



PATENTE DE INVENCION

Case No 11/Wo 12/1+2/E

330,998

330,998

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido acetidinotiazolidin-metanocarboxílico".

=.=.=.=.=

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 obtención de compuestos del ácido acetidinotiazolidin-metanocarboxílico y de los compuestos ácido 7-amino-3-desacetiloxi-metil-3-formil-isocefaloesporeico obtenido de él mediante

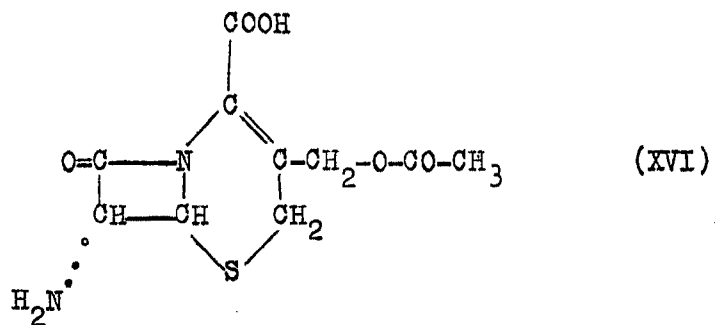
5.



cierre de anillo, que se empleó para la obtención de valiosos productos intermedios y especialmente para la primera preparación sintética del ácido 7-amino-cefaloesporaico y sus derivados y que es especialmente adecuado para esta síntesis singular.

5.

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



Los derivados son en primer lugar los compuestos N-acílicos, en los cuales los restos acílicos representan especialmente aquellos de derivados N-acilo activos del ácido 7-amino-cefaloesporaico, tal como el resto tienilacetilo, por ejemplo, el resto 2-tienilacetilo, el resto cianacetilo, el resto cloroetilcarbamilo o el resto fenilacetilo, o los restos de acilo fácilmente dissociables, tal como el resto de un semi-éster del ácido carbónico, por ejemplo el resto terc.butiloxicarbonilo.

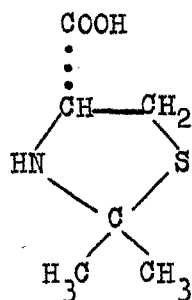
15.

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 tiazolidin-4-carboxílico 3,5-insustituído, 2,2-disustituído, por ejemplo, de un compuesto de fórmula

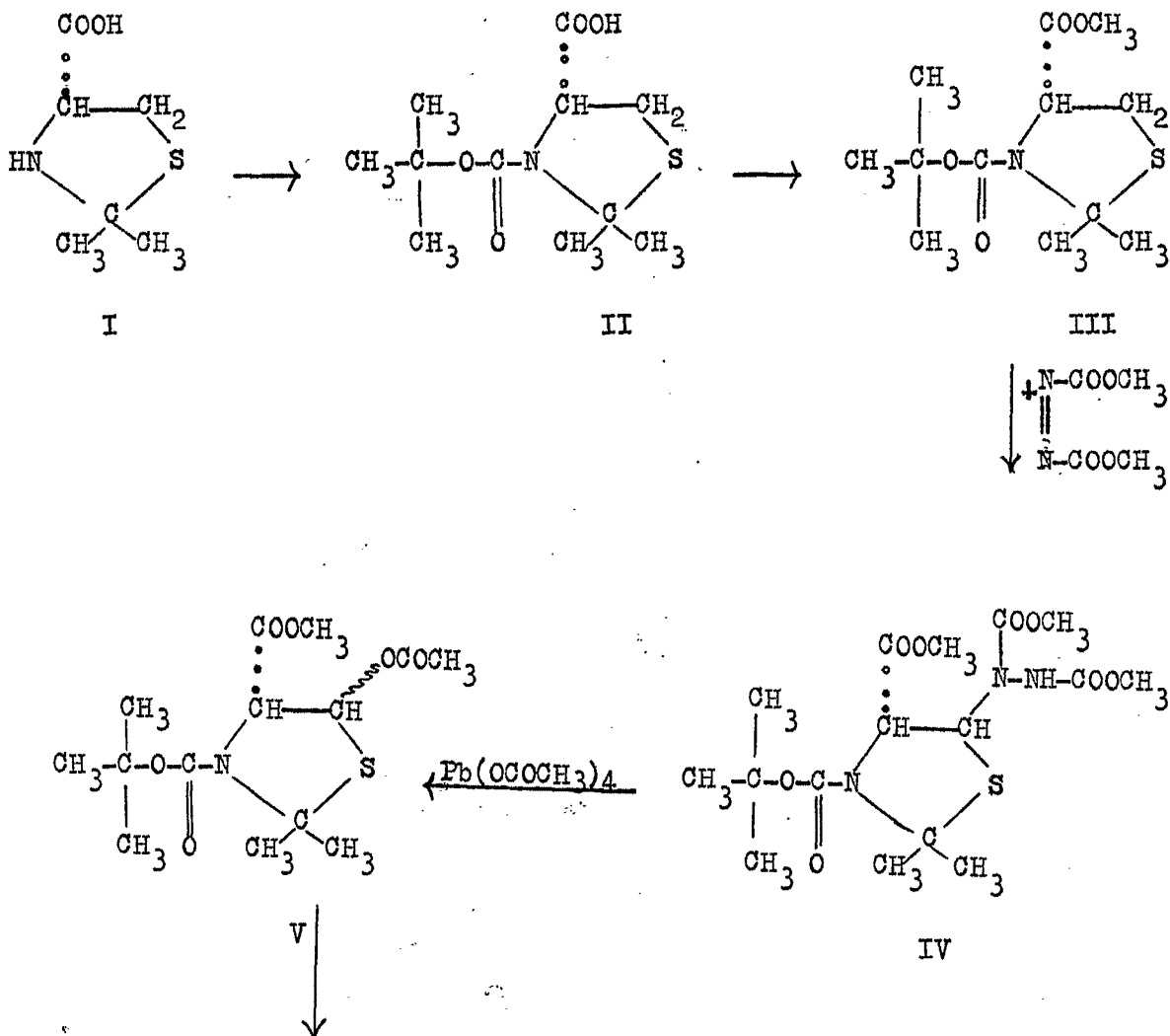
20.

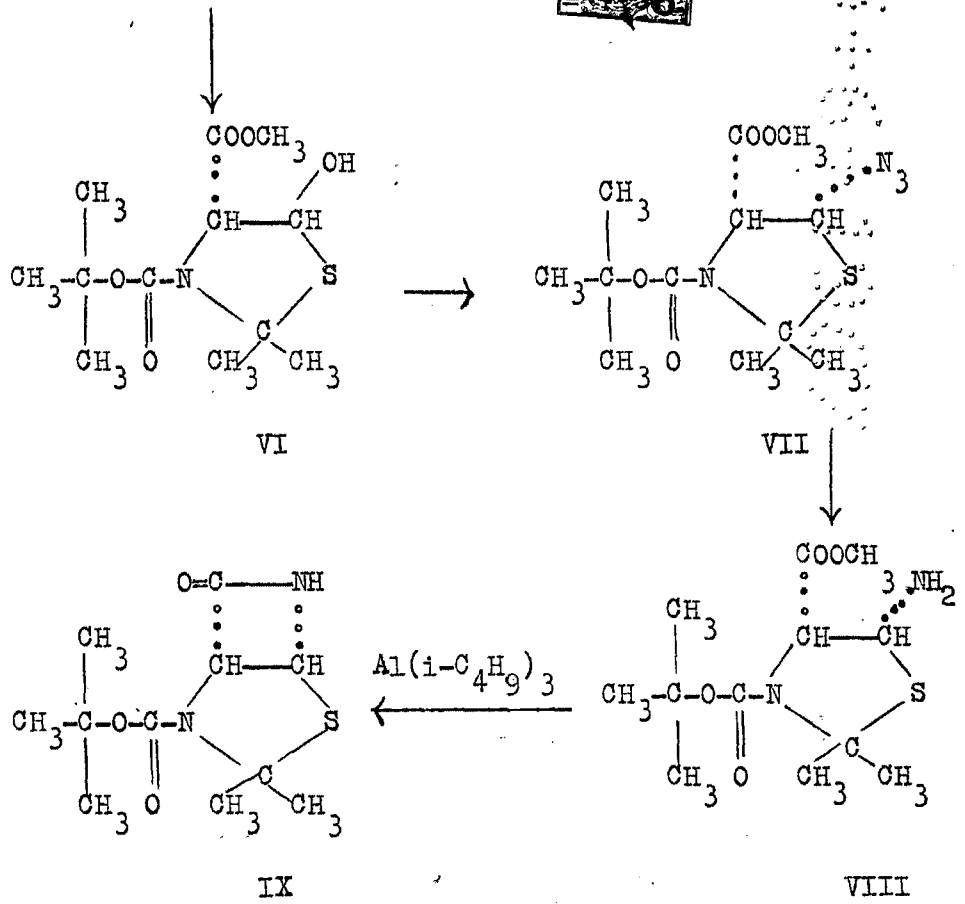


I:

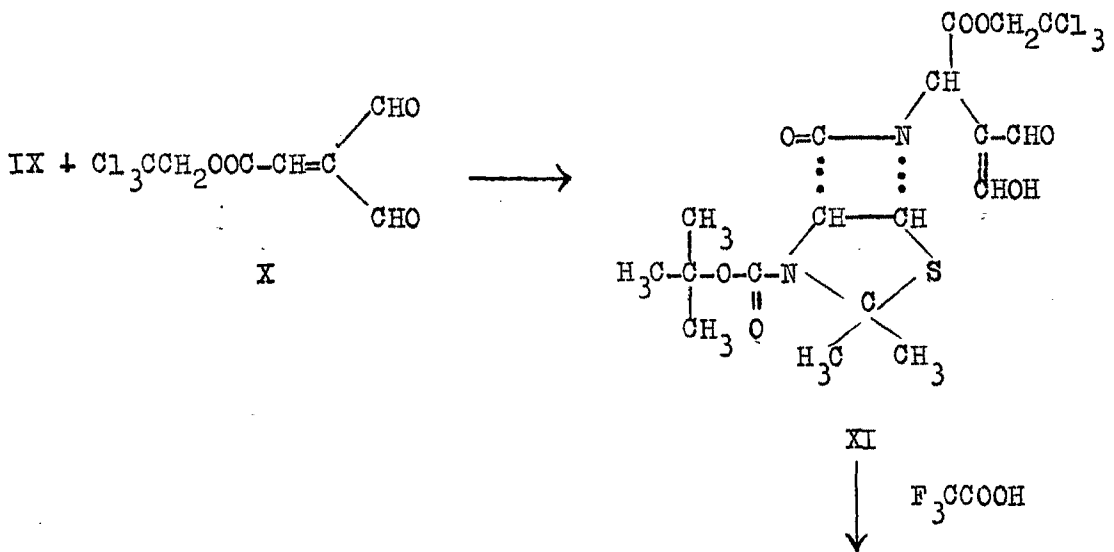


y realizar la nueva síntesis por ejemplo según el siguiente esquema de fórmulas:





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





Los productos intermedios arriba mencionados, tales como por ejemplo los compuestos de fórmulas XI y XII, se obtienen sorprendentemente haciendo reaccionar un compuesto 3-acil-acetidino/3,2-d/tiazolidin-2-on

5. N₁-insustituído, 4,4-disustituído, tal como un compuesto de fórmula IX, con un éster del ácido diformilmétilemetancarboxílico, tal como un compuesto de fórmula X, y, si se desea, un éster del ácido 3-acil- α -diformilmetil-2-oxo-1-acetidino/3,2-d/tiazolidin-metancarboxílico
10. 4,4-disustituído obtenido se trata con un medio ácido bajo disociación del anillo azufre-nitrógeno de 5 miembros y formando uno nuevo de 6 miembros, y/o, si se desea, en un compuesto obtenido un sustituyente se transforma en otro sustituyente y, si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.
- 15.

- Sustituyentes en la posición 4 son restos de hidrocarburo, especialmente restos de hidrocarburo alifático, tal como los radicales alquilo inferior, por ejemplo radicales etilo, n-propilo, isopropilo ó preferentemente radicales metilo, así como restos hidrocarburo aromáticos, especialmente radicales fenilo, o restos hidrocarburo aralifático, especialmente radicales fenilalquilo, por ejemplo radicales bencilo o feniletilo,
20. así como radicales carboxilo funcionalmente modificados, por ejemplo esterificados, tales como los radicales carbo-alcoxi inferior, por ejemplo radicales carbometoxi o carboetoxi. También pueden tomarse juntos los dos sustituyentes y significar un resto hidrocarburo bivalente, especialmente un resto hidrocarburo alifático bivalente,
 - 25.
 - 30.



- tal como un radical alquileo 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 hidrocaburo arriba mencionados están sin sustituir o también pueden estar sustituidos, por ejemplo por radicales alquilo inferior, tales como metilo o etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi o etoxi, átomos de halógeno, tal como fluor, cloro o bromo, radicales halógenoalquilo, tal como trifluormetilo, u otros radicales adecuados.
- 5.
10. Esteres del ácido diformilmetilen-metancarboxílico son, por ejemplo, aquéllos con alcoholes de cualquier clase, especialmente con alcoholes alifáticos, tal como alcanoles, especialmente alcanoles inferiores, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol o terc.butanol,
15. alcoholes cicloalifáticos, tal como los cicloalcanoles, por ejemplo ciclohexanol, o alcoholes aralifáticos, tales como los fenil-alcanoles inferiores, por ejemplo el alcohol bencílico o el metanol difenílico, pudiendo los alcoholes arriba mencionados estar sin sustituir o contener radicales de alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro o trifluormetilo o especialmente átomos de halógeno así como otros radicales como sustituyentes. Especialmente adecuados como compuestos hidroxí sustituidos esterificadores del ácido carboxílico son los alcanoles
20. inferiores halogenados, tal como el 2,2,2-tricloroetanol.
- 25.

La reacción según la presente invención se efectúa de manera que la adición se realiza evitando ampliamente la descomposición de la olefina, es decir, a temperatura ambiente o mediante calentamiento de la mezcla de reacción hasta aproximadamente 180°C, prefe-

30.



rentemente entre aproximadamente 50° y aproximadamente 120°C, si se desea en presencia de un diluyente adecuado y/o de un medio de condensación, si es necesario en una atmósfera de gas inerte y/o en un recipiente cerrado.

- 5.
- Los medios ácidos empleados para la disociación del anillo azufre-nitrógeno de 5 miembros y la formación del nuevo anillo de 6 miembros son ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, oxigenosos, así como ácidos Lewis apróticos del tipo trifluoruro bórico y sus complejos. Ácidos oxigenosos inorgánicos son, por ejemplo el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico o el ácido perclórico, mientras que ácidos oxigenosos orgánicos fuertes son los ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como los ácidos alcano inferior-carboxílicos sustituidos, por ejemplo los ácidos halógeno-alcano inferior-carboxílicos, tales como el ácido cloroacético, el ácido tricloroacético y, ante todo, el ácido trifluoroacético, o los ácidos sulfónicos orgánicos fuertes, tal como el ácido p-tolueno-sulfónico o el ácido p-bromobencenosulfónico. Ácidos Lewis apróticos del tipo trifluoruro bórico son, por ejemplo, el mismo trifluoruro bórico así como sus complejos, por ejemplo, con éter, es decir, el eterato de fluoruro bórico, o con ácido fluorhídrico, es decir, el ácido fluorborhídrico, así como el tetracloruro de estaño. También se pueden emplear mezclas de ácidos adecuados.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

30. La reacción de disociación de anillo y de cierre de anillo de arriba se efectúa en presencia o bajo ausencia de disolventes adecuados (pudiendo ser-

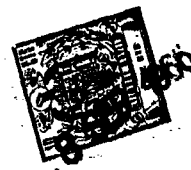


- vir ciertos medios ácidos, tales como el ácido acético o el ácido trifluoracético, simultáneamente como disolventes), bajo refrigeración, a temperatura ambiente o bajo calentamiento, si es necesario en una atmósfera de nitrógeno y/o en un recipiente cerrado.
5. Un radical acilo en la posición 3 disociable bajo condiciones ácidas, tal como el radical acilo de un semi-éster del ácido carbónico, por ejemplo un resto terc.butiloxicarbonilo, o un radical éster disociable bajo condiciones ácidas, tal como un radical carbodifenilmetoxi, se puede asimismo disociar o bien transformar en el radical carboxilo libre bajo las condiciones de reacción.
10. En los compuestos obtenidos se pueden transformar los sustituyentes en otros según los más distintos métodos, en parte también según métodos en sí conocidos. Así se puede por ejemplo transformar un radical carboxi esterificado con un 2,2,2-trihalógenoetanol, especialmente 2,2,2-tricloroetanol, en forma singular mediante medios reductores en el radical carboxilo libre. Medios adecuados son los medios de reducción químicos, tales como el hidrógeno nascente, obtenido por ejemplo por la reacción de metales, aleaciones de metales o amalgamas de metales sobre medios cededores de hidrógeno, tales como cinc, aleaciones de cinc, por ejemplo cinc cúprico, o amalgama de cinc en presencia de ácidos, tales como ácidos carboxílicos orgánicos, por ejemplo, el ácido acético, o alcoholes, tales como alcanoles inferiores, amalgama de metal alcalino, por ejemplo, amalgama de sodio o potasio o amalgama de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- aluminio, en presencia de éter húmedo o de alcoholes inferiores, además metales alcalinos, por ejemplo, litio, sodio o potasio, o metales alcalinos térreos, por ejemplo calcio, en amoníaco líquido, en caso dado
5. bajo adición de alcoholes, tal como de un alcohol inferior. Además se puede transformar un éster 2,2,2-trihalógenoetílico, especialmente un éster 2,2,2-tricloroetílico en el ácido libre mediante tratamiento con sales metálicas reductoras, tales como los compuestos
10. del cromo II, por ejemplo el cloruro de cromo II o el acetato de cromo II, preferentemente en presencia de medios acuosos que contengan disolventes orgánicos miscibles con agua, tales como alcoholes inferiores, ácidos alcano inferior-carboxílicos o éter, por ejemplo
15. metanol, etanol, ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, éter etilenoglicol-dimetílico o éter dietilenoglicol-dimetílico.

- Los compuestos con radical carboxi libre se pueden transformar por ejemplo en sus sales, tales como por ejemplo las sales alcalinas o alcalino térreas
20. o amónicas. Los radicales carboxi libre se pueden esterificar según métodos en sí conocidos, por ejemplo mediante tratamiento con un compuesto diazo, tal como un diazo-alcano inferior, por ejemplo diazometano o diazoetano, o un fenil-diazo-alcano inferior, por ejemplo
25. fenildiazometano o difenildiazometano, o especialmente aquellos de los ácidos 7-amino-3-desacetiloxi-metil-3-formil-isocefaloesporeicos obtenidos, mediante reacción con un compuesto hidroxil adecuado para la esterificación,
30. tal como por ejemplo un alcohol o un compuesto N-hidroxil-



- nitrógeno, por ejemplo un ácido hidroxámico, en presencia de un medio de esterificación, tal como de un carbodiimida, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida, así como de carbonildimidazol, o según cualquier otro procedimiento de esterificación conocido y adecuado,
5. tal como la reacción de una sal o de un ácido con un éster capaz de reacción del compuesto hidroxí, especialmente de un alcohol, y de un ácido inorgánico fuerte o de un ácido sulfónico orgánico fuerte. Los ésteres
10. activados obtenidos, tales como los ésteres con compuestos N-hidroxí-nitrógeno, o los anhídridos formados con éster del ácido halógeno-fórmico, se pueden transformar en otros ésteres mediante reacción con otros compuestos hidroxí, tales como alcoholes. Según la selección del procedimiento de esterificación se puede
15. aquí transformar simultáneamente uno de los radicales formilo existentes en un éter enólico.

- En los compuestos con radical amino libre obtenidos se puede sustituir éste último según métodos
20. en sí conocidos, por ejemplo acilar mediante tratamiento con ácidos o derivados de ácidos del ácido carboxílico o sulfónico, tales como halogenuros, por ejemplo cloruros o anhídridos (entendiéndose también los anhídridos interiores de los ácidos carboxílicos, es decir,
25. los cetenos, o de los ácidos carbamínico o tiocarbamínico, es decir, los isocianatos o isotiocianatos) o ésteres activados. Aquí se emplean, si es necesario, medios de condensación adecuados, tales como carbodiimidas, por ejemplo el carbodiimida dicitclohexílico.
30. Mediante tratamiento con sales de metal pe-



sado formadoras de complejos se pueden transformar los productos del procedimiento, si se desea, en sales, por ejemplo en las sales del cobre, del hierro, del magnesio, del cinc o del plomo.

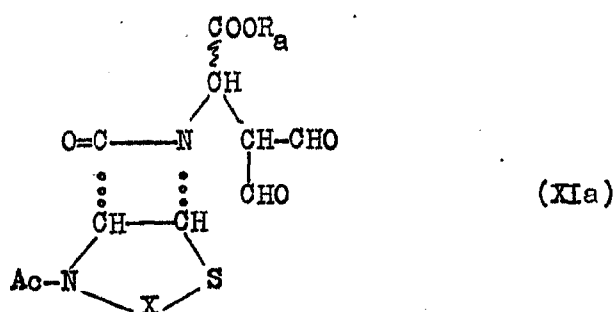
5. Al tratar los productos del procedimiento con medios aciladores, tales como anhídridos o haluros de ácidos, en caso dado en presencia de bases, tales como piridina, colidina o trietilamina, se obtienen los acilatos enólicos.
10. Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo mediante cristalización fraccionada, cromatografía de absorción (cromatografía en columnas o de capa delgada) o según otros procedimientos.
15. Los racematos se pueden separar en los antipodas en la forma usual, por ejemplo mediante la formación de una mezcla de sales diastereoisómeras con medios formadores de sal ópticamente activos, separación de la mezcla en las sales diastereoisómeras y transformación de las sales separadas en los compuestos libres o mediante cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos.
20. El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales los compuestos que se obtienen como productos intermedios se emplean como materiales de partida y las restantes etapas del procedimiento se realizan con éstos, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además se pueden emplear materiales de partida en forma de sus derivados,
25. por ejemplo de sus sales, o formarse durante la reacción.
- 30.



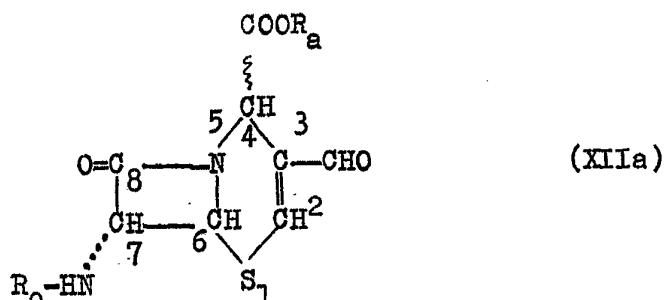
Preferentemente se emplean aquellos materiales de partida y se escogen las condiciones de reacción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

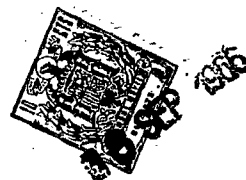
5. Los materiales de partida empleados en el procedimiento de arriba se obtienen según el procedimiento descrito en la solicitud Nº (Case Wo 8/1+2/E).

10. En los ésteres de los ácidos 3-acil- α -diformilmetil-2-oxo-1-acetidino[3,2-d]tiazolidin-metanocarboxílicos 4,4-disustituídos, obtenidos según la presente invención, así como los ácidos 7-amino-3-desacetiloximetil-3-formil-isócefaloesporaico están los radicales carboxilo esterificados con alcoholes, tales como los arriba mencionados. Estos compuestos son especialmente aquéllos de la fórmula XIa

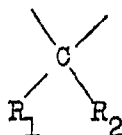


y sus tautómeros, así como los compuestos de fórmula XIIa





- y/o sus derivados, en la cual Ac significa un radical acilo, X el átomo de carbono disustituído del anillo tiazolínico y R_a el resto de un alcohol, tal como un resto hidrocarburo alifático o aralifático, sin sustituir o sustituido, especialmente un resto de alquilo inferior o un resto de halógeno-alquilo inferior, por ejemplo el resto 2,2,2-tricloroetílico, así como un resto fenil-alquilo inferior, y R_o un átomo de hidrógeno o un resto acilo.
- 5.
10. Restos acilo Ac o restos acilo representantes del radical R_o son en primer lugar aquéllos que se presentan en los derivados N-acílicos farmacológicamente activos del ácido 7-amino-cefaloesporaico, tales como el resto tienilacetilo por ejemplo el resto 2-tienilacetilo, el resto cloroetilcarbamilo, el resto cianacetilo o el resto fenilacetilo, o los restos acilo fácilmente dissociables, tales como el resto de un semiéster del ácido carbónico, por ejemplo el resto terc. butiloxicarbonilo, pudiendo estar un resto acilo R_o
- 15.
20. también por un resto 5-amino-5-carboxi-valerilo, que en caso dado contenga radicales amino y/o carboxi protegidos, así como por cualquier otro resto acilo adecuado, tal como un resto benzoilo o un resto benzoilo sustituido.
25. El resto -X- significa especialmente los radicales de fórmula





5. en la cual R_1 y R_2 significan los restos hidrocarburo arriba mencionados, especialmente los restos hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos, así como radicales carboxilo funcionalmente modificados y pudiéndose tomar juntos los dos sustituyentes y significar restos hidrocarburo bivalentes así como restos ftaloilo o radicales oxo ó tiono.

10. Los compuestos que se obtienen según la presente invención se pueden transformar, como muestra el esquema de fórmulas, en el ácido 7-amino-cefaloesporaico y sus derivados; esta transformación se puede realizar por ejemplo según el procedimiento descrito más abajo.

15. La invención se explica con más detalle en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

Ejemplo 1

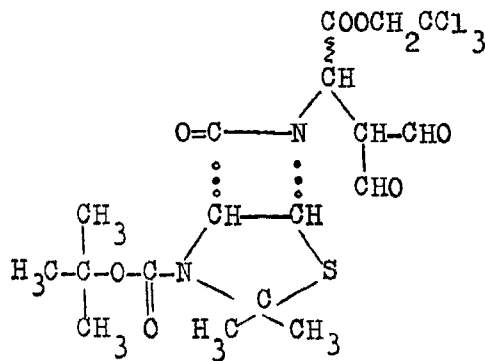
20. En dos preparados paralelos se agregan gota a gota a 400 ml de n-octano ligeramente hirviendo, en el plazo de 60 minutos, bajo agitación y en una atmósfera de nitrógeno, una solución de 6 g de 3,3-diformilmalato de 2,2,2-tricloroetilo en 100 ml de 1,2-dimetoxietano, destilándose simultáneamente a través de un suplemento de destilación 240 ml de mezcla de disolvente.
25. Después de enfriar se filtra bajo exclusión de humedad y el filtrado, que contiene el 3,3-diformil-acrilato de 2,2,2-tricloroetilo, se mezcla con 1 g de 3-terc.butiloxycarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on.
30. La mezcla de reacción se calienta durante 9 horas a 110° y después se evapora en vacío al chorro de agua. El residuo se extrae con 60 ml de benceno.



Los extractos bencénicos obtenidos de ambos preparados se reúnen y se extraen cinco veces, cada una con 75 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Las soluciones acuosas se agitan una vez con benceno y las soluciones orgánicas se reúnen; éstas contienen principalmente material de partida polímero. Los extractos bicarbonato sódicos se acidifican después de agregar cloruro metilénico con ácido cítrico a un pH de aproximadamente 5 y de la fase orgánica se obtiene el

5. 3-terc.butiloxycarbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino[3,2-d]tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo en bruto de fórmula

10.



1,158 g del producto en bruto se cromatografían en 45 g de gel de sílice lavado con ácido; mediante elución fraccionada con benceno, que contiene 10% de acetato de etilo, se obtiene primeramente el isómero B amorfo; bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 5,7 μ , 5,8 μ (ancha), 5,85 μ , 6,0 μ , 6,12 μ y 11,75 μ (ancha); seguido de una mezcla de ambos isómeros A y B, compuesta principalmente del isómero A, después con una mezcla 85:15 de benceno y acetato de

15.

20.



etilo isómero A casi puro, seguido de isómero A amorfo puro; $[\alpha]_D^{20} = -122^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,460$ en cloroformo), bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en $5,7 \mu$, $5,8 \mu$ (ancha), $5,9 \mu$, $6,05 \mu$, $6,25 \mu$ y $12,15 \mu$ (ancha); que se termina de lavar totalmente con una mezcla 75:25 de los mismos disolventes.

5.

Ejemplo 2

Una mezcla de 0,09 g de 3-terc.butiloxi-carbonil-4,4-dimetil-acetidino- $\sqrt{3,2-d}$ /tiazolidin-2-on y 0,27 g del 3,3-diformil-acrilato de 2,2,2-tricloro-etilo en bruto en 10 ml de xileno se calienta durante 10 horas a 110° y después se evapora. El residuo se recoge en benceno, la solución orgánica se extrae tres veces con solución saturada de bicarbonato sódico, los extractos acuosos reunidos se acidifican con ácido cítrico y se extraen tres veces con cloruro metilénico. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro se evaporan los extractos orgánicos y el residuo obtenido se cromatografía en gel de sílice. El 3-terc.-butiloxi-carbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino $\sqrt{3,2-d}$ /tiazolidinacetato de 2,2,2-tricloroetilo puro se eluye como descrito en el ejemplo 1 como una mezcla de los isómeros puros A y B con mezclas de benceno y acetato de etilo.

10.

15.

20.

25. Ejemplo 3

A 400 ml de n-octano ligeramente hirviendo (p.e. $125-129^\circ$) se gotea, agitando y conduciendo a través una débil corriente de nitrógeno, una solución de 6 g de 3,3-diformilmalato de 2,2,2-tricloroetilo en 100 ml de 1,2-dimetoxietano en el plazo de 45 minu-

30.



- tos. Aquí se ajusta la temperatura del baño de manera que simultaneamente, mediante un suplemento de destilación, se puedan separar 170 ml de disolvente. Terminada la adición se separan por destilación otros 20
5. ml de disolvente y la mezcla se enfría en hielo. Después de filtrar se le agregan al filtrado claro, amarillo intenso, que contiene el 3,3-diformilacrilato de 2,2,2-tricloroetilo, 1,2 g de 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetil-acetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on y la mezcla
10. se calienta durante 21 horas a 80°. Después de enfriar se agita la mezcla de reacción con 75 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de separar las dos fases se recoge la resina amarilla formada en cloruro metilénico; las dos soluciones orgánicas se
15. extraen 6 veces, cada una con 75 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos alcalinoacuosos se lavan una vez con 100 ml de éter, después se acidifican con ácido cítrico cristalino a un pH de aproximadamente 3-4 y se extrae dos veces con cloruro
20. metilénico. Se obtiene así el 3-terc.butiloxicarbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino[3,2-d]tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo deseado. El producto en bruto se reparte en 6 escalones entre cada vez 100 ml de tampón de fosfato (pH 8,0), sirviendo la
25. solución tampón como fase móvil y la solución bencénica como fase estacionaria; los productos se obtienen de las fases acuosas mediante acidificación con ácido cítrico cristalino, seguido de extracción con cloruro metilénico. En las primeras tres fracciones se acumulan
30. los productos secundarios, mientras que las fracciones

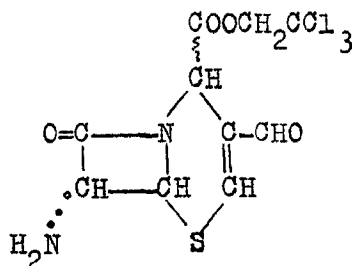


obtenidas de las tres últimas fases se vuelven a repartir entre benceno (cada vez 100 ml) y tampón de fosfato (pH aproximadamente 6,6, cada vez 50 ml) en 5 escalones; la fase inferior sirve como solución móvil.

5. En las 2 primeras fracciones se obtiene el producto puro (mezcla de los isómeros A y B), mientras que la tercera fracción de un producto impuro y la cuarta y quinta fracción productos secundarios.

Ejemplo 4

10. Una mezcla de 0,675 g de 3-terc.butiloxi-carbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino Δ [3,2-d]tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo (mezcla de los isómeros A y B) y 42 ml de ácido trifluoracético recién destilado se agita durante 2½ horas a
15. temperatura ambiente. El disolvente se evapora lo más totalmente posible bajo presión más reducida a temperatura ambiente. El residuo se agita durante un minuto aproximadamente con 2 ml de agua y después con 10 ml de cloruro metilénico y la mezcla orgánica se mezcla
20. con solución acuosa saturada de carbonato sódico y con otros 50 ml de cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con otros 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico en agua, después con solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico anhidro y sin calentar se evapora bajo presión más reducida. Se obtiene el 7-amino-3-desacetiloximetil-3-formil-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula



como mezcla de isómeros; bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 5,6 μ , 6 μ y 6,35 μ , bandas de absorción ultravioleta (en etanol) λ_{\max} 292 μ ($\epsilon = 13600$), que se acila sin ulterior limpieza.

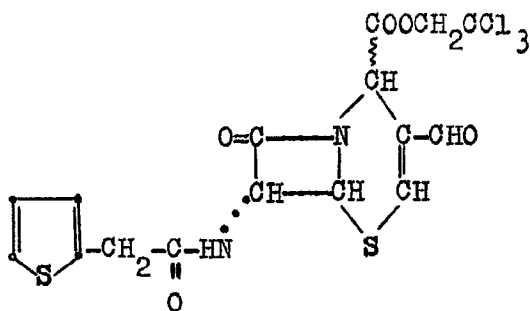
5. Partiendo de los isómeros puros A ó B se obtiene la misma mezcla de derivados del ácido isocéfalo-esporáico.

Ejemplo 5

10. Una solución de 0,063 g de 7-amino-3-des-acetiloximetil-3-formil-isocefalo-esporato de 2,2,2-tricloroetilo en bruto (obtenido por cierre de anillo del isómero A puro del 3-terc.butiloxycarbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino/3,2-d/tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo) en 12 ml de
15. benceno secado se mezcla con 4 ml de una solución, conteniendo 0,00626 g/ml de piridina en benceno, seguido de 1,65 ml de una solución de cloruro del ácido 2-tienilacético en benceno (conteniendo 0,02173 g/ml del cloruro ácido). Después de agitar durante 16 horas
20. se evapora el disolvente lo más posible, el residuo se agita con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae agitando con cloruro metilénico. El extracto orgánico (aproximadamente 25 ml) se lava con



- solución acuosa saturada de sal común, se seca y se evapora. El residuo se cromatografía en 4 g de gel de sílice lavado con ácido; con 75 ml de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo se obtiene el producto
5. C que corresponde al 3-desacetiloximetil-3-formil-7-(2-tianilacetilamino)-isocefaloespurato del 2,2,2-tricloroetilo de fórmula



10. y cristaliza espontáneamente en placas en una mezcla de éter y cloruro metilénico; p.f. 155-157°; $[\alpha]_D = + 342^\circ \pm 11^\circ$ (c = 0,091 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 2,95 μ , 5,675 μ (ancha), 6,025 μ , 6,35 μ y 6,7 μ ; bandas de absorción ultravioleta (en etanol) a 238 m μ y 290,5 m μ .
15. Con otros 40 ml de la mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo se eluye una cantidad ulterior del producto C casi puro y con adicionales 20 ml de la misma mezcla una mezcla del producto C y un isómero de estructura D, mientras que con 25 ml de una mezcla 4:1
20. de benceno en acetato de etilo se obtiene un isómero de estructura D casi puro del 3-desacetiloximetil-3-formil-7-(2-tianilacetilamino)-isocefaloespurato de



- 2,2,2-tricloroetilo; el isómero de estructura D muestra bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en $5,65 \mu$ (más débiles que en el producto C), 5μ , $6,2 \mu$ (no existente en el producto C) y $6,35 \mu$; bandas de absorción ultravioleta (en etanol) λ_{\max} 239 $m \mu$ y 300 $m \mu$.

Ejemplo 6

- Una solución de 0,343 g de 7-amino-3-des-acetiloximetil-3-formil-isocefaloespórato del 2,2,2-tricloroetilo (obtenido por cierre de anillo de la mezcla de los isómeros A y B del 3-terc.butiloxicarbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino Δ 3,2-d7-tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo) en 70 ml de benceno seco se mezcla agitando con 0,16 ml de piridina secada, seguido de 7,7 ml de una solución que contiene 0,0238 g/ml de cloruro del ácido 2-tienilacético. La mezcla de reacción se agita durante 16 horas y el material sódico, principalmente hidrocioruro de piridina, se separa por filtración. El filtrado se evapora bajo presión reducida, el residuo se agita con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae agitando con 150 ml de benceno. Después de lavar con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (dos veces) y una solución acuosa saturada de sal común, la fase orgánica se seca y se evapora. El residuo se cromatografía en 24 g de gel de sílice lavado con ácido; con 450 ml de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo se eluye como producto no cristalino el 3-desacetiloximetil-3-formil-7-(2-tienilacetilamino)-isocefaloespórato de 2,2,2-tri-



5. cloroetilo (producto C), con 150 ml de la misma mezcla una mezcla del producto C y del isómero de estructura D y con 100 ml de la mezcla principalmente el isómero de estructura D, mientras que con 150 ml de una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo se obtiene el isómero de estructura D casi puro.

Ejemplo 7

10. A 0,5 g de 3-desacetil-3-formil-7-(2-tienil-acetilamino)-isocefaloespurato del 2,2,2-tricloroetilo en una mezcla de 10 ml de ácido acético y 3 ml de agua se agrega 1 g de acetato de cromo II húmedo recién preparado y la mezcla se agita en una atmósfera de dióxido de carbono durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de diluir con 100 ml de éter y 80 ml de agua se
15. filtra la mezcla, se separa la fase acuosa y se extrae con éter, y las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces, cada una con 60 ml de agua. De la solución etérea secada se obtiene después de evaporar el ácido correspondiente como producto en bruto.

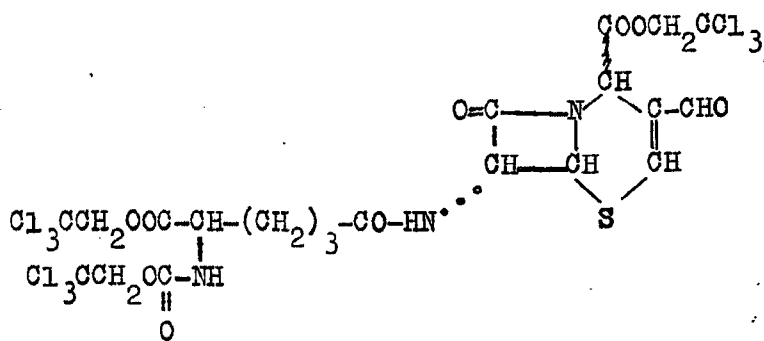
20. Ejemplo 8

- La solución del dicloruro del ácido N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-D- α -amino-adípico en cloruro metilénico se mezcla, enfriando y agitando, en el plazo de 20 minutos con 0,065 g de 7-amino-3-desacetiloximetil-
25. 3-formil-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo en 2 ml de cloruro metilénico y 0,015 ml de piridina. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se trata con una mezcla de 2 ml de cloruro metilénico; 0,014 ml de piridina y 0,025 ml de
30. 2,2,2-tricloroetanol. Después de dejar reposar durante

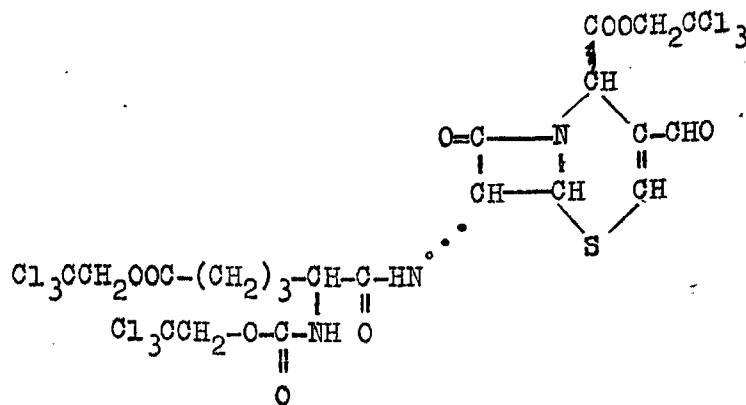


16 horas se diluye con cloruro metilénico, la solución orgánica se lava con solución saturada de bicarbonato sódico y agua, se seca y se evapora hasta secar. El producto en bruto obtenido se cromatografía en 6 g de

- 5. gel de sílice limpiado. Con mezclas 85:15 y 80:20 de benceno y acetato de etilo se obtienen los isómeros 3-desacetiloximetil-3-formil-7- β -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula
- 10.

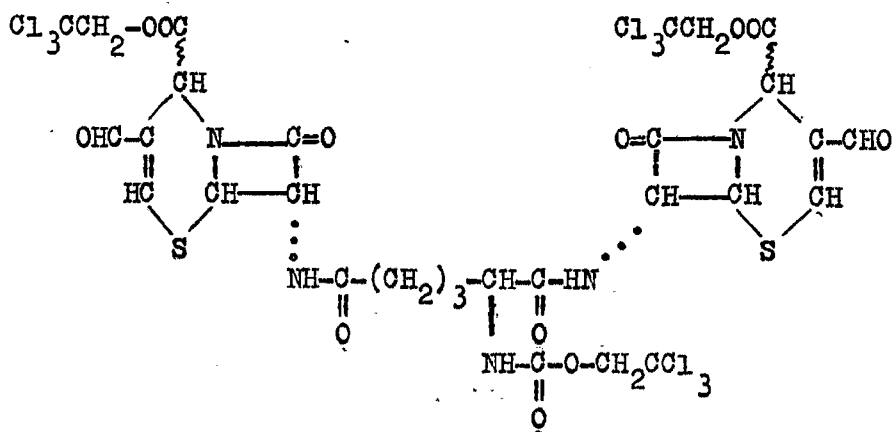


y 3-desacetiloximetil-3-formil-7- β -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula



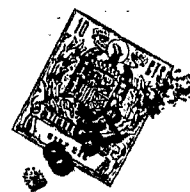


eluyendo por separado. Ambos productos son aceites casi incoloros y muestran en el espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) bandas en 2,95 μ , 5,62 μ , 5,80 μ , 6,00 μ , 6,37 μ y 6,70 μ . Con una mezcla 60:40 de benceno y acetato de etilo se puede eluir una pequeña cantidad de un compuesto polar, al que le corresponde la fórmula



El material de partida empleado en el ejemplo se obtiene de la manera siguiente:

10. A 270 g de fosgeno líquido se agregan a -30° 194 ml de 2,2,2-tricloroetanol, sin que se presente reacción. La mezcla de reacción se diluye a la misma temperatura con 500 ml de tetrahidrofurano absoluto y después se trata gota a gota a -40° con 162 ml de piridina,
15. lo que tiene como consecuencia una precipitación inmediata de hidrocloreuro de piridina. Poco antes de terminar la adición de la piridina se calienta la mezcla de reacción en el plazo de 30 segundos de -30 a $+35^\circ$; la reacción se mantiene sumergiendo el recipiente de reacción en una mezcla de acetona y hielo seco. La mezcla
- 20.



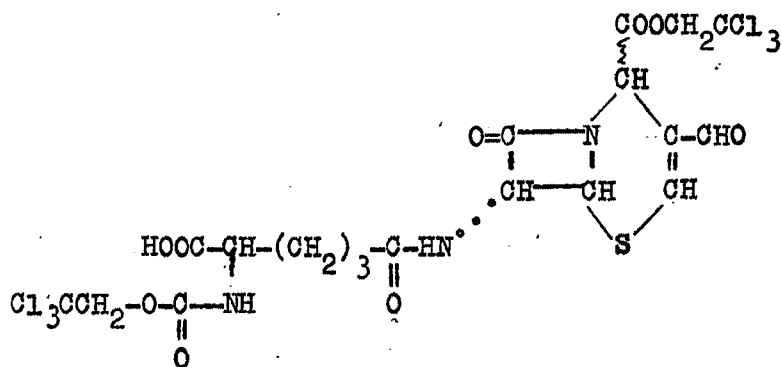
- de reacción se agita entonces bajo una atmósfera de nitrógeno durante una hora enfriando en la mezcla de refrigeración y durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de filtrar los cristales incoloros estos
5. se lavan con 1500 ml de éter absoluto y la solución orgánica turbia se filtra a través de una capa de unos 2-3 cm de espesor de sulfato de magnesio, se concentra bajo presión reducida y se destila. Se obtiene el clorocarbonato de 2,2,2-tricloroetilo a 52-53°/9-10 mm Hg.
10. A una solución bien agitada de 1,51 g de ácido D- α -amino-adípico en 20 ml de solución 2N de sosa cáustica se agregan primeramente 4 g de cloruro 2,2,2-tricloroetoxicarbonílico y después de 40 minutos otros 2 g del mismo compuesto. Después de 20 minutos asciende el pH de la solución a aproximadamente 8, después de lo
15. cual se agregan 5 ml de solución 2N de sosa cáustica y la mezcla se extrae después de 20 minutos dos veces, cada una con 50 ml de éter. La solución acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 6N y después se concentra
20. en vacío al chorro de agua a un volumen de aproximadamente 50 ml, con lo cual se precipita una parte del producto de reacción. Este último se extrae con acetato de etilo; después de secar y evaporar la solución orgánica se frota el residuo con cloruro metilénico y la fase líquida se aspira; el ácido N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-D- α -aminoadípico obtenido funde a 137,5°;
25. $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ (c = 1,03 en solución acuosa 1N de sosa cáustica).
30. Una suspensión de 0,156 g de pentacloruro de fósforo en 1 ml de éter absoluto se mezcla con 0,0845 g



- de ácido N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-D- α -aminoadípico; la mezcla se deja reaccionar durante 15 minutos a temperatura ambiente y entonces se evapora hasta secar. Se obtiene así el dicloruro en bruto del ácido N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-D- α -aminoadípico que se seca a 0,01 mm Hg y se disuelve en 2 ml de cloruro metilénico:
- 5.

Ejemplo 9

- Una mezcla de 0,0477 g de 7-amino-3-desacetil-oximetil-3-formil-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloro-
 10. etilo (ejemplo 4) y 0,034 g de ácido N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-D- α -aminoadípico (ejemplo 8) en 1 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 0,021 g de carbodiimida dicitclohexílico. Después de 75 minutos se separa la N,N'-diclorohexilúrea por filtración y se lava con éter
 15. y cloruro metilénico; el filtrado se evapora y el residuo \surd espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) con bandas en 2,95 μ , 3,0 μ , 5,65-5,8 μ , 6,0 μ , 6,20 μ , 6,37 μ , 6,68 μ , 7,35 μ , 8,3 μ y 8,7 μ , que contiene el 3-desacetiloximetil-3-formil-7-D-5-carboxi-5-
 20. (2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula





- se recoge en 1 ml de cloruro metilénico y se mezcla con 0,038 g de 2,2,2-tricloroetanol, 0,007 g de piridina y 0,0223 g de carbodiimida dicitclohexílica. Después de dejar reposar durante 18 horas se evapora el cloruro metilénico bajo presión reducida y el residuo se recoge en 2 ml de benceno. Se separa por filtración la N,N'-dicitclohexilúrea no disuelta y se lava ulteriormente con benceno. El filtrado se vuelve a filtrar, se reúne con el líquido del lavado ulterior y después se reduce mediante evaporación bajo presión reducida a un volumen de 10 ml. La solución se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico en agua, se seca con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida.

- El material amarillento cristaloso se cromatografía en 8 g de gel de sílice, preparándose la columna en benceno y tomándose fracciones de 10 ml. Las fracciones eluidas con 10 ml de benceno, 40 ml de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo y 10 ml de una mezcla 3:1 de benceno y acetato de etilo se desechan; las siguientes fracciones eluidas con 30 ml de la mezcla 3:1 de benceno y acetato de etilo se reúnen; éstas contienen el 3-desacetiloximetilo-3-formil-7- β -5-(carboxi-2,2,2-tricloroetoxi)-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-isocefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo. La siguiente fracción de 10 ml de la misma mezcla de disolventes contiene la mezcla de los dos isómeros de estructura, mientras que se reúnen las que se obtienen con los siguientes 40 ml de la mezcla 3:1 de benceno y acetato de etilo y se recogen en poco benceno. Después separar por filtración una ulte-



- rior cantidad pequeña de N,N'-diciclohexilúrea, se evapora la solución bencénica; se obtiene así el 3-desacetiloximetil-3-formil-7- α -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo, que se elabora sin ulterior limpieza.
- 5.

Ejemplo 10

- Después de reposar durante un mes se cromatografían 0,054 g de 3-desacetiloximetil-3-formil-7-
10. (2-tienilacetilamino)-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo (ejemplo 6; producto C no cristalizado) nuevamente como indicado en el ejemplo 6, en 3 g de gel de sílice y se eluye con una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo. Se obtiene así en forma cristalina
15. el isómero C1 del 3-desacetiloximetil-3-formil-7-(2-tienilacetilamino)-isócefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo que en una mezcla de éter y cloruro metilénico cristaliza en agujas; p.f. 133,5 - 135,5°; $[\alpha]_D^{20} = +440^{\circ}$ ($c = 0,1648$ en cloroformo). El espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) y el trayecto de recorrido en el cromatograma de capa delgada
20. (sistema = benceno:acetato de etilo 1:1) son idénticos con los del producto C (ejemplo 4).

Ejemplo 11

25. Una solución de 12 g de 3,3-diformil-malato de 2,2,2-tricloroetilo en 200 ml de 1,2-dimetoxi-etano se vierte durante 30 minutos lentamente a 800 ml de octano ligeramente hirviendo. A través de la solución se conduce una corriente lenta de nitrógeno secado y
30. mediante destilación se separan 200 ml del líquido du-



5. rante y 100 ml después de la adición. La solución amarilla se enfría y se filtra y el filtrado, que contiene el 3,3-diformil-acrilato de 2,2,2-tricloroetilo, se mezcla con 2 g de 3-terc.butiloxicarbonil-4,4-dimetilazetidino[3,2-d]tiazolidin-2-on y se agita durante 67½ horas.

10. La mezcla de reacción se concentra a 50° y bajo el vacío de la bomba de chorro de agua a un volumen de 300 ml y se diluye con 200 ml de éter. La solución se decanta y se lava 5 veces con 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Cada extracto individual se lava con 150 ml de pentano, empleándose la misma solución orgánica para todos los extractos acuosos. Las fases acuosas se introducen y agitan cada 15. vez inmediatamente en 250 ml de cloruro metilénico frío como el hielo y la suspensión se pone ácida con ácido cítrico sólido. Las siguientes soluciones de bicarbonato sódico se agregan a la misma suspensión y ésta se acidifica inmediatamente con ácido cítrico sólido. La solución orgánica se separa, la fase ácida se extrae dos 20. veces con 200 ml de cloruro metilénico y las soluciones orgánicas reunidas se secan y se evaporan; se obtiene así un producto "ácido".

25. La solución éter-octano se reúne con la solución de pentano, se seca y se evapora; se obtiene así un producto "neutro".

30. El material gomoso que se obtiene después de decantar la solución éter-octano se disuelve en 250 ml de cloruro metilénico y se extrae cinco veces con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Cada



5. uno de los extractos acuosos se acidifica con ácido cítrico y se elabora como arriba indicado al producto "ácido". La solución cloruro metilénico se seca y da una cantidad ulterior del producto "neutro". El material "ácido" reunido se cromatografía en gel de sílice lavado con 110 g de ácido.

	<u>Fracción</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Volumen</u> (en ml)	<u>Eluado</u> (en g)
10.	1 - 3	Benceno:acetato de etilo (97:3)	900	0,055
	4 - 9	Benceno:acetato de etilo (9:1)	1800	0,110
	10 - 16	"	2100	0,554
	17 - 19	"	900	0,105
15.	20 - 30	"	3300	0,283
	31 - 37	Benceno:acetato de etilo (85:15)	2100	0,152

20. Las fracciones 10 - 16 (aducto no puro B) se limpian mediante distribución en contracorriente con ayuda de un tampón de fosfato de pH 6,8 a través de 13 escalones, empleándose cada vez 40 ml de una mezcla 1:1 de benceno y éter como fase estacionaria y 40 ml del tampón en cada escalón. La fase acuosa se acidifica en cada escalón con ácido cítrico, se extrae con cloruro metilénico y el extracto cloruro metilénico se reúne con la solución éter-benceno, se seca y se evapora. De los escalones 6-12 se obtiene el isómero B puro del 3-terc.butiloxicarbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino[3,2-d]tiazolidin-acetato de 2,2,2-tri-cloroetilo; espectro de absorción infrarrojo (en cloruro

25.

30.



metilénico). Bandas en $3,2 \mu$ (ancha), $3,5 \mu$ (ancha), $5,65 \mu$ (escalón), $5,7 \mu$, $5,88 \mu$, $6,02 \mu$ y $6,15 \mu$; $[\alpha]_D = -188^\circ \pm 1^\circ$ ($c = 0,72$ en cloroformo.)

5. El isómero A del 3-terc.butiloxicarbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino[3,2-d]tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo se obtiene puro de las fracciones 20 - 37 y muestra bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en $3,2 \mu$ (ancha), $3,5 \mu$ (ancha), $5,65 \mu$ (escalón), $5,7 \mu$, $5,9 \mu$, $6,06 \mu$ y $6,25 \mu$; $[\alpha]_D = -122^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,46$ en cloroformo).

Ejemplo 12

15. Una mezcla de 0,208 g del isómero B del 3-terc.butiloxicarbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino[3,2-d]tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo en 12,5 ml de ácido trifluoroacético se agita durante 2 horas y después se concentra sin calentar. El residuo se agita durante 10 segundos con 4 ml de agua; se agregan 5 ml de cloruro metilénico, seguido de 8 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico
20. en agua y ulteriores 40 ml de cloruro metilénico. La parte acuosa se lava con otros 40 ml de cloruro metilénico, las soluciones orgánicas reunidas se lavan con 15 ml, después con 20 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico y 10 ml de una solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se concentra, sin calentar. El residuo se tritura con 3 ml de hexano y se seca. Se obtiene así el isómero B del 7-amino-3-desacetiloximetil-3-formilisocefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo; espectro de absorción ultravioleta (en 95 % de etanol) $\lambda_{max} 294 m \mu$, que se
- 25.
- 30.



8 SEP 1966

elabora inmediatamente.

Una solución de 0,104 g del producto de arriba en 30 ml de benceno seco se mezcla agitando con 1,4 ml de una solución de piridina en benceno, que contiene 0,03126 g de la base/ml, seguido de 2,54 ml de una solución bencénica que contiene 0,02168 g de cloruro del ácido 2-tienilacético/ml. Después de agitar durante 16 horas se filtra la mezcla de reacción, el filtrado se concentra sin calentar a un volumen de 2 ml y el residuo se trata con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico en agua y con 30 ml de benceno. La solución orgánica se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico en agua, y una solución acuosa saturada de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo da mediante cristalización en una mezcla de cloruro metilénico y éter el isómero C 1 del 3-desacetiloximetil-3-formil-7-(2-tienilacetilamino)-isocefaloesperato de 2,2,2-tricloroetilo, p.f. 131-135°.

La lejía madre de la cristalización se evapora y el residuo se cromatografía en 1 g de gel de sílice lavado con ácido:

<u>Fracción</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Volumen</u> (en ml)	<u>Eluado</u> (en g)
1 - 3	Benceno-acetato de etilo (95:5 y 9:1)	20	0,002
25. 4 - 7	Benceno-acetato de etilo (9:1)	40	0,017

Las fracciones 4-7 se recrystalizan en una mezcla de cloruro metilénico-éter y dan una cantidad ulterior del isómero C 1, p.f. 133-135°. Recrystalizado en una mezcla de cloruro metilénico y éter funde el producto



a 135,5 - 135°; $[\alpha]_D = +485^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,137 en cloroformo); espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) con bandas en 2,95 μ , 5,6 μ , 5,65 μ (escala-lón), 6 μ y 6,35 μ .

5. Ejemplo 13

Una mezcla del isómero A del 3-terc.butiloxi-carbonil- α -diformilmetil-4,4-dimetil-2-oxo-1-acetidino $\overline{[3,2-d]}$ tiazolidin-acetato de 2,2,2-tricloroetilo (ejem-plo 11) y 10 ml de ácido trifluoracético se elabora co-mo descrito en el ejemplo 12. El isómero A 1 en bruto

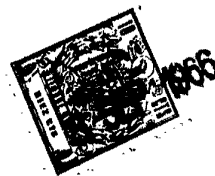
10. del 7-amino-3-desacetiloximetil-3-formil-isocefaloespo-rato de 2,2,2-tricloroetilo; espectro de absorción ul-travioleta (en 95 % etanol) λ_{max} 294 m μ ; se disuelve en 15 ml de benceno y se mezcla con 0,04 ml de piridina

15. seguido de 2 ml de una solución bencénica de cloruro del ácido 2-tiofen-acético que contiene 0,01555 g del cloruro del ácido/ml. La mezcla de reacción se elabora como descrito en el ejemplo 12 y el producto obtenido se cromatografía en 3,5 g de gel de sílice lavado con

20. ácido:

<u>Fracción</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Volumen</u> (en ml)	<u>Eluado</u> (en g)
1	Benceno	20	-
25. 2 - 5	Benceno-acetato de etilo (95:5)	60	-
6 - 7	Benceno-acetato de etilo (90:10)	20	0,001
8 - 11	"	40	0,026

30. Las fracciones 8 - 11 cristalizan en una mezcla de clo-ruro metilénico-éter y el isómero C del 3-desacetil-



- oximetil-3-formil-7-(2-tienilacetilamino)-isocefalo-
esporato de 2,2,2-tricloroetilo obtenido funde a 155-
157°; $[\alpha]_D = +317^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5965 en cloroformo);
espectro de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico)
5. con bandas en 2,88 μ , 5,6 μ , 5,65 μ (escalón), 5,98 μ
y 6,35 μ . El producto es idéntico al compuesto descrito
en el ejemplo 5.
- Los materiales de partida empleados en los
ejemplos de arriba se obtienen según el procedimiento
10. descrito en la solicitud nº (Case Wo 8/1+2/E)
así como también en la forma siguiente:
- Una mezcla de 33,5 g de ácido d-tartárico,
200 ml de 2,2,2-tricloroetanol recién destilado, 100
ml de tolueno absoluto y 1,92 g de hidrato del ácido
15. p-toluenosulfónico se hierve durante 12 horas agitando
y bajo reflujo, recogiénose el agua formada (8 ml) en
el separador de agua. La mezcla de reacción se lava
tres veces, cada una con 50 ml de una mezcla 1:1 de
una solución saturada de bicarbonato sódico y agua de
20. hielo y dos veces, cada una con 60 ml de agua de hielo,
los extractos acuosos se extraen con benceno y las so-
luciones orgánicas reunidas se secan sobre sulfato só-
dico y se evaporan. Se destila el exceso del 2,2,2-tri-
cloroetanol y el residuo se disuelve en 200 ml de ben-
25. ceno caliente. La solución se diluye con 100 ml de he-
xano, se enfría y se inyecta. Se separa por filtración
el d-tartrato de di-2,2,2-tricloroetilo cristalino, se
lava con hexano y se seca a temperatura ambiente; éste
funde, después de recrystalizar en benceno a 101,5-
30. 103,5°; $[\alpha]_D = +9^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,04 en cloroformo);

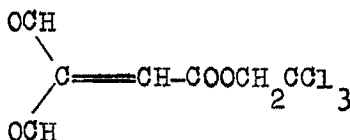


bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en $2,75 \mu$, $5,7 \mu$, $7,35 \mu$, $7,8 \mu$, $(8,3 \mu)$, $8,5 \mu$, $8,9 \mu$, $9,15 \mu$, $9,95 \mu$ y $12,35 \mu$. De la lejía madre se puede aislar una cantidad ulterior del producto deseado.

5. Una solución de 123,4 g del d-tartrato de di-2,2,2-tricloroetilo en 2000 ml de metanol se diluye con 800 ml de agua; la mezcla se enfría a 10° y se mezcla con una solución caliente ($30-40^{\circ}$) de 70,59 g de peryodato sódico en 600 ml de agua, gota a gota durante el plazo de 45 minutos y a una temperatura de $10-12^{\circ}$. Después de alcanzar la temperatura ambiente se sigue agitando durante 19 horas a 23° , después se agregan 600 g de sal común y 2000 ml de acetato de etilo. Después de agitar durante dos horas se separa la fase orgánica; la mezcla que queda se agita fuertemente durante 20 minutos con 1000 ml de acetato de etilo y después de separar la solución orgánica se vuelve a extraer con 1000 ml y 500 ml de acetato de etilo. Los dos primeros extractos se reúnen, se seca sobre sulfato sódico y se evapora; el residuo se vuelve a evaporar con xileno hasta secar. Los otros dos extractos orgánicos se tratan de igual forma, se reúne con el residuo obtenido en primer lugar y se extrae una vez con 500 ml y dos veces, cada una con 250 ml de acetona caliente. El disolvente se evapora, una mezcla del residuo en 500 ml de benceno se evapora hasta secar y el producto en bruto se disuelve en 1600 ml de benceno hirviendo y se filtra. Después de agregar 2 - 3 ml de agua se agita la mezcla a 5° y después de lavar con benceno y pentano y secar al aire se obtiene el glicolato de 2,2,2-tricloroetilo en forma
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



- en el plazo de 50 minutos a 15 ml de n-octano ligeramente hirviendo; aquí se mantiene la temperatura del baño de manera que simultáneamente se pueden separar por destilación 10 ml de la mezcla de disolventes. Se
5. obtiene una solución amarillo intenso mientras que durante la separación del agua y al enfriar comienza a precipitar material polímero en copos y como resina marrón amarillenta. La solución se decanta del material sólido y se evapora a 30° de temperatura del baño y 0,2
10. mm Hg. Se obtiene así el 3,3-diformil-acrilato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula



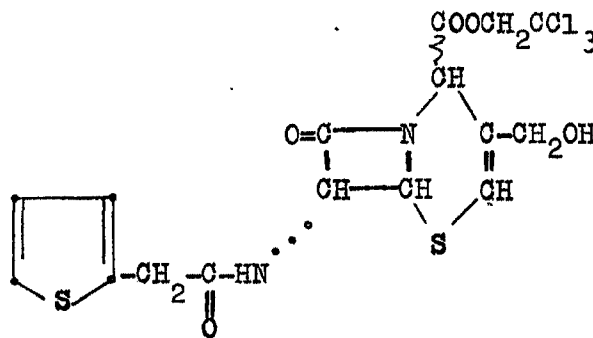
- como aceite amarillo que destilando lentamente descom-
pone a 0,001 mm Hg. Sumergiendo un matraz mantenido ba-
jo una presión de 0,001 mm Hg en un baño de aceite pre-
calentado a 140° se puede sublimar el producto deseado
15. en el plazo de 15-30 segundos como aceite amarillo, que al enfriar se vuelve viscoso; en el espectro de resonancia nuclear muestra (en tetraclorocarbono) señales a 4,82 ppm. (2H), 7,07 ppm. (1H), 9,92 y 10,44 ppm, (cada
20. vez 1H); espectro de absorción infrarrojo (en tetraclorocarbono) bandas en 3,70 μ, 5,75 μ, 5,98 μ, 6,15 μ, 7,35 μ, 8,50 μ, 9,70 μ y 10,70 μ; y espectro de absorción ultravioleta (en ciclohexano) λ_{max} 234 m μ.

- Los compuestos preparados según el procedi-
miento de la presente invención se pueden por ejemplo
25. seguir elaborando como sigue:



Ejemplo A

Una solución de 0,07 g de 3-desacetiloximetil-3-formil-7-(2-tienilacetilamino)-isocefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo en 5 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 1,35 ml de una solución 0,18 molar de diborano en tetrahidrofurano; ésta última se obtiene según el procedimiento de Freeguard et al., Chem. e Ind. 1965, 471. Después de reposar durante 10 minutos a temperatura ambiente se agregan 0,5 ml de agua y la solución se evapora bajo presión reducida. Se obtiene así como residuo sólido una mezcla de ácido bórico y un material cristaloso que contiene el 7-(2-tienilacetilamino)-desacetil-isocefaloesporati de 2,2,2-tricloroetilo en bruto de fórmula

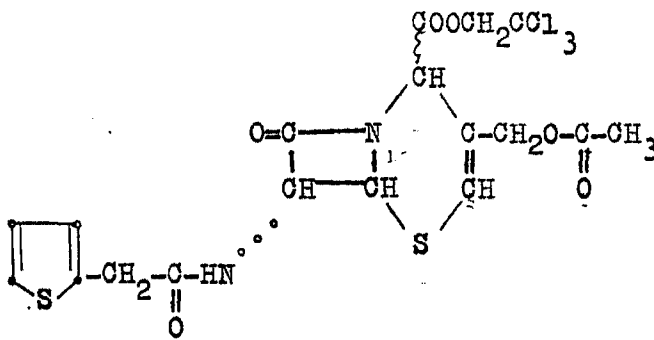


15. La fracción soluble en cloruro metilénico muestra en el espectro de absorción infrarrojo bandas en 2,65 μ , 2,95 μ , 5,65 μ , aproximadamente 5,7 μ y 6,0 μ .

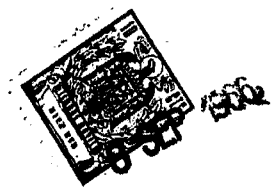
La mezcla arriba obtenida se disuelve en 2 ml de anhídrido del ácido acético y 1 ml de piridina, la solución se deja reposar durante 5 horas a temperatura ambiente y el disolvente se destila entonces a 60° bajo presión reducida. El residuo se recoge en algo de tolueno y el disolvente se vuelve a evaporar para



- lograr una eliminación total de las partes volátiles. El residuo se extrae con 10 ml de cloruro metilénico, el residuo insoluble se separa por filtración y el filtrado y los líquidos de lavado se evaporan bajo presión reducida. El material cristaloso amarillo obtenido muestra en el cromatograma de capa delgada (placa de gel de sílice, mezcla 1:1 de benceno y acetato de etilo) además de algunas impurezas polares prácticamente sólo una mancha, $R_f = 0,6$. El material se cromatografía en 5 g de gel de sílice lavado con ácido (aplicado en benceno, tamaño de la columna 100 x 12 cm); se toman fracciones de 10 ml. Las fracciones obtenidas con 10 ml de benceno y con 10 ml de una mezcla 3:1 de benceno y acetato de etilo se desechan. Las siguientes tres fracciones de cada vez 10 ml de una mezcla 3:1 de benceno y acetato de etilo eluyen el 7-(2-tienilacetilamino)-isocefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo puro de fórmula

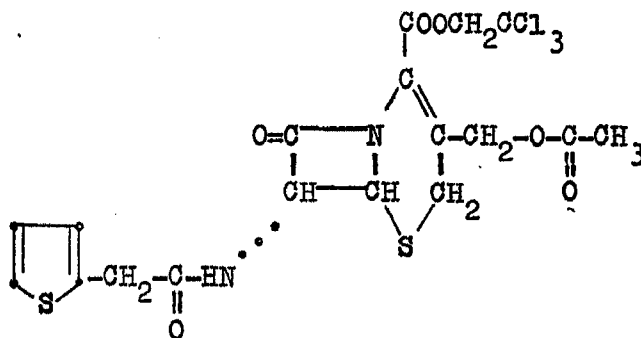


20. cristalizando el producto de las fracciones 4 y 5 en 0,5 ml de etanol absoluto, p.f. 102°; $[\alpha]_D^{20} = +320^\circ$ (c = 1,01 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 2,95, 5,65 μ , 5,7 μ , 5,75 μ , 5,97 μ , 6,2 μ (escalón), 6,7 μ , 7,3 μ , 7,65 μ ,



8,25 μ (fuerte), 8,75 μ y 9,75 μ .

5. Una solución de 0,0446 g de 7-(2-tienilacetilamino)-isocefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo en 7 ml de piridina se deja reposar durante 3 días (giro óptico constante $[\alpha]_D^{20} = 249^\circ \pm 1^\circ$) y después se evapora varias veces, agregando cada vez tolueno, bajo presión reducida. De acuerdo con la cromatografía de capa delgada y los espectros de resonancia nuclear demuestra ser el producto obtenido una mezcla al 24:76 del 7-(2-tienolacetilamino)-cefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula
- 10.

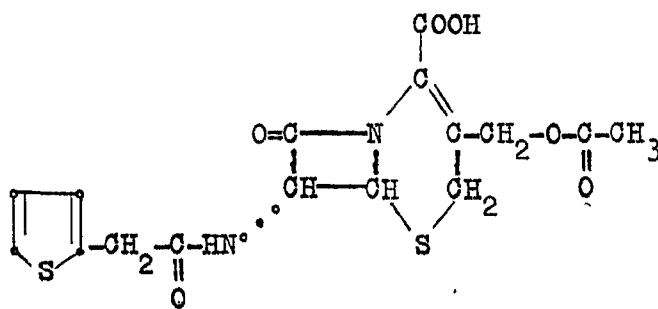


15. y del 7-(2-tienilacetilamino)-isocefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo. La mezcla se separa mediante cromatografía en 3,5 g de gel de sílice limpiado, eluyéndose con 70 ml de una mezcla 9:1 de benceno y acetato de etilo y 20 ml de una mezcla 3:1 de benceno y acetato de etilo y separando fracciones de 5 ml. El 7-(2-tienilacetilamino)-cefaloesporato deseado de 2,2,2-tricloroetilo se obtiene de las fracciones 5-9 y funde, después de recrystalizar dos veces en poco benceno a 120-123°; $[\alpha]_D^{20} = +14^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,95 en cloroformo); bandas de absorción infra-
- 20.



rrojo (en cloruro metilénico) en 2,95 μ , 5,60 μ , 5,77 μ , 5,93 μ y 6,70 μ .

- Una solución de 0,1 g de 7-(2-tienilacetil-amino)-cefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo en 1,8 ml de ácido aceite acuoso al 90% se mezcla en porciones, en el plazo de 30 minutos con 0,4 g de polvo de cinc y la mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y después se centrifuga. La solución clara se evapora varias veces agregando cada vez tolueno,
5. el residuo se agita con 5 ml de agua y 25 ml de tolueno y gota a gota se mezcla con ácido clorhídrico 2N, hasta que la fase acuosa tenga un pH de aproximadamente 2. Después de lavar tres veces con solución saturada de sal común y secar se evapora la solución orgánica y el residuo se cristaliza en una mezcla de benceno y acetato de etilo. Se obtiene así el ácido 7-(2-tienilacetil-amino)-cefaloesporaico de fórmula
- 10.
- 15.

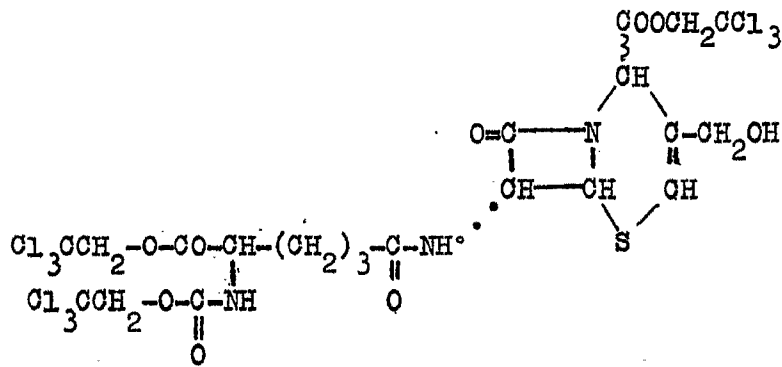


- que funde a 160 - 160,5°; $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ (c = 1,03 en acetonitrilo); bandas de absorción infrarrojo (bromuro potásico) en 3,10 μ , 5,65 μ , 5,75 μ , 6,05 μ y 6,55 μ ; bandas de absorción ultravioleta (en etanol) $\lambda_{\max}^{239} \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 13600$) y 262 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 7750$).
- 20.

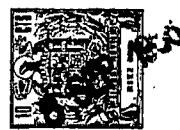


Ejemplo B

- Una solución de 0,017 g de 3-des-acetoximetil-3-formil-7- β -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-iso-cefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo en 0,2 ml de tetra hidrofurano se mezcla con 0,1 ml de una solución 0,18 molar de diborano en tetrahidrofurano. Después de re-
 5. posar durante 10 minutos se agrega una gota de agua y la mezcla se evapora bajo presión reducida hasta secar.
10. Como la reducción demuestra no ser completa se repite nuevamente la reacción de arriba, empleando cada vez 0,17 ml de solución de diborano. Después de evaporar bajo presión reducida se disuelve el producto en bruto que contiene el 7- β -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-
15. (2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-des-acetil-isocefaloespurato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula



- en 10 gotas de anhídrido del ácido acético y 5 gotas de piridina, se deja reposar durante 4 horas y la mezcla de reacción se evapora bajo presión reducida y el
- 20.

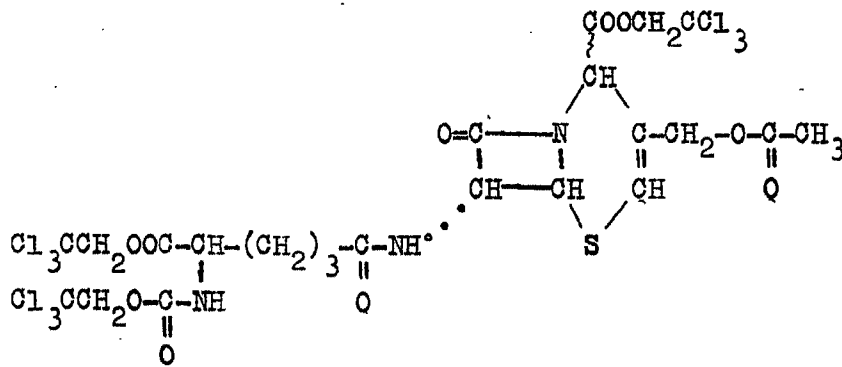


residuo se cromatografía en 1 g de gel de sílice, eluyendo primeramente con 10 ml de benceno y después con 5 ml de una mezcla 4:1 de benceno y acetato de etilo.

Las fracciones 4 y 5 se recogen individualmente en algunas gotas de benceno y las suspensiones se filtran a

5. través de un tapón de algodón y se evaporan bajo una atmósfera de nitrógeno. De la fracción 5 se obtiene un producto en forma de melaza que se cristaliza de una pequeña cantidad de etanol acuoso al 70% bajo inyección

10. y rascado. El 7- \overline{D} -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-isocefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo de fórmula



obtenido funde, después de recristalizar en etanol a 111-114°; $[\alpha]_D^{20} = +220^\circ$ (c = 1,01 en cloroformo);

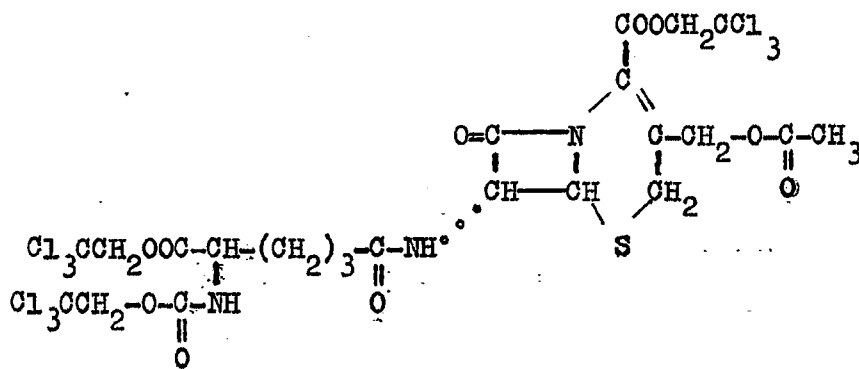
15. bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 2,95 μ , 5,65 μ , 5,72 μ , 5,80 μ , 5,97 μ , 6,25 μ y 6,7 μ ; bandas de absorción ultravioleta (en etanol) λ_{max} 250 m μ ($\epsilon = 8900$).

Una solución recién preparada de 0,2 g de 7-

20. \overline{D} -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-valerilamino-7-isocefaloesporato de 2,2,2-



- tricloroetilo en 3 ml de piridina se deja reposar durante 4 días a 20°. Después de evaporar 3 veces la solución con cada vez 3 ml de tolueno bajo presión reducida se cromatografía el residuo en 60 g de gel de sílice limpiado eluyendo con 600 ml de una mezcla 4:1 y 100 ml de una mezcla 3:1 de benceno y acetato de etilo y tomándose fracciones de cada vez 30 ml. Las fracciones 12-14 dan el 7- Δ -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonilamino)-valerilamino- γ -cefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo puro de fórmula

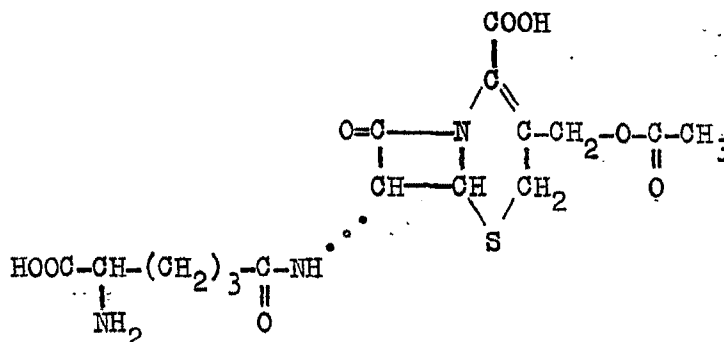


- que, después de recristalizar en tetraclorocarbono funde a 157-159°; $[\alpha]_D^{20} = +40$ (c = 0,76 en cloroformo); bandas de absorción infrarrojo (en cloruro metilénico) en 2,95 μ , 5,63 μ , 5,76 μ , 5,95 μ , 6,1 μ y 6,7 μ ; bandas de absorción ultravioleta (en etanol) $\lambda_{\text{max}} 266 \text{ m}\mu$ ($\mathcal{E} = 8600$).

- Una solución de 0,3 g de 7- Δ -5-(carbo-2,2,2-tricloroetoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonilamino)-valerilamino- γ -cefaloesporato de 2,2,2-tricloroetilo en 7,2 ml de ácido acético al 90 % se mezcla en porciones con 1,8 g de polvo de cinc y durante 2 horas se agita



- a temperatura ambiente. Después de centrifugar se evapora la solución clara que queda encima, el residuo se disuelve en 0,5 ml de agua y se filtra a través de una columna de 2 g de un intercambiador de iones (Amberlite IR 45; forma de acetato). Lévese ulteriormente con 20 ml de agua y el filtrado se deja fluir a través de una columna de 5 g de otro preparado intercambiador de iones (Dowex 50 X12) y se evapora bajo presión reducida. Del producto en bruto se obtiene la cefaloesporina C de fórmula
- 10.



- que después de recristalizar en agua y acetona se descompone a 173-175°; bandas de absorción infrarrojo (en aceite de parafina) en 2,94 μ, 3,06 μ, 5,77 μ, 6,05 μ, 6,29 μ, 6,57 μ, 7,17 μ, 7,36 μ y 7,61 μ, y en forma en sí conocida se aísla a través de la sal de bario y se limpia.
- 15.

- El producto es en los sistemas cromatográficos de papel n-butanol:ácido acético:agua (5:1:4), n-propanol:acetato de etilo:agua (7:1:2) y n-propanol:agua (7:1) idéntico a la cefaloesporina C obtenida por fermentación.
- 20.

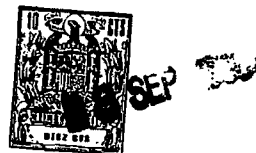


5. La reducción de arriba del 7-D-5-(carbo-2,2,2-tricloro-etoxi)-5-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonil-amino)-valerilamino-7-cefaloesporato de 2,2,2-tricloro-etilo con cinc en ácido acético al 90 % se puede reali-
zar ventajosamente también a 0°.

NOTA

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 Norteamérica con fechas y números siguientes: 9 de
15. diciembre de 1965, nº 16978/65; 9 de diciembre de 1965, nº 16979/65, y 13 de enero de 1966, nº 451/66; acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y
20. por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE ÉSTERES DEL ÁCIDO ACETIDINOTIAZOLIDIN-METANOCARBOXÍLICO; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1ª.- Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido acetidino-tiazolidin-metanocarboxílico y de los compuestos ácido 7-amino-3-desacetiloximetil-3-formil-isocefaloesporoico obtenidos de él mediante cierre de anillo, caracterizado porque un compuesto
30. 3-acil-acetidino-3,2-d-7-tiazolidin-2-on N₁-insustituído, 4,4-disustituído, se hace reaccionar con éster del



- ácido diformilmetilen-metanocarboxílico y, si se desea, un éster del ácido 3-acil- α -diformilmetil-2-oxo-1-acetidino[3,2-d]tiazolidin-metanocarboxílico obtenido, 4,4-disustituído, se trata con un medio ácido bajo disociación del anillo de azufre-nitrógeno de 5 miembros y formación de uno nuevo de 6 miembros y/o, si se desea, en un compuesto obtenido un sustituyente se transforma en otro y/o si se desea, una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros.
- 5.
10. 2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en el material de partida los dos sustituyentes en la posición 4 son restos hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos o, si se toman juntos, un resto hidrocarburo alifático bivalente o un radical oxo o tiono.
- 15.
- 3^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en el material de partida los dos sustituyentes en la posición 4 son restos hidrocarburo alifáticos, aromáticos o aralifáticos o radicales carboxilo funcionalmente modificados o, si se toman juntos, un resto hidrocarburo alifático bivalente, un radical ftaloilo o un radical oxo o tiono.
- 20.
- 4^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 3^a, caracterizado porque en el material de partida los dos sustituyentes en la posición 4 son radicales metilo.
- 25.
- 5^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 4^a, caracterizado porque como éster del ácido diformilmetilen-metanocarboxílico se emplea el éster con alcoholes alifáticos, cicloalifáticos o aralifáti-
- 30.



cos.

5. 6^a.- Procedimiento, según la reivindicación 5^a, caracterizado porque se emplea el éster con alcoholes inferiores, halógeno-alcoholes inferiores o fenilo-alcoholes inferiores.
- 7^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 6^a, caracterizado porque la adición se efectúa a una temperatura en la cual se evita ampliamente la descomposición de la olefina.
10. 8^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 6^a, caracterizado porque la adición se efectúa a una temperatura debajo de los 180°.
15. 9^a.- Procedimiento, según la reivindicación 8^a, caracterizado porque la adición se efectúa a una temperatura de 50 hasta 120° C.
- 10^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a - 6^a, caracterizado porque como medios ácidos se emplean hidroxí ácidos, orgánicos fuertes o inorgánicos.
20. 11^a.- Procedimiento, según la reivindicación 10^a, caracterizado porque se emplea ácido sulfúrico, ácido fosfórico o ácido perclórico.
- 12^a.- Procedimiento, según la reivindicación 10^a, caracterizado porque se emplean ácidos carboxílicos orgánicos fuertes.
25. 13^a.- Procedimiento, según la reivindicación 12^a, caracterizado porque se emplean ácidos halógeno-alcano inferior-carboxílicos.
30. 14^a.- Procedimiento, según la reivindicación 13^a, caracterizado porque se emplea el ácido trifluoracético.



15ª.- Procedimiento, según la reivindicación 10ª, caracterizado porque se emplean ácidos sulfónicos orgánicos fuertes.

5. 16ª.- Procedimiento, según la reivindicación 15ª, caracterizado porque se emplea el ácido p-tolueno-sulfónico o el ácido p-bromobenzenosulfónico.

10. 17ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizado porque se emplean ácidos Lewis apróticos del tipo trifluoruro de boro y sus complejos o tetracloruro de estaño.

18ª.- Procedimiento, según la reivindicación 17ª, caracterizado porque se emplea trifluoruro de boro.

15. 19ª.- Procedimiento, según la reivindicación 17ª, caracterizado porque se emplea el eterato del trifluoruro de boro.

20ª.- Procedimiento, según la reivindicación 17ª, caracterizado porque se emplea ácido fluoborhídrico.

20. 21ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 20ª, caracterizado porque los productos obtenidos como compuestos intermedios se emplean como materiales de partida y las restantes etapas del procedimiento se efectúan con éstos.

25. 22ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 21ª, caracterizado porque los materiales de partida se emplean en forma de derivados o se forman durante la reacción.

30. 23ª.- "Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido acetidinotiazolidin-metanocarboxílico";



tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

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

Madrid,

Prof. Dr. Robert Burns Woodward.-

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
F. Hernández Rula

8 SEP 1953