogenado de tales ácidos que en la posición adyacente al átomo β -carbono del resto de la molécula contienen un radical hidroxilo eterado o mercapto; tales productos de partida son por ejemplo, los ésteres de α -amino- β -carboxi-tioéter cíclicos saturados, tal
 25. como el éster del ácido cis-3-acil-5-amino-tiazolidin-4-carboxílico 2,2-disustituido, tales como los aralifáticos, tal como el éster fenil-alquilo inferior o alifáticos, por ejemplo, éster de alquilo inferior o el éster de alquilo inferior sustituido, especialmente
 30. los compuestos de fórmula

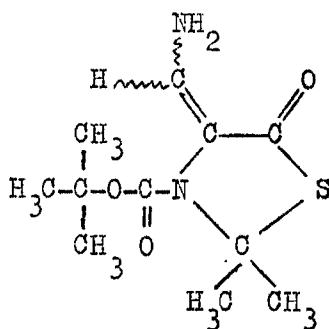


tación cristalina que se filtra, se lava con hexano y se recrystaliza en ciclohexano; el producto así obtenido en pequeña cantidad representa el N-(β-aminoc-α-formil-etenil)-carbaminato terc.butilico de fórmula

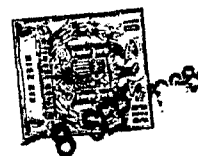


5. que después de una ulterior cristalización en benceno funde a 145,5-147°.

El filtrado se evapora y se cromatografía en una mezcla 142,5:7,5 de benceno y acetato etílico en 320 g de gel de sílice, tomándose cada vez fracciones de 150 ml. Con las mezclas 127:23 hasta 125:25 de benceno y acetato etílico (450 ml) se obtiene un isómero de la 2,2-dimetil-3-terc.butiloxycarbonil-4-amino-metilen-tiazolidin-5-ona de fórmula

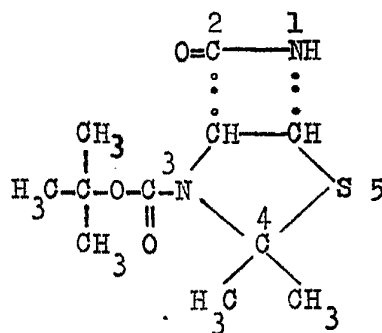


15. que funde a 105°, con 300 ml de mezclas 124:26 hasta 123:27 de benceno y acetato etílico se eluye la mezcla de los dos isómeros y con mezclas 122:28 hasta 121:29



(300 ml) de los mismos disolventes el otro isómero; éste último funde, después de recristalizar en hexano a 109,5-110°; en otra modificación funde el producto a 89,5-90°.

5. Mediante elución con 750 ml de mezclas 120:30 hasta 116:34 de benceno y acetato etílico se obtiene como producto principal el 3-terc.-butiloxicarbencil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on de fórmula



10. Después de recristalizar en hexano funde el producto a 120,5° $[\alpha]_D^{20} = -274^{\circ}$ (c=0,522 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (el cloruro metilénico) en 2,95 μ , 5,62 μ , 5,90 μ , 7,25 μ , 7,35 μ , 7,75 μ , 8,65 μ , 9,36 μ , 10,60 μ , 11,65 μ y 12,30 μ . Ha mantenido la configuración del éster del ácido L-2,2-dimetil-3-terc. butiloxi-carbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxílico.
- 15.

- Del cromatograma se puede obtener mediante elución con mezclas 115:35 hasta 100:50 de benceno y acetato etílico (600 ml) material de partida sin reaccionar; una cantidad ulterior del compuesto lactámico deseado se puede obtener mediante nueva cromatografía de la lejía madre de la cristalización y de las fracciones secundarias en gel de sílice.
- 20.



Ejemplo 2

- A 0,059 g de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxi-carbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 2 ml de tolueno absoluto se agregan bajo una atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente 0,4 ml de una solución al 20 % de hidruro de aluminio diisobutílico en tolueno; la mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 35° y se tinte amarillo. Después de 20 minutos se agrega hielo y se agita, después se diluye con ciclohexano y los residuos de aluminio se separan por centrifugación, se agita dos veces con ciclohexano y se separa cada vez por centrifugación. Las soluciones orgánicas decantadas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se cromatografía en 8 g de gel de sílice; se eluye con tres fracciones de 25 ml de una mezcla 22:3 de benceno y acetato etílico un producto que nuevamente se cromatografía en gel de sílice (5 g). Mediante elución con una mezcla 23,25:1,75 de benceno y acetato etílico se obtiene el 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on deseado que en el espectro infrarrojo muestra una fuerte banda en 5,64 μ .

Ejemplo 3

- Una mezcla de 0,145 g de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 4 ml de tolueno absoluto y 2 ml de una solución 0,975-m de isopropilato de aluminio en tolueno absoluto (obtenido de isopropilato de aluminio recién destilado) se calienta durante 15 minutos a 100°. Después de calentar ulteriormente a 115° (15 minutos) se



- puede apreciar en el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) la presencia de una fuerte banda de β -lactama en $5,63 \mu$ y una banda éster solo débil en $5,73 \mu$. El 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on deseado se puede obtener según el procedimiento descrito en los ejemplos anteriores.

Ejemplo 4

- Una mezcla de 1,162 g de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico y 1,4 ml de amina etil-diisopropílica en 75 ml de tolueno absoluto se enfría agitando en el baño de hielo, se desgasifica con nitrógeno y después se mezcla con 5,76 ml de una solución de tolueno que contiene 8 mMol de cloruro de aluminio dietílico. Después de agitar durante 32 horas a 7° se diluye la mezcla de reacción con cloroformo y se agita durante 10 minutos con hielo y una solución saturada de bicarbonato sódico y se filtra. La fase acuosa se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos orgánicos reunidos se filtran a través de un filtro auxiliar, éste último se lava con cloroformo y las soluciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se cromatografía en 115 g de gel de sílice; la columna se prepara con una mezcla de 95:5 de benceno y acetato etílico y cada vez se sacan fracciones de 100 ml. Con 200 ml de mezcla 87,5/^{12,5} hasta 87:13 de benceno y acetato etílico se eluye una pequeña cantidad de un isómero del 2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-4-aminometilen-tiazolidin-5-on, p.f. 105° ; bandas de absorción infrarrojo (en clo-



- ruro metilénico) en 2,85 μ , 3,02 μ , 5,97 μ , 6,05 μ , 6,22 μ , 6,60 μ , 7,23 μ , 7,46 μ , 8,63 μ , 9,25 μ y 9,92 μ , con 200 ml de mezclas 86,5:13,5 hasta 86:14 una mezcla de los dos isómeros y con 200 ml de mezclas 85,5:14,5 hasta 85:15 el otro isómero; p.f. 109-110° después de recrystalizar en hexano; bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) a 2,88 μ , 3,00 μ , 5,98 μ , 6,15 μ , 7,23 μ , 7,48 μ , 8,65 μ , 9,23 μ , 9,90 μ y 11,51 μ , conteniendo éste último ya el 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on como impureza.
5. La cantidad principal del producto deseado se eluye con 400 ml de mezclas 84,5:15,5 hasta 85:17 de benceno y acetato etílico; el 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on funde después de recrystalizar en hexano a 120-121°. La lejía madre se deja reposar en hexano a -18° con el producto eluído mediante 200 ml de mezclas 82,5:17,5 hasta 82:18, y se obtiene una cantidad ulterior del producto deseado.
- 10.
- 15.

Ejemplo 5

20. A una solución de 0,132 g de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 0,5 ml de éter se le mezcla gota a gota, bajo una atmósfera de nitrógeno, a -70°, con 0,4 ml de una solución 1,35N de bromuro de magnesio mesitílico en éter. Después de 5 minutos se retira el baño de refrigeración, la mezcla se agita durante 20 minutos y después se vierte sobre 2 ml de una solución acuosa al 10 % de cloruro amónico. La mezcla se extrae con cloruro metilénico, el extracto orgánico se seca y se evapora y
- 25.
30. el residuo viscoso se cromatografía en 10 g de gel de



- sílice purificado con una mezcla 9:1 de benceno y acetato etílico, separándose fracciones de a 5 ml. Las fracciones 8 y 9 contienen según el cromatograma de capa delgada y el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico), bandas características en 5,60 μ) el 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidin-3,2-d/tiazolidin-2-on deseado, que se puede aislar según el procedimiento descrito en los ejemplos de arriba.
- 5.
10. Ejemplo 6
- Una solución de 1,331 g de β -amino-propionato metílico (obtenido del hidrocloreuro mediante tratamiento con sosa cáustica 10N fría como hielo y cloruro metilénico) en 50 ml de éter absoluto se enfría en el baño de hielo y, agitando se mezcla en una atmósfera de nitrógeno con 28,2 ml de una solución 0,917-m de aluminio tri-isobutílico en éter. Después de calentar durante 15 horas bajo reflujo a 45-50° se ha evaporado el éter; el aceite viscoso se disuelve en 50 ml de éter, se agita con hielo y una solución saturada de bicarbonato sódico, y se filtra a través de un medio de filtración auxiliar, que se lava ulteriormente bien con cloruro metilénico. La fase acuosa se extrae tres veces, cada una con 40 ml de cloruro metilénico, las soluciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo se sublima a 95°/0,1 mm Hg; la 2-acetidinona así obtenida funde a 73-74°.
- 15.
- 20.
- 25.

Ejemplo 7

- Una mezcla de 1,295 g de hidrocloreuro del β -amino- β -fenil-propionato metílico se agita con
- 30.



- solución 2N de sosa cáustica, hielo y cloruro metilénico; la solución orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora. El β -amino- β -fenil-propionato metílico obtenido (0,304 g) se disuelve en 50 ml de tolueno absoluto y se trata con 3,4 mMol de aluminio tri-isobutílico en tolueno bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°. Después de agitar durante 24 horas a 7° y durante 7½ horas a 25° se agita la mezcla de reacción con hielo y cloruro metilénico, se filtra a través de un medio auxiliar de filtración y la solución orgánica se evapora después de secar. El producto en bruto obtenido se cromatografía en benceno y gel de sílice; con mezclas 39:11 hasta 36:14 de benceno y acetato etílico se eluye el 4-fenil-2-acetidino cristalino. Este funde, después de recrystalizar en hexano, a 105-105,5°.

Ejemplo 8

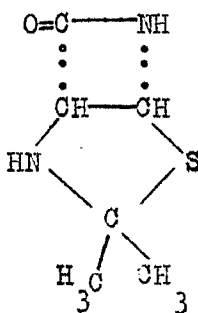
- Una solución de 0,588 g de β -aminobutirato metílico (obtenido del ácido D,L- β -aminobutírico mediante tratamiento con metanol y ácido clorhídrico gaseoso, a través del hidrocloreuro del éster metílico, que mediante solución 10N de sosa cáustica y extracción con cloruro metilénico se transforma en el compuesto libre) en 25 ml de benceno absoluto se mezcla en una atmósfera de nitrógeno a 20° con 10 ml de una solución 1,17-m de aluminio tri-isobutílico en benceno. Después de calentar durante 14 horas bajo nitrógeno a 40° (temperatura del baño), se enfría la mezcla de reacción en hielo, se agita con 5 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y se mezcla con hielo y cloruro me-



5. tilénico. La mezcla se filtra con un medio de filtración auxiliar, éste último se lava con cloruro metilénico y la fase acuosa del filtrado se extrae cinco veces con 30 ml de cloruro metilénico. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y se evapora; el residuo se destila y se obtiene a 90-100°/0,5-1 mm Hg el 4-metil-2-acetidinon aceitoso.

Ejemplo 9

10. Una mezcla de 0,005 g de 4,4-dimetil-3-terc. butiloxycarbonil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on y 1 ml de ácido trifluoracético se deja reposar durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora en vacío al chorro de agua y el residuo se recoge en cloruro metilénico; la solución orgánica se lava neutro con una solución de bicarbonato sódico y se evapora. Se obtiene así el 4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on de fórmula

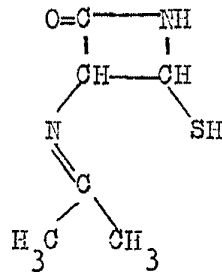


20. que en el espectro infrarrojo (cloruro metilénico) muestra bandas características en 2,92 μ y 5,66 μ .
Ejemplo 10

Una mezcla de 0,103 g de 3-terc. butiloxycarbonil[4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on y 7,5 ml de ácido trifluoracético se deja reposar du-



- rante 20 minutos a temperatura ambiente y después se evapora bajo vacío al chorro de agua. Después de neutralizar con solución acuosa de bicarbonato sódico se extrae la mezcla de reacción con cloruro metilénico;
5. el extracto orgánico se lava con agua, se seca y se evapora y se obtiene el 4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on cristalino, que funde a 114-117°. Contrario al material de partida se obtiene una reacción nitroprusúrico sódica positiva, lo que indica que el
10. producto se encuentra parcialmente en la forma del 3-isopropiliden-amino-4-mercapto-acetidino-2-on de fórmula



En el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) se observan bandas en 2,93 μ , 5,67 μ , 9,20 μ y 10,58 μ .

15. Ejemplo 11

- Una suspensión de 1,652 g de ácido β -amino- β -fenil-propiónico en 50 ml de tolueno absoluto se mezcla con 1,72 ml de una solución bencénica que contiene 20 mMol de aluminio tri-isobutílico a -18° y bajo una
25. atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 16 horas a 25° se agregan otros 9 ml de una solución bencénica que contiene 10,5 mMol de aluminio triisobutílico a 25°, con lo cual el material hasta ahora sin disolver



- se disuelve rápidamente y se tiñe en amarillo. Después de agitar durante 6 horas se calienta la mezcla de reacción durante 17 horas y bajo una atmósfera de nitrógeno, después se mezcla con hielo y cloroformo; la fase orgánica se filtra a través de un medio auxiliar de filtración, se seca con sulfato sódico y se evapora.
5. El residuo se cromatografía en 100 g de gel de sílice preparándose la columna en una mezcla 95,5:0,5 de benceno y acetato etílico y tomándose fracciones de 100
10. ml. Con 200 ml de mezclas 92:8 hasta 91:9 de benceno y acetato etílico y 200 ml de mezclas 87:13 hasta 86:13 hasta 86:14 de la misma mezcla de disolventes se lavan los productos secundarios, mientras que con 600 ml de mezclas 77:23 hasta 70:30 de benceno y acetato etílico
15. se eluye el 4-fenil-acetidin-2-on deseado, que después de recristalizar en hexano, funde a 105-105,5°.

Ejemplo 12

- Una mezcla de 1,162 g de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico y 1,4 ml de amina etildiisopropílica en
20. 75 ml de tolueno absoluto se enfría agitando con hielo, se desgasifica con nitrógeno y se mezcla con 5,76 ml de cloruro de aluminio dietílico en tolueno goteando con una aguja hipodérmica. Después de dejar reposar durante
25. 32 horas a +7° se diluye la mezcla de reacción con cloroformo y se agita durante 10 minutos con una mezcla de hielo y de una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtra a través de un medio de filtración auxiliar y el residuo se lava ulteriormente con cloroformo. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra
- 30.



- y se evapora; el residuo se cromatografía en 115 g de gel de sílice, preparándose una columna con una mezcla 95:5 de benceno y acetato etílico y tomándose fracciones de 100 ml. Con 200 ml de mezclas 87,5:12,5 hasta
5. 87:13 de benceno y acetato etílico se obtiene uno de los isómeros del 2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-4-aminometilen-tiazolidin-5-on, p.f. 105^o, con 200 ml de mezclas 86,5:13,5 hasta 86:14 de benceno y acetato etílico una mezcla de los dos isómeros del 2,2-dimetil-
10. 3-terc.butiloxicarbonil-4-aminometilen-tiazolidin-5-on y con 200 ml de mezclas 85,5:14,5 hasta 85:15 de benceno y acetato etílico el segundo isómero casi puro; éste ya contiene una pequeña cantidad del 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-4-on
15. y funde, después de recristalizar en hexano, a 109-110^o. Con 400 ml de mezclas 84,5:15,5 hasta 83:17 de benceno y acetato etílico se eluye el 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on que, después de cristalizar en hexano, funde a 120-121^o. La lejía madre se reúne con el producto eluído con las mezclas
20. 82,5:17,5 hasta 82:18 (200 ml) de benceno-acetato etílico y se recristaliza en hexano; se obtiene así una cantidad ulterior del producto deseado. Material de partida sin reaccionar se puede eluir con ulteriores
25. cantidades de mezclas de benceno-acetato etílico.

Ejemplo 13

- Una solución de 5,805 g de 1-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 400 ml de tolueno absoluto y 7,5 ml de amina etildiisopropílica se enfría después de desgasificar
- 30.



- con nitrógeno y se agita fuertemente a -15° . Después se agregan aproximadamente 20 ml de una solución aproximadamente 1,75 molar de cloruro de aluminio dimetilico en tolueno, gota a gota en el plazo de 45 minutos;
5. la solución se tinte amarillo y la temperatura sube a -10° . Después de agitar durante 45 minutos a -10° hasta -15° se vuelven a agregar 15 ml del reactivo durante 10 minutos y después de 60 minutos otros 3-4 ml. Después de agitar durante 30 minutos se vierte la mezcla a -5°
 10. sobre 200 ml de tolueno, 400 ml de hielo y 50 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, se agita fuertemente durante 10 minutos y se filtra a través de un medio auxiliar de filtración, que se lava con varias porciones de cloruro metilénico. La fase acuosa se extrae 3 veces con cloruro metilénico; las soluciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora y el residuo se cromatografía en 370 g de gel de sílice; la columna se prepara con una mezcla 90:10 de benceno-acetato etílico. Con cada vez 500 ml de mezclas
 20. 87,5:12,5, 85:15, 82,5:17,5 y 80:20 de benceno-acetato etílico se obtienen los 2,2-dimetil-3-terc.butiloxi-carbonil-4-aminometilen-tiazolidin-5-ones, cuya mezcla se eluye con 200 ml de una mezcla 79:21 de benceno-acetato etílico. Con 300 ml de una mezcla 79:21, 500 ml de
 25. una mezcla 78:22, 500 ml de una mezcla 77:23 y 300 ml de una mezcla 76:24 de benceno-acetato etílico se eluye el 3-terc.butiloxi-carbonil-4,4-dimetil-acetidino $\sqrt{3,2-d}$ tiazolidin-2-on, que cristaliza espontáneamente y se recristaliza en hexano; mediante nueva cromatografía
 30. de la lejía madre se obtiene una cantidad ulterior del



producto deseado.

- Del primer cromatograma se eluye con 200 ml de una mezcla 76:24, 500 ml de una mezcla 65:35 y 500 ml de una mezcla 50:50 de benceno-acetato etílico material de partida sin reaccionar; el L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico cristaliza espontáneamente y funde a 55-58°.

Ejemplo 14

10. Una solución de 0,587 g de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 40 ml de dioxano absoluto se calienta agitando y en una atmósfera de nitrógeno a 80° y después se mezcla rápidamente con 3 ml de una solución
15. 1,6-molar de aluminio trietílico en tolueno absoluto. Se agita durante 15 minutos a 80° y bajo la atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se mezcla entonces con 5 ml de terc.butanol y se vierte entonces sobre una mezcla de 20 ml de solución acuosa al 20 % de ácido cítrico y 100 g de hielo y se extrae 2 veces,
20. cada una con 150 ml de cloruro metilénico. El extracto orgánico se lava con 50 ml de agua, se seca y se evapora. El aceite claro que queda como residuo muestra en el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) las bandas características para el 3-terc.
25. butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]/tiazolidin-2-on en 2,85 μ , 5,60 μ y 9,35 μ , así como las bandas características para los dos isómeros 2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-4-aminometilen-tiazolidin-4-ones
30. en 2,75 μ , 6,0 μ , 6,15 μ y 9,25 μ . El análisis cuanti-



- tativo del espectro de resonancia nuclear de la siguiente composición del producto: 10 % de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico, 60 % de 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on y 30 % de isómeros 2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-4-aminometilenti-azolidin-5-ones; la mezcla se puede separar por ejemplo como descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 15

10. Una solución de 0,587 g de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 40 ml de tolueno se calienta 80° y agitando se enjuaga con nitrógeno. Después de una hora se agregan 0,093 g de anilina y poco después 4,8 mmol de aluminio trietílico en tolueno. Después de agitar durante 15 minutos a 80° se mezcla la mezcla de reacción con 5 ml de terc.butanol y la mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 14. Se obtiene un producto oleaginoso que en el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) muestra las bandas características para el 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on en 2,85 μ , 5,60 μ y 9,35 μ , así como las bandas de los dos isómeros 2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-4-aminometilenti-azolidin-5-ones en 2,75 μ , 6,0 μ , 6,15 μ y 9,25 μ .
15. El análisis cuantitativo del espectro de resonancia nuclear muestra la siguiente composición: 10 % de L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico, 75 % de 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on y 15 % de
- 20.
- 25.
- 30.



los isómeros 2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-4-aminometilen-tiazolidin-5-ones; la mezcla se puede elaborar como descrito, por ejemplo, en el ejemplo 1.

Los materiales de partida empleados en los ejemplos de arriba se obtienen como sigue:

Una suspensión de 80 g de hidrocloreto del éster L-cistein-metílico en 1250 ml de acetona se calienta agitando durante 4 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se agita durante otras 2 horas a temperatura ambiente, el material cristalino se separa por filtración y cuidadosamente se lava con 500 ml de acetona. Después de secar y recrystalizar en una mezcla 5:1 de acetona y metanol funde el hidrocloreto del L-2,2-dimetil-tiazolidin-4-carboxilato metílico deseado a 131,5-134,5° (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 1,97 en metanol); bandas de absorción infrarrojo (bromuro potásico) en 5,76 μ , 7,50 μ y 8,02 μ .

A una mezcla de 69 g de bicarbonato sódico, 500 g de agua de hielo y 500 ml de cloruro metilénico se agregan cuidadosamente y en pequeñas porciones 173,8 g de hidrocloreto del L-2,2-dimetil-tiazolidin-4-carboxilato metílico. La mezcla se agita, la fase cloruro metilénica se separa y la solución acuosa se extrae 2 veces, cada una con 200 ml de cloruro metilénico. Las soluciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión más reducida. El aceite obtenido se separa por destilación en vacío y se obtiene el L-2,2-dimetil-tiazolidin-4-carboxilato metílico, que hierve a 52°/0,4 mm Hg; $[\alpha]_D^{20} = -189^\circ$ (c = 1,63 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo



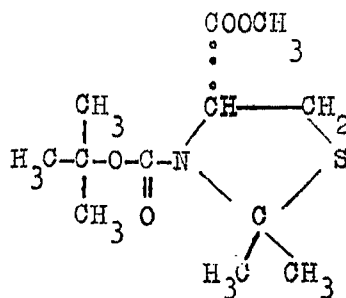
(película) en $3,05 \mu$, $5,75 \mu$, $7,00 \mu$ y $7,5 \mu$.

- Se conduce fosgeno durante una hora a través de una solución de 135 g de L-2,2-dimetil-tiazolidin-4-carboxilato metílico y 93,2 g de dimetilaniлина en
5. 1000 ml de cloruro metilénico. Durante la reacción se mantiene la temperatura a 20° . El disolvente y el exceso en fosgeno se retiran cuidadosamente y se obtiene un material viscoso, que se trata con 500 ml de una mezcla 4:1 de benceno y hexano. Después de repesar durante
10. 10 horas a 0° se filtra la mezcla y el filtrado se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retira bajo presión más reducida y se obtiene el L-2,2-dimetil-3-clorocarbonil-tiazolidin-4-carboxilato metílico como aceite viscoso, que hierve a
15. $95^{\circ}/0,05 \text{ mm Hg}$; $[\alpha]_D^{20} = -69^{\circ}$ ($c = 1,20$ en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo características en $5,57 \mu$ (película).

- Una solución de 0,898 g del producto obtenido en 18 ml de terc.butanol (destilado sobre hidruro de
20. calcio) se calienta en un recipiente cerrado durante 12 horas a 100° . Después de evaporar bajo presión más reducida se obtiene un material cristaloso amarillo, que se disuelve en 20 ml de cloruro metilénico. La solución se extrae una vez con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite amarillo así obtenido se
25. cromatografía en 15 g de gel de sílice anhidro; la columna se lava con 50 ml de benceno y después con benceno que contiene 5 % de acetato etílico. Los primeros
30. 25 ml de la mezcla de disolventes no contienen ningún



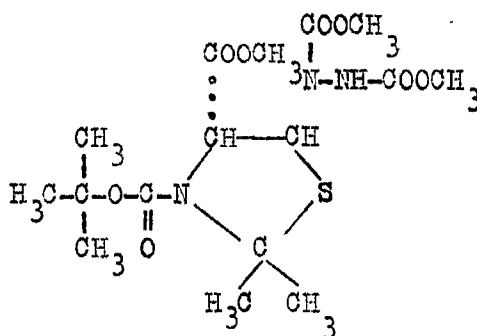
material; con los siguientes 60 ml se eluye un aceite incoloro. El L-2, 2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-tiazolidin-4-carboxilato metílico así obtenido, de fórmula



5. hierve a 92-96°/0,01 mm Hg; $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ (c = 1,50 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (película) en 5,74 μ , 5,90 μ y 7,35 μ ; p.f. 18,5-21°.
- 219,3 g de L-2, 2-dimetil-3-terc.butiloxi-carboniltiazolidin-4-carboxílico y 1165 g de azo-dicarboxilato dimetílico se calientan en un recipiente de cristal seco, equipado con agitador y condensador de reflujo, agitando y bajo exclusión de la humedad del aire, durante 45 horas a 102-108°. Después se introduce el líquido dejado enfriar a unos 45-50° en un
15. recipiente centrifugador, se inyecta y se deja reposar durante la noche bajo cierre. El exceso del azo-dicarboxilato dimetílico se separa del material cristalino centrifugando durante unos 5 minutos a 2800 r.p.m. y éste último se agita con un total de aproximadamente
20. 500 - 600 ml de benceno. La mezcla se vuelve a centrifugar, la solución que queda encima se decanta y el material cristalino se vuelve a agitar con una mezcla



- 3:7 de hexano y éter (volumen total 500-600 ml) y se centrifuga. El producto cristalino obtenido se separa por filtración y se lava con una mezcla de hexano-éter; se obtienen así el I-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonyl-5 β -(N,N'-dicarbometoxi-hidracino)-tiazolidin-4-carboxilato metílico de fórmula
- 5.



- que funde a 136-137,5°; $[\alpha]_D^{20} = +98^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,45 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) a 2,95 μ , 5,70-5,90 μ , 7,35 μ , 7,50 μ , 8,61 μ , 9,35 μ , 10,06 μ , 10,34 μ y 11,65 μ .
- 10.

- Los filtrados obtenidos se evaporan y el aceite residual se destila bajo alto vacío, con lo que se recupera el exceso en azo-dicarboxilato dimetílico mediante destilación, p.e. aproximadamente 90° / 0,5 mm Hg. El aceite viscoso, rojo residual se disuelve en 4000 ml de acetato etílico y se extrae 4 veces con 1500 ml de solución fría como el hielo 0,1N de sosa cáustica y después se lava tres veces con 2000 ml de agua fría como el hielo. Después de secar sobre sulfato de magnesio se evapora la solución orgánica y se obtiene un aceite viscoso claro que cristaliza mediante adición de hexano y una cantidad pequeña de éter.
- 15.
- 20.



El producto cristalino se lava con una mezcla 7:3 de hexano y éter y se seca; se obtiene así una cantidad adicional del L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5-(N,N'-carbometoxi-hidracino)-tiazolidin-4-carboxilato metílico, pudiéndose aislar ulterior material de la lejía madre.

5. A una solución de 384 g del L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5-(N,N'-dicarbometoxi-hidracino)-tiazolidin-4-carboxilato metílico se agregan en una sola vez 980 g de tetracetato de plomo. La solución se tiñe marrón oscuro y se calienta, con lo que asume un color amarillo dorado y empieza a precipitarse el diacetato de plomo blanco. Después de agitar durante dos horas y calentar bajo reflujo se agregan 0,5 ml de glicol etilénico, la mezcla de reacción se filtra a través de un filtro de cristal y el residuo se lava con un total de 4000 hasta 5000 ml de benceno seco. Los filtrados reunidos se evaporan bajo presión reducida y el residuo oleaginoso amarillo se recoge tres veces en 500 ml de benceno secado y el disolvente se evapora cada vez bajo presión reducida. El residuo, que cristaliza lentamente, se recoge en cloruro metilénico, la solución se filtra y evapora, y el producto, compuesto principalmente de una mezcla del L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -acetiloxi-tiazolidin-4-carboxilato metílico y su isómero 5 β -acetiloxi, y que asimismo contiene el 2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-4-tiazolidin-4-carboxilato metílico y el L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5-acetiloxi-5-carbometoxi-azo-tiazolidin-4-carboxilato metílico, se sigue elaborando sin ulterior

10.

15.

20.

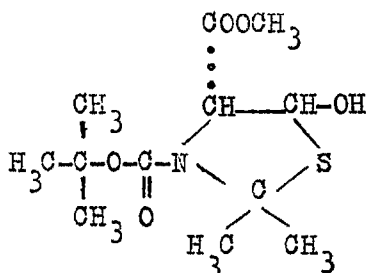
25.

30.



limpieza.

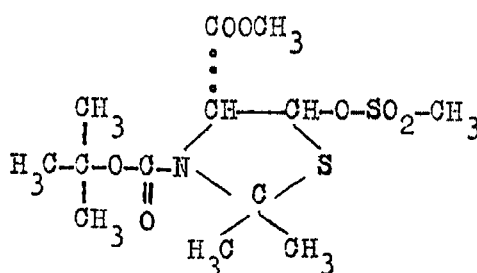
- Una solución de 363 g del producto de arriba en 8000 ml de metanol seco se mezcla con 150 g de acetato sódico y la mezcla se hierve bajo agitación durante 24 horas bajo reflujo y después se evapora cuidadosamente bajo presión reducida. El residuo se agita dos veces, cada vez con 500 ml de benceno y cada vez se evapora hasta secar, y después se extrae bien durante 6 horas con un volumen total de 5000 ml de cloruro metilénico. La solución orgánica se evapora y el aceite marrón oscuro obtenido se disuelve en 1000 ml de benceno secado y se cromatografía en 1900 g de gel de sílice que contiene 5 % de agua, separándose cada vez fracciones de 2000 ml. con aproximadamente 16000 hasta 18000 ml de benceno, que contiene 3 % de acetato etílico, se extraen por lavado primeramente productos secundarios apolares y mediante 40000 ml de benceno, que contiene 5 % de acetato etílico, y 8000 ml de benceno, que contiene 10 % de acetato etílico, se obtiene el
20. L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 (β)-hidroxi-tiazolidin-4-carboxilato metílico de fórmula



como aceite amarillo, que, de hexano que contiene una



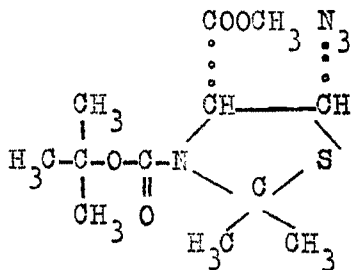
- huella de éter, cristaliza como producto casi blanco, p.f. 101-102° (después de secar durante 3 horas a 90°/0,01 mm); $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,14 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 2,80 μ , 5,75 μ , 5,95 μ , 7,35 μ , 8,86 μ y 9,35 μ ; absorción final en espectro ultravioleta (en metanol al 95 %). La lejía madre que se obtiene se vuelve a cromatografiar en gel de sílice y de esta manera se puede obtener una pequeña cantidad del producto deseado.
- 5.
10. Una solución de 66 g de L-2,2-dimetil-3-terc. butiloxicarbonil-5 β -hidroxi-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 900 ml de dimetilformamida secada se mezcla con 141,5 ml de amina etildiisopropílica y agitando fuertemente y a una temperatura de 15° hasta 18° se trata gota a gota con 51,7 ml de cloruro metanosulfónico, Después de 25 minutos ha terminado la adición; la mezcla de reacción, que contiene el L-2,2-dimetil-3-terc. butiloxicarbonil-5 β -metilsulfoniloxitiazolidin-4-carboxilato metílico de fórmula
- 15.



20. se agita a temperatura ambiente durante una hora y después se trata gota a gota, agitando fuertemente, con una solución de 73,7 g de azida sódica en 181 ml de agua. La adición, que se efectúa a 20°, ha terminado



- después de 45 minutos, y la mezcla de reacción se vierte en 6000 ml de éter. La solución orgánica se lava dos veces, cada una con 100 ml de solución acuosa al 20 % de ácido cítrico, una vez con 500 ml de solución saturada, fría, de bicarbonato sódico y 6 veces, cada una con 2000 ml de agua fría. Después de secar y evaporar la solución orgánica bajo vacío al chorro de agua a temperatura ambiente se obtiene un producto en bruto marrón que inmediatamente se cromatografía en 40 veces su cantidad en peso de gel de sílice que contiene 5 % de agua.
5. La columna se prepara en benceno puro; con una mezcla 9:1 de benceno y acetato metílico se eluye un aceite amarillo que se disuelve en pentano y se filtra a través de una columna que contiene 54 g de un preparado de carbón activo. El material viscoso incoloro que se obtiene después de evaporar el pentano cristaliza bajo enfriamiento intenso del mismo volumen de pentano y se obtiene el L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -azido-tiazolidin-4-carboxilato metílico de fórmula
- 10.
- 15.



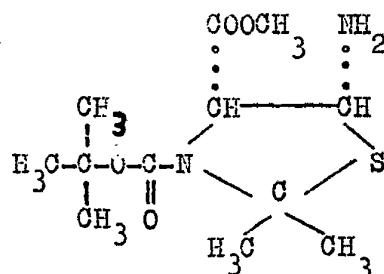
20. cuyo preparado analítico funde a 55-56°; $[\alpha]_D^{25} = -525^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,007 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 4,75 μ , 5,70 μ ,



5,90 μ , 7,35 μ , 7,45 μ , 8,40 μ , 8,65 μ y 9,35 μ ; bandas de absorción ultravioleta (en 95 % etanol) λ_{\max} 208 $m\mu$ ($\epsilon = 3620$).

Una mezcla de 58,2 g de L-2,2-dimetil-3-terc.

5. butiloxicarbonil-5 α -azido-tiazolidin-4-carboxilato metílico en 750 ml de metanol, 750 ml de ciclohexano y 350 ml de hexano se enfría agitando a -18° y en un recipiente provisto de un agitador vibrador se mezcla con amalgama de aluminio (obtenida mediante tratamiento de
10. 10 g de virutas de aluminio con sosa cáustica 2N, después con cloruro de mercurio II y lavado con agua, después con metanol secado), lavándose ulteriormente con una cantidad pequeña de metanol. Después de 40 horas a -15° hasta -18° se puede comprobar aún material de partida sin reaccionar; 5 g de amalgama de aluminio recién preparada se agrega y se sigue agitando durante 3 horas a -18° . Después de filtrar y lavar con metanol se hierve el residuo inorgánico con metanol durante breve tiempo y la solución se reúne con el filtrado. Las soluciones orgánicas combinadas se evaporan y el residuo oleinoso se extrae con pentano. La solución de pentano se evapora a un volumen de 250-300 ml y se deja reposar a -18° y después se decanta del producto semi-cristalino. Este último se lava con algo de pentano y se recristaliza en pentano; el L-2,2-dimetil-3-terc.butiloxicarbonil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxilato metílico así obtenido, de fórmula



- se vuelve a disolver en pentano, se filtra a través de sulfato de magnesio anhidro y se concentra a un volumen de 150-200 ml y se cristaliza; después de ulterior re-cristalización en pentano funde el éster obtenido a
5. 64-65°; $[\alpha]_D^{27} = -113^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,801 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) a 2,93 μ , 3,00 μ , 5,75 μ , 5,90 μ , 6,20 μ , 7,25 μ , 7,45 μ , 8,35 μ , 8,60 μ y 9,35 μ .

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a tres solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas y números siguientes: 10 de septiembre de 1965, nº 12623/65; 9 de diciembre de 1965, nº 16975/65, y 13 de enero de 1966, nº 448/66, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en
- 15.
- 20.



España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS 3-ACIL-2-OXO-ACETIDINO/ β ,2-d/TIAZOLIDÍNICOS 4,4-DISUS_{TITUIDOS}"; caracterizándose por lo siguiente:

- 1^a.- Procedimiento para la obtención de compuestos 3-acil-2-oxo-acetidino/ β ,2-d/tiazolidínicos 4,4-disustituídos, caracterizado porque un ácido 3-acil-5 α -amino-tiazolidin-4-carboxílico 2,2-disustituído, o un éster del mismo, se trata con un medio adecuado para la formación de β -lactama y, si se desea, en un compuesto obtenido se disocia un sustituyente o se transforma en otro.
- 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque un ácido carboxílico libre empleado como material de partida se trata con disociadores de agua, tal como dicitclohexilcarbodiimida.
- 3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque un éster empleado como material de partida es un éster de alquilo inferior, alquilo inferior halogenado o fenil-alquilo inferior.
- 4^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a y 3^a, caracterizado porque se trata con un compuesto orgánico de metal.
- 5^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a, 3^a y 4^a, caracterizado porque se trata con un compuesto de Grignard de magnesio.
- 6^a.- Procedimiento, según la reivindicación 5^a, caracterizado porque se emplean compuestos orgánicos impedidos de haluro de magnesio.
- 7^a.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1^a, 3^a y 4^a, caracterizado porque se trata



con compuestos orgánicos de aluminio.

5. 8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 7ª, caracterizado porque se emplean compuestos de aluminio con 1 - 3 restos orgánicos de carácter alifático, cicloalifático, aromático o aralifático.

10. 9ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 7ª y 8ª, caracterizado porque se emplea aluminio tri-alquilo inferior, hidruros de aluminio tri-alquilo inferior, haluros de aluminio di-alquilo inferior, aluminio tri-cicloalquilo, hidruros de aluminio di-cicloalquilo, haluros de aluminio dicicloalquilo o aluminio de tri-alcoxi inferior.

15. 10ª.- Procedimiento, según la reivindicación 9ª, caracterizado porque los compuestos de haluro de aluminio se emplean en presencia de bases.

20. 11ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1ª-10ª, caracterizado porque en un compuesto obtenido, en el cual el radical acilo significa un radical terc.butiloxicarbonilo, éste se disocia mediante tratamiento con ácido trifluoracético.

25. 12ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1ª-11ª, caracterizado porque los productos que se obtienen como productos intermedios se emplean como materiales de partida y las restantes etapas del procedimiento se realizan con éstos.

13ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1ª-12ª, caracterizado porque los materiales de partida se emplean en forma de derivados.

30. 14ª.- Procedimiento, para la obtención de 2-acetidinonas, caracterizado porque los ácidos β -



8 SEP 1968

-aminocarboxílicos o los ésteres de los mismos se tratan con compuestos orgánicos del aluminio.

5. 15ª.- Procedimiento, según la reivindicación 14ª, caracterizado porque se emplean compuestos de aluminio con 1 - 3 restos orgánicos de carácter alifático, cicloalifático, aromático o aralifático.

10. 16ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14ª y 15ª, caracterizado porque se emplea aluminio tri-alquilo inferior, hidruros de aluminio di-alquilo inferior, haluros de aluminio di-alquilo inferior, aluminio tricicloalquilo, hidruros de aluminio dicicloalquilo, haluros de aluminio dicicloalquilo o aluminio tri-alcoxi inferior.

15. 17ª.- Procedimiento, según la reivindicación 14ª, caracterizado porque los compuestos de haluro de aluminio se emplean en presencia de bases.

20. 18ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14ª - 17ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean ésteres del ácido β -aminocarboxílico.

19ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14ª - 17ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean β -aminocarboxilatos alquílicos inferior.

25. 20ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14ª - 17ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean ésteres del ácido β -aminocarboxílico que en cualquier posición de la parte de la molécula que no forma el anillo 2-acetidínico contienen un heteroátomo.

30.



5. 21ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14ª - 17ª, caracterizado porque como materia les de partida se emplean ésteres del ácido β -aminocarboxílico que en una de las posiciones que están adyacentes a los átomos de hidrocarbónico α y/o β del éster del ácido β -aminocarboxílico contienen un átomo de oxígeno o de azufre.

10. 22ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14ª - 17ª, caracterizado porque como material de partida se emplean β -aminocarboxilatos alquilo inferior, fenilalquilo inferior o halógeno-alquilo inferior que en la posición adyacente al átomo β -carbono de la restante molécula contienen un radical hidroxilo eterario o mercapto.

15. 23ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 14ª - 17ª, caracterizado porque como materia les de partida se emplean α -amino- β -carboxi-tioéteres cíclicamente esterificados saturados.

20. 24ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos 3-acil-2-oxo-acetidino[3,2-d]tiazolidínicos 4,4-disustituídos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de cuarenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

Prof. Dr. ROBERT BURNS WOODWARD.-

J. GÓMEZ ACEBO Y MÓDEY

p.p. Firmado: F. Hernández Ruiz

8 SEP 1968