

P.- 45.538
3.95-287 Cephalos-
porin
118/131/132/143



Memoria descriptiva

383011

para solicitar PATENTE DE INVENCION

por 20 años

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad / ~~de nacionalidad~~ entidad británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA TRANSFORMACION DE COMPUESTO
DE CEFALOSPORINA"

Prioridad: Gran Bretaña, 26 de Agosto de 1.969, Nº 42.502/69,
26 de Marzo de 1.970, Nº 14.980/70, 23 de Enero
de 1.970, Nº 3463/70, 10 de Julio de 1.970, Nº
33.698/70 y 6- de Agosto de 1.970 cognada com-
pleta.

25 AGO 1970



P.-45.538

Esta invención se refiere a un procedimiento para la transformación de compuestos de cefalosporina.

Los compuestos a los que se refiere esta Memoria descriptiva se denominan generalmente haciendo referencia al cefam (véase J.A.C.S. 1962, 84, 3400, y J. Chem. Soc. 1965, 5031). La expresión cefam se refiere a la estructura básica del cefam con un doble enlace.

En la Memoria descriptiva de la Patente de los EE.UU. Nº 3.275.626, se describe un método general para preparar sustancias antibióticas, incluyendo las cefalosporinas, que comprende calentar un llamado sulfóxido de penicilina, bajo condiciones ácidas, hasta una temperatura de desde aproximadamente 100°C a aproximadamente 175°C. Por medio de este procedimiento pueden convertirse ésteres de 1-óxidos de ácido 6 beta-acilamidopenicilánico en ésteres análogos de ácidos 7 beta-acilamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílicos. Por elección adecuada de las condiciones de reacción pueden obtenerse en altos rendimientos los análogos de cefalosporina. Aunque algunos de estos análogos de cefalosporina pueden tener propiedades antibacterianas potentes, es deseable poder transformar los análogos de cefalosporina resultantes, que contienen un grupo de 3-metilo,

6-8-70

- 2 -

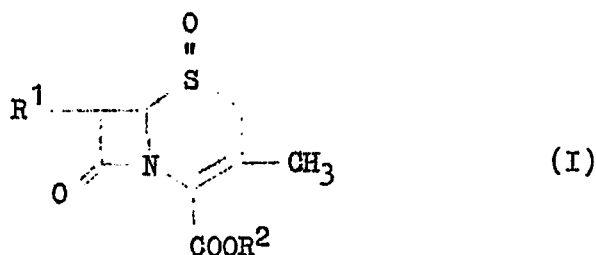
383011



en compuestos relacionados que contienen un grupo de
3-metilo sustituido. Pueden obtenerse también compues-
tos de cefalosporina que contienen grupos de 3-metilo
por métodos completamente sintéticos, y ello permitiría
5 también transferir éstos de manera similar.

Los intentos hechos por los autores de la
invención para halogenar ésteres de ácidos 7 beta-aci-
lamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílicos han tenido poco
éxito. Se ha comprobado, sin embargo, que la bromación
10 de los compuestos de fórmula general:

15



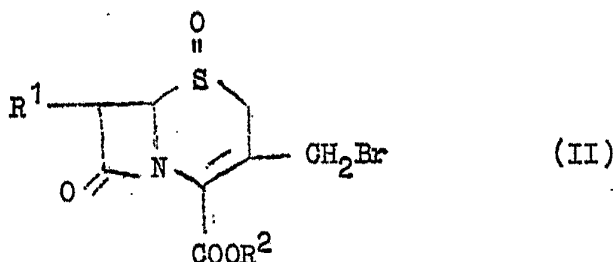
(en la que R^1 es un grupo amínico protegido y R^2 es
20 hidrógeno o un grupo bloqueante de carboxilo, por ej.
el radical de un alcohol o fenol formador de éster,
 R^2OH) produce compuestos de la fórmula general:

25

6-8-70

- 3 - 383011

25 A



10 El grupo 1-óxido en las fórmulas I y II
y en las fórmulas subsiguientes tiene preferiblemente
la configuración beta-.

R¹ es, convenientemente, un grupo acila-
mido, especialmente el de una penicilina obtenida por
un procedimiento de fermentación, por ej. fenilacetami-
15 do o fenoxiacetamido, ya que los compuestos de fórmula
I pueden derivarse fácilmente de penicilinas, como se
ha explicado anteriormente. El grupo R¹, ventajosamente
te, puede ser un grupo formamido; este grupo es sustan-
cialmente estable bajo las condiciones de bromación, y
20 puede ser disociado o desprendido fácilmente después
para permitir la introducción de otro grupo acilo.

El grupo acilamido puede no ser el grupo
descado en el producto final, pero esto puede resolver-
se por medio de las transformaciones subsiguientes que
25 se describen más adelante. No es necesario que el gru-

25 AGO 1971



po acilamido inicial sea completamente inerte, ya que puede ser disociado por posteriores transformaciones.

GRUPOS DE BLOQUEO CARBOXILICOS

Se prefiero utilizar los compuestos de cefalosporina en forma de un éster con un alcohol o fenol que puede escindirse fácilmente, por ej. por hidrólisis o reducción, en una fase posterior de la secuencia de reacción. En general, los ésteres son más solubles que los ácidos libres en los disolventes usados para las reacciones de bromación, y la bromación transcurre más fácilmente. Si se desea, el compuesto (I) de cefalosporina puede emplearse en forma del compuesto de 4-COOH libre, o de la sal del mismo.

Los radicales de alcohol y fenol que pueden disociarse fácilmente incluyen los que contienen sustituyentes que atraen electrones, por ejemplo grupos sulfo y grupos carboxílicos esterificados; estos grupos pueden escindirse después por medio de reactivos alcalinos. Los grupos éster de bencilo y o-benciloxifenoxi pueden separarse por hidrogenólisis. Un método de separación preferido comprende la escisión por un ácido, y los grupos que pueden separarse por medio de ácidos incluyen los radicales adamantilo, terc-butilo, radicales bencilo talos como anisilo, y los radicales de alcanos les que contienen donadores de electrones en la posición



5 alfa-, tales como el aciloxi, alcoxi, benzoiloxi, benzoiloxi sustituido, halógeno, alcoholitio, fenilo, alcoxi-fenilo o heterocíclico aromático. Se observará que algunos de estos grupos pueden exponerse a una bromación simultánea.

10 Los radicales de alcoholes que pueden separarse fácilmente por disociación por medio de una reducción subsiguiente son los de un 2,2,2-trihalogenoetanol, por ej. 2,2,2-tricloroetanol, alcohol p-nitrobenzílico o 4-piridilmetanol. Los grupos 2,2,2-trihalogenoetilo pueden separarse de modo conveniente por medio de zinc/ácido acético, zinc/ácido fórmico, zinc/alcohol inferior ó zinc/piridina, o por medio de reactivos cromosos; los grupos p-nitrobenzilo pueden separarse fácilmente por hidrogenolisis.

20 Si el grupo esterificante es separado posteriormente por medio de una reacción catalizada por ácidos, ésta puede efectuarse empleando ácido fórmico o ácido trifluoroacético (por ej. en conjunción con anisol), o alternativamente utilizando ácido clorhídrico (por ej. en mezcla con ácido acético).

25 En la invención se prefiere particularmente emplear los compuestos que tienen un grupo 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo ó terc-butoxycarbonilo como grupo de éster en el procedimiento de bromación según la



invención.

Otros grupos de éster que pueden convertirse fácilmente en grupos carboxilo incluyen los grupos de sililoxicarbonilo.

- 5 Aunque pueden formarse grupos de sililoxicarbonilo haciendo reaccionar el grupo carboxilo con un silanol, en algunos casos puede ser más conveniente hacer reaccionar el grupo carboxi con un derivado de un silanol, por ej. el cloruro o la amina correspondiente.
- 10 Los derivados de sililoxicarbonilo se forman con restos de silicio tetravalente, y el agente de sililación es, convenientemente, un halosilano o un silazano de fórmula R^4_3SiX ; $R^4_2SiX_2$; $R^4_3Si.NR^4_2$; $R^4_3Si.NH.SiR^4_3$; $R^4_3Si.NH.CO.NH.SiR^4_3$; $R^4NH.CO.NR^4.SiR^4_3$; ó bien $R^4C(OSiR^4_3):NSiR^4_3$, donde X es un halógeno, y los
- 15 varios grupos R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno, ó alcoholilo, por ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo; arilo, por ej. fenilo; ó aralcoholilo, por ej. bencilo. Algunos de estos
- 20 compuestos pueden no ser particularmente estables bajo las condiciones de reacción si R^4 es H para todos los grupos R^4 . Generalmente se prefiere que los grupos R^4 sean grupos hidrocarbonados, y preferiblemente el grupo hidrocarburo ha de ser metilo o fenilo, como por ejemplo
- 25 en el hexametildisilazano, $(Me_3Si)_2NH$. Son ejemplos

25061 970

de agentes de sililación adecuados trimetil-clorosilano, hexametildisilazano, trietil-clorosilano, metil-triclorosilano, dimetil-diclorosilano, trietil-bromosilano, tri-n-propil-clorosilano, bromometil-dimetil-clorosilano, 5 tri-n-butyl-clorosilano, metil-dietil-clorosilano, dimetil-etil-clorosilano, fenil-dimetil-bromosilano, bencil-metil-etil-clorosilano, fenil-etil-metil-clorosilano, trifenil-clorosilano, tri-o-toluil-clorosilano, tri-p-dimetilaminofenil-clorosilano, N-etil-trietilsililamina, hexaetildisilazano, trifenil sililamina, tri- 10 tri-n-propil-sililamina, tetraetil-dimetil disilazano, tetrametil-dietil-disilazano, tetrametil-difenil-disilazano, hexafenildisilazano, y hexa-p-toluil-disilazano.

Al preparar compuestos de fórmula I con grupos de sililoxicarbonilo a escala comercial, puede 15 ser ventajoso emplear cloruros de sililo, como por ejemplo ClSiMe_3 ó Cl_2SiMe_2 , en conjunción con una base, tal como por ejemplo dietilamina, trietilamina, dimetilani- lina, quinoleína, lutidina ó piridina.

Una ventaja que se deriva del empleo de los compuestos de fórmula I en los que el éster es un grupo de sililoxicarbonilo en el procedimiento según la invención, es que el grupo esterificante es separado 20 bajo condiciones suaves, y por tanto tiende a ser separado durante una de las fases subsiguientes de aisla- 25

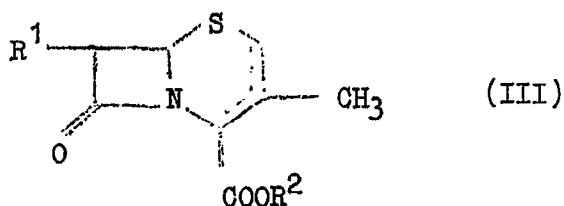


miento o de reacción.

El grupo sililoxicarbonilo es convertido fácilmente en un grupo carboxi exponiendo el derivado a un exceso de un compuesto o compuestos que contienen hidrógeno activo, por ej. agua, agua acidulada o basicada, alcoholes y fenoles.

PREPARACION DE MATERIALES DE PARTIDA DE 1-OXIDO

Pueden prepararse compuestos de fórmula I por oxidación de un compuesto de la fórmula general:



15

en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes definidos, y la línea de trazos entre las posiciones 2-, 3- y 4- indica que el compuesto puede ser un compuesto Δ^2 ó Δ^3 , o una mezcla de los mismos. La oxidación puede efectuarse como han descrito Cocker y otros (J. Chem. Soc. 1965, 5015). El compuesto (III) de cefalosporina se mezcla con el agente oxidante en una proporción tal que aproximadamente hay presente un átomo de

20

25

oxígeno activo por átomo de azufre de dihidrotiazina.



El agente oxidante ha de ser, preferiblemente, uno que cause la formación preferente del 1 beta-óxido o una mezcla de óxidos 1 alfa- y 1 beta- en la que predomina el 1 beta-óxido. Los agentes oxidantes adecuados incluyen ácido metaperyódico, ácido peracético, ácido permangánico y ácido m-cloroperbenzoico. Ha de tenerse cuidado en evitar emplear un exceso de agente oxidante, que podría causar la formación del 1,1-dióxido.

Pueden prepararse también compuestos de la fórmula (I) por oxidación de un compuesto de cef-2-om para formar un 1-óxido de cef-3-om, como se describe en la Solicitud publicada de patente Holandesa Nº 6910830.

El 1-óxido es formado preferiblemente a una temperatura inferior a + 10°C, para minimizar la formación de sulfona.

El 1-óxido puede formarse en disolución en un disolvente orgánico, y ser bromado después en la disolución resultante, después de su purificación. Más adelante se describen disolventes adecuados en el capítulo BROMACION, y en particular los hidrocarburos clorados.

El 1-óxido puede formarse a partir de un compuesto de fórmula (III) en el que $R^2 = H$, y el 1-óxido de ácido resultante ser esterificado. Alternamente,

25 AGO



tivamente, para la operación de oxidación puede emplearse un éster preferido de fórmula (III).

BROMACION

La bromación de los compuestos de fórmula general I puede efectuarse por cualquier sistema conveniente capaz de generar átomos de bromo, por ejemplo por medio del propio bromo, o de un agente que transfiera bromo, por ej. una N-bromoamida o una N-bromoimida. La N-amida o N-bromoimida pueden incluir un sistema cíclico, formando parte el enlace de amida o de imida del sistema cíclico; Los ejemplos de estas N-bromoamidas incluyen caprolactama, y los ejemplos de estas N-bromoimidas incluyen 1,3-dibromo-5,5-dialcoholo inferior-hidantoinas, por ej. 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína; 1,3-dibromo-5-etil-5-metilhidantoína; 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoína, N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida, etc. Otras N-bromoamidas útiles incluyen las N-bromo-alcanoamidas inferiores, por ej. N-bromoacetamida. Otro agente de bromación útil es 1,3,5-tribromo-1,2,4-triazol. Por su disponibilidad, los agentes de bromación particularmente preferidos incluyen N-bromosuccinimida y 5,5-dimetil-1,3-dibromo-hidantoína.

Los varios agentes de bromación requieren una iniciación para generar átomos de bromo, y los sistemas iniciadores adecuados incluyen los iniciadores de

25



radicales libres, tales como los compuestos azoicos, por ej. azobisisobutironitrilo, los peróxidos, por ej. peróxido de benzoílo, la irradiación por medio de fuentes de luz ultravioleta o visible, por ej. arcos de mercurio o lámparas de wolframio, o por rayos gamma- emitidos por fuentes de Co^{60} .

El agente de bromación puede añadirse como tal o en suspensión o disolución en un disolvente adecuado, es decir un disolvente que solubiliza al material de partida y que es sustancialmente inerte bajo las condiciones de reacción, por ej. un hidrocarburo tal como el benceno, o un hidrocarburo halogenado, particularmente un hidrocarburo clorado, por ej. cloroformo, cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano, etc. El agente de bromación se añade a una disolución o suspensión del compuesto (I) de cefalosporina en un disolvente adecuado, por ej. un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano o clorobenceno, o un hidrocarburo, tal como el benceno.

La bromación puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre -80°C y $+150^{\circ}\text{C}$, por ej. de -20°C a $+150^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de -40°C a $+85^{\circ}\text{C}$, y ventajosamente de -20°C a $+85^{\circ}\text{C}$. El curso de la bromación puede seguirse por medida del consumo del agente de bromación y por cromatografía de capa delgada. El curso de la reacción



puede seguirse también controlando el espectro de absorción ultravioleta o la rotación óptica.

La bromación es efectuada preferiblemente empleando N-bromosuccinimida o una dibromohidantoína como agente de bromación, iniciada por irradiación ultravioleta a una temperatura baja, por ejemplo de -20°C a $+10^{\circ}\text{C}$.

La adición de pequeñas proporciones, por ej. de hasta el 5% en volumen de agua o una disolución o suspensión acuosa de una base débil, tal como una sal de ácido débil de metal alcalino o metal alcalinotérreo, por ej. bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, acetato de sodio o carbonato de calcio, ayuda, como se ha comprobado, a la reacción de bromación. De este modo, los tiempos de iniciación y reacción pueden reducirse, y/o puede aumentarse el rendimiento de compuesto de 3-bromooctilo. La disolución o suspensión acuosa de la base débil está preferiblemente a un pH de 7 a 11.

La bromación puede efectuarse bajo una atmósfera inerte.

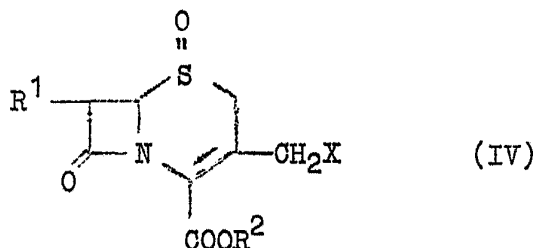
La reacción de bromación según la invención conduce por sí misma a técnicas de flujo continuo.

Los compuestos de 3-bromooctilo obtenidos pueden convertirse en otros compuestos de 3-halometilo, por ej. compuestos de 3-cloro- ó 3-yodometilo, por reac

ción, por ej. con un halogenuro adecuado de metal alcalino. Estas reacciones pueden tener lugar durante operaciones en las que haya fuentes de otros iones de halogenuro.

5 Una vez completada la reacción puede aislarse el compuesto de 3-bromotilo. Un procedimiento ventajoso es lavar la mezcla de reacción resultante con agua, para extraer el subproducto de amida o imida resultante del agente de bromación, que es después aislado, por ejemplo por concentración de la disolución, seguida de cristalización del producto, o por cromatografía. La disolución acuosa que contiene la amida o imida puede ser tratada después con bromo, después de la adición de álcali para regenerar el agente de bromación.

15 Los compuestos de la fórmula general:



en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes definidos, y X es bromo, cloro ó yodo, son nuevos compuestos y constituyen una característica de la invención. Com-



puestos importantes de la fórmula (IV) incluyen 1 beta-
-óxido de 3-bromooctil-7 beta-fenilacetamidocef-3-en-4-
-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo; 1 beta-óxido de
3-bromometil-7 beta-formamidocef-3-en-4-carboxilato de
5 2,2,2-triclorooctilo; 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 be-
ta-formamidocef-3-en-4-carboxilato de terc-butilo; 1
beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenoxiacetamidocof-3-
-en-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo; 1 beta-óxido
de 3-bromometil-7 beta(D-2-(2,2,2-triclorooetoxicarboni-
10 lamino)-2-fenilacetamido)-cef-3-en-4-carboxilato de
2,2,2-triclorooctilo; 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 be-
ta-fenilacetamidocef-3-en-4-carboxilato de p-metoxiben-
cilo; 1 beta-óxido de 3-bromometilo-7 beta-fenilaceta-
midocof-3-en-4-carboxilato de terc-butilo; 1 beta-óxido
15 de 3-bromometil-7 beta-(2,2,2-triclorooetoxicarbonilani-
no)cef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo; 1 be-
ta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenoxiacetamidocof-3-
-en-4-carboxilato de terc-butilo, y 1 beta-óxido de
3-bromometil-7 beta-(DL--2-bromo-2-fenilacetamido)cof-
20 -3-en-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo.

Además de la bromación en el grupo de 3-
-metilo, pueden tener lugar otras reacciones de broma-
ción. Pueden formarse así, como subproductos, compues-
tos de la fórmula:

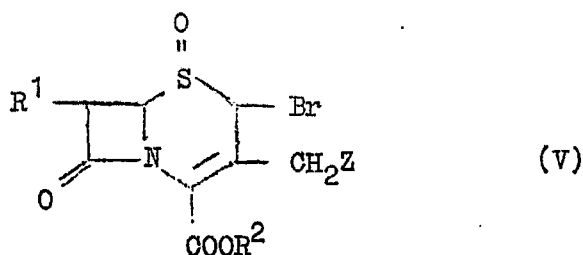
25

6-8-70

- 15 -

383011

25 AGO 1970



5

(on la que R^1 y R^2 tienen los significados antes definidos y Z es hidrógeno o bromo). Los compuestos de la fórmula V en los que $Z = H$ pueden reducirse, por ej. con Zn/ácido, para formar de nuevo el compuesto de la fórmula I, que puede bromarse después otra vez para producir el compuesto deseado de la fórmula II. Puede tener lugar también bromación en el grupo R^1 , por ej. en el caso en que $R^1 =$ fenilacetanido, para producir compuestos de 2-bromo-2-fenilacetanido-3-bromometilo.

10

15

GRUPOS DE ACILO

El grupo R^1 de las fórmulas anteriores puede representar una amplia variedad de grupos de acilamido que pueden contener de 1 a 20 átomos de carbono. En la lista anexa, que no pretende ser exhaustiva, se ilustran grupos de acilo específicos:

20

(i) $R^u C_n H_{2n} CO-$, donde R^u es un grupo arilo (carbocíclico o heterocíclico), cicloalcohilo, arilo sustituido, cicloalcohilo sustituido, ciclohexadionilo,

25

6-8-70

- 16 -

383011



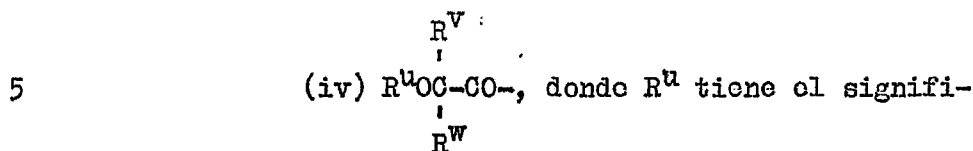
o un grupo no aromático o mesoiónico, y n es un número
entero de 1 a 4. Los ejemplos de este grupo incluyen
fenilacetilo; fenilacetilo sustituido, por ej. fluoro-
fenilacetilo, nitrofenilacetilo, aminofenilacetilo,
5 acetoxifenilacetilo, metoxifenilacetilo, metilfenilace-
tilo, o hidroxifenilacetilo; N,N-bis(2-cloroetil)amino-
fenilpropionilo; tien-2- y -3-ilacetilo; 4-isoxazolilo
y 4-isoxazolilacetilo sustituido; piridilacetilo; te-
trazolilacetilo o un grupo sidnonacetilo. El grupo 4-
10 -isoxazolilo sustituido puede ser un grupo 3-aril-5-me-
til isoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo por ej. feni-
lo o halofenilo, tal como cloro- ó bromo-fenilo. Un
grupo acilo de este tipo es el 3-o-clorofenil-5-metil
isoxazol-4-il-acetilo.

15 (ii) $C_nH_{2n+1}CO-$, donde n es un número en-
tero de 1 a 7. El grupo alcoholilo puede ser recto o ra-
mificado, y, si se desea, puede estar interrumpido por
un átomo de oxígeno o de azufre, o sustituido, por ej.
por un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alcoxi-
20 carbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo carboxicarbo-
nilo ($-CO.COOH$). Los ejemplos de estos grupos incluyen
cianoacetilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo y butil-
tioacetilo.

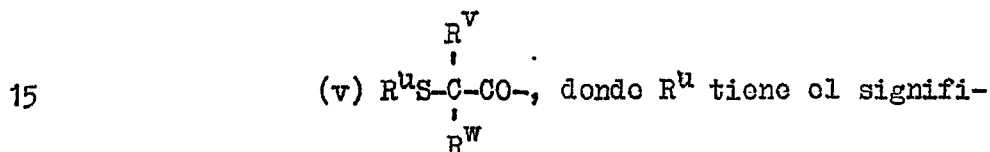
(iii) $C_nH_{2n-1}CO-$, donde n es un número en
25 tero de 2 a 7. El grupo alquonilo puede ser recto o ra-



nificado, y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o azufre. Un ejemplo de este grupo es aliltioacetilo.



cado definido en (i), y además puede ser bencilo, y R^V y R^W , que pueden ser iguales o diferentes, representan, cada uno, hidrógeno, fenilo, bencilo, fenotilo o alcohol inferior. Los ejemplos de estos grupos incluyen fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo, fonoxipropionilo, 10 2-fenoxi-butililo, benciloxycarbonilo, 2-fonoxipropionilo, 2-fenoxibutililo, y metiltiofenoxiacetilo.



cado definido en (i), y además puede ser bencilo, y R^V y R^W tienen los significados definidos en (iv). Los ejemplos de estos grupos incluyen S-fenil-tioacetilo, 20 S-clorofeniltioacetilo, S-fluorofeniltioacetilo, piridiltioacetilo, y S-benciltioacetilo.

(vi) $R^UZ(CH_2)_mCO-$, donde R^U tiene el significado definido en (i), y además puede ser bencilo, Z es un átomo de oxígeno o azufre, y m es un número entero 25 de 2 a 5. Un ejemplo de este grupo es el S-benciltiopropio-



pionilo.

(vii) R^uCO- , donde R^u tiene el significado definido en (i). Los ejemplos de estos grupos incluyen benzoílo, benzoílo sustituido (por ej. aminobenzoílo), 4-isoxazolil- y 4-isoxazolilcarbonilo sustituido, ciclopentanocarbonilo, sidnonacarbonilo, naftoílo y naftoílo sustituido (por ej. 2-etoxinaftoílo), quinoxalinilcarbonilo y quinoxalinilcarbonilo sustituido (por ej. 3-carboxi-2-quinoxalinilcarbonilo). Otros sustituyentes posibles del benzoílo incluyen alcoholo, alcoxi, fenilo, carboxi, alcoholamido, cicloalcoholamido, alilamido, fenil(alcoholo inferior)amido, morfolinocarbonilo, pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, tetrahidropiridino, furfurilamido ó N-alcohol-N-anilino, o sus derivados, y estos sustituyentes pueden estar en las posiciones 2-, ó 2- y 6-. Son ejemplos de estos grupos benzoílo sustituidos 2,6-dimetoxibenzoílo, 2-metilamidobenzoílo, y 2-carboxibenzoílo. Si el grupo R^u representa un grupo 4-isoxazolilo sustituido, los sustituyentes pueden ser los expuestos anteriormente en (i). Son ejemplos de estos grupos 4-isoxazolilo 3-fenil-5-metil-isoxazol-4-il carbonilo, 3-o-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il carbonilo, y 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il carbonilo.

25

(viii) $R^u-\underset{\substack{| \\ X}}{CH}-CO-$, donde R^u tiene el sig-

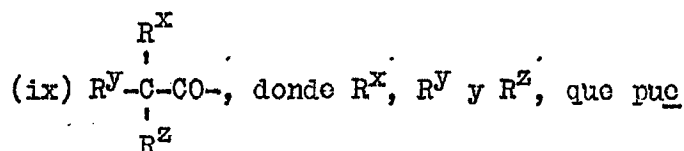
6-8-70

- 19 -

383011



nificado definido en (i), y X es amino, amino sustituido (por ej. acilamido o un grupo obtenido haciendo reaccionar al grupo alfa-aminoacilamido de la cadena lateral 7- con un aldehido o cetona, por ej. acetona, metil-
5 otilecetona o acetoacetato de etilo), hidroxilo, carboxi, carboxi esterificado, triazolilo, tetrazolilo, ciano, halógeno, aciloxi, (por ej. formiloxi ó alcanciloxi inferior), o un grupo hidroxilo esterificado. Los ejemplos de estos grupos acilo incluyen alfa-amino-fenilacetilo, y alfa-carboxifenilacetilo.
10



ser iguales o diferentes, pueden representar, cada uno, alcohol inferior, fenilo o fenilo sustituido, ó
15 R^X representa hidrógeno. Un ejemplo de este grupo acilo es trifenilcarbonilo.

$$(x) \begin{array}{c} Y \\ || \\ R^u - NH - C - \end{array}, \text{ donde } R^u \text{ tiene el significado}$$

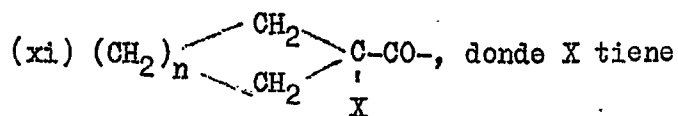
20 cado definido en (i), y además puede ser hidrógeno, alcohol inferior o alcohol inferior sustituido por halógeno, o Y representa oxígeno o azufre. Un ejemplo de este grupo es el $Cl(CH_2)_2NHCO$.

25

6-8-70

- 20 -

383011



el significado definido anteriormente en (viii), y n

5 es un número entero de 1 a 4. Un ejemplo de este grupo acilo es 1-aminociclohexanocarbonilo.

(xii) Amino acil, por ejemplo $R^W CH(NH_2)(CH_2)_n CO$, donde n es un número entero de 1 a 10, ó $NH_2.C_nH_{2n}Ar(CH_2)_m CO$, donde m es cero o un número entero de 1 a 10, y n es 0, 1 ó 2, R^W es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, aralcohol o carboxi, o un grupo tal como se ha definido para R^u anteriormente, y Ar es un grupo arileno, por ej. p-fenileno ó 1,4-naftileno. Se exponen ejemplos de estos grupos en la Memoria Descriptiva de la Patente

10 Británica Nº 1.054.806. Un grupo de este tipo es el grupo p-aminofenilacetilo. Otros grupos acilo de este tipo incluyen los derivados, como delta-aminoadipóilo, aminoácidos naturales, y derivados de los mismos, por ejemplo N-benzoil-delta-aminoadipóilo.

20 (xiii) Grupos glioxililo sustituidos de fórmula $R^V.CO.CO-$, donde R^V es un grupo alifático, aralifático o aromático, por ejemplo, un grupo tionilo, un grupo fenilo, o un grupo fenilo mono-, di- o trisustituido, siendo los sustituyentes, por ejemplo, uno o

25 más átomos de halógeno (F, Cl, Br, I), grupos metoxi,



25 460-190

grupos nitrilo o grupos amínicos, o un anillo de benceno condensado. También están incluidos en este grupo los derivados de alfa-carbonilo de los anteriores grupos glioxililo sustituidos; por ejemplo los formados con
5 hidroxilamina, senicarbazida, tiosenicarbazida, isoniazida o hidrazina.

(xiv) Formilo.

(xv) Grupos hidrocarbiloalcoxicarbonilo y grupos hidrocarbiloalcoxi sustituidos (en los que el grupo 7-
10 -amino forma parte de un uretano), en particular los grupos alcoxicarbonilo inferior (tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y, más preferiblemente, grupos terc-butoxicarbonilo); grupos halo-alcoxi-inferior-carbonilo, por ej. 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos de
15 aralcoxicarbonilo, tales como benciloalcoxicarbonilo, 4-nitrobenciloalcoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo y 4-nitrobenciloalcoxicarbonilo. También son ventajosos los grupos cicloalcoxicarbonilo, especialmente el grupo adamantiloalcoxicarbonilo.

20 (xvi) Haloformilo, por ej. cloroformilo.

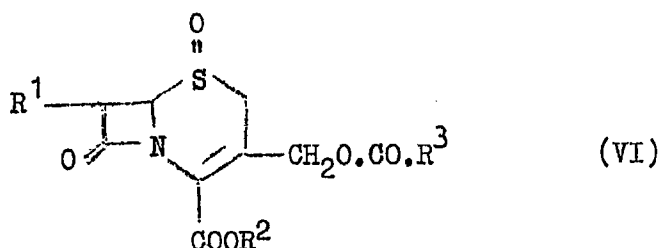
DESPLAZAMIENTO CON NUCLEOFILOS

Los compuestos de la fórmula general IV pueden, por ejemplo, hacerse reaccionar con una sal de metal alcalino de un ácido alifático inferior, por ej.
25 acetato de potasio, por ejemplo por calentamiento en



acetona, o en frío con N,N-dimetilformamida, para producir un compuesto de fórmula general:

5



- 10 en la que R^1 y R^2 tienen los significados antes definidos, y $R^3\text{COOH}$ es un ácido alifático inferior. No obstante, el uso de una sal de metal alcalino de un ácido alifático inferior es sólo un ejemplo de una gama de compuestos que tienen un átomo nucleofílico, por ej.
- 15 nitrógeno, carbono, oxígeno o azufre, que pueden emplearse bajo condiciones que son efectivas para desplazar el grupo X por el nucleófilo. Las reacciones de este tipo pueden tener ventajas con respecto a las reacciones nucleofílicas convencionales que comprenden acetatos en
- 20 compuestos del tipo de la cefalosporina C. Las sustancias nucleofílicas que pueden utilizarse han sido ampliamente descritas en la literatura anterior y patentes concernientes a la química de la cefalosporina. Los ejemplos de estos nucleófilos incluyen:

25

6-8-70



NUCLEOFILOS DE NITROGENO

Los ejemplos de nucleófilos de nitrógeno incluyen las aminas terciarias alifáticas, aromáticas, aralifáticas, y cíclicas, que comprenden trialcóhilaminas, por ejemplo trietilamina, bases de piridina tales como piridina y alcohol-piridinas; aminas heterocíclicas que tienen más de un heteroátomo, siendo nitrógeno al menos un heteroátomo, tales como pirimidinas, purinas, piridazinas, pirazinas, pirazoles, imidazoles, triazoles y tiazoles.

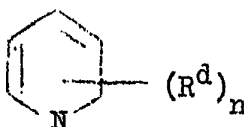
Así, pues, la expresión "nucleófilos de nitrógeno" incluye compuestos de las fórmulas siguientes:



en la que R^a , R^b y R^c , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno, o grupos sustituidos o no sustituidos, por ej. grupos alquilo alifáticos inferiores, aralifáticos, por ej. bencilo, o aromáticos, por ej. fenilo; formando, si se desea, dos cualesquiera juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico, que puede estar interrumpido por uno o más heteroátomos adicionales. Los ejemplos de estos compuestos incluyen N-metilanilina, piperidina, morfina, etc.



(b)



5

en la que n es 0 o un número entero de 1 a 5, y R^d , que cuando n es desde 2 a 5 pueden ser iguales o diferentes, es un grupo alifático, por ej. alcohol inferior, tal como metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, etc; un grupo arilo, por ej. fenilo; un grupo aralifático, por ej. fenil alcohol inferior, tal como bencilo, feniletilo, etc; o un grupo alcoximetilo, por ej. metoximetilo, etoximetilo, n -propoximetilo, iso-propoximetilo, etc; o aciloximetilo, por ej. alcanciloximetilo, tal como acetoximetilo; formilo; carbamoilo; aciloxi, por ej. alcanciloxi, tal como acetoxi; carboxilo esterificado; alcoxi, por ej. metoxi, etoxi, n -propoxi, isopropoxi, etc; ariloxi, por ej. fenoxi; aralcoxi, por ej. benciloxi; alcoholitio, por ej. metiltio, etiltio; ariltio; aralcoholitio; ciano; hidroxilo; N -monoalcohol inferior-carbamoilo, por ej. N -metilcarbamoilo, N -etilcarbamoilo, etc; N,N -di-alcohol inferior-carbamoilo, por ej. N,N -dimetilcarbamoilo, N,N -dietilcarbamoilo, etc; N -(hidroxialcohol inferior)carbamoilo, por ej. N -(hidroximetil)carbamoilo, N -(hidroxietyl)carbamoilo, etc; ó carbamoil-al-

10

15

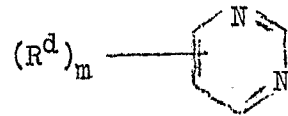
20

25

25 AGO 1970

cohilo inferior, por ej. carbamoilmetilo, carbamoiletilo, etc.

(c)

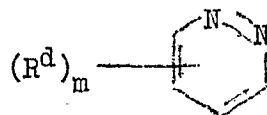


5

en la que R^d es como se ha definido en (b) y m es 0 o un número entero de 1 a 4,

(d)

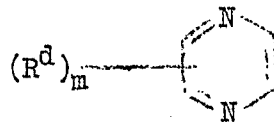
10



en la que R^d y m son como se han definido en (c);

15

(e)



20

donde R^d y m son como se han definido en (c);

25

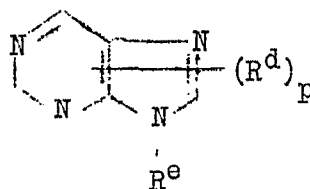
6-8-70

- 26 -

383011

25 AGO 1970

(f)

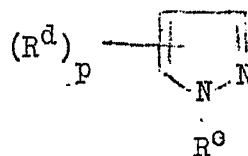


5

donde R^d es como se ha definido en (b), p es 0 o un número entero de 1 a 3, y R^e es un radical alifático, aralifático, arilo o acilo, o un átomo de hidrógeno.

(g)

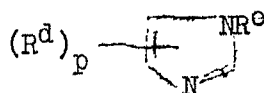
10



en la que R^d , R^e y p son como se han definido en (f);

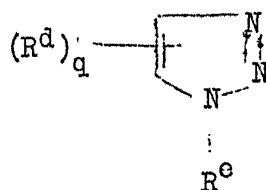
15

(h)



20 donde R^d , R^e y p son como se han definido en (f);

(i)



25

6-8-70

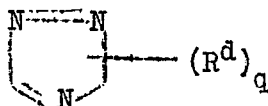
383011

25 AGO 1970

en la que R^d y R^e son como se han definido en (f), y q es 0, 1 ó 2.

(j)

5



donde R^d y q son como se han definido en (i);

(k)

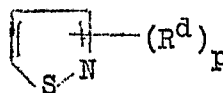
10



donde R^d y p son como se han definido en (f), y

15

(l)



20

en la que R^d y p son como se han definido en (f).

(m) azidas, por ej. azidas de metales alcalinos.

NUCLEOFILOS DE CARBONO

Los ejemplos de nucleófilos de carbono incluyen los cianuros inorgánicos, los pirroles y pirroles sustituidos, por ej. los indoles, y los compuestos que

25

6-8-70

- 28 -

383011

25 AB

dan carbaniones estabilizados, por ejemplo acotilonos
y los compuestos que tienen grupos de beta-dicetona,
por ejemplo ésteres de acetoacético y malónico y las
ciclohexano-1,3-dionas ó las enaminas, inaminas o eno-
5 les.

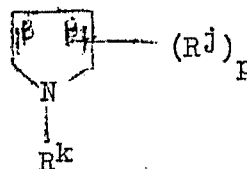
Así pues, la expresión "nucleófilo de car-
bono" incluye compuestos de las fórmulas siguientes:



en la que M es un catión de metal, preferiblemente un
10 catión de metal alcalino o metal alcalinotérreo, o un
ión de amonio cuaternario, y v es la valencia del ca-
tión.

(b')

15



en la que R^j es un grupo alifático, aralifático o arí-
20 lico, o un grupo carboxi esterificado, aciloxi o acilo,
p es 0 o un número entero de 1 a 3, y R^k es un grupo
alcohilo, aralcohilo o arilo o un átomo de hidrógeno,
estando no sustituida al menos una de las posiciones
beta-.

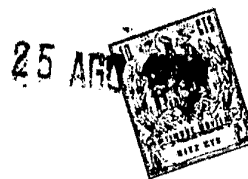
25

6-8-70

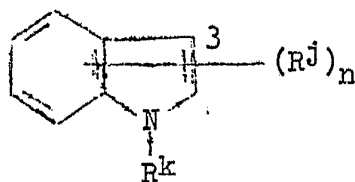
- 29 -

383011

(c')

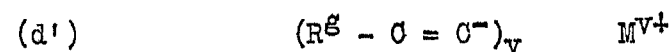


5



en la que R^j y R^k son como se han definido en (b') y n es 0 ó un número entero de 1 a 5, ostando no sustituida la posición 3-.

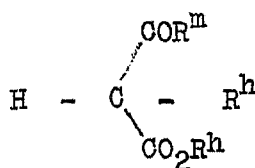
10



en la que R^g es un grupo alifático, aralifático o arilo o un átomo de hidrógeno, y M y v son como se han definido en (a').

(e')

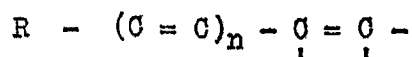
15



20

en la que los grupos R^h , que pueden ser iguales o diferentes, son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo, aralcohilo o arilo, y R^m es un grupo alcohilo, aralcohilo, arilo, alcoxi, aralcoxi o ariloxi.

(f')



donde R es un grupo o átomo donador de electrones, y n

25

25 AGO 1970

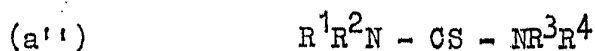


es 0 o un número entero de desde 1 a 5.

NUCLEOFILOS DE AZUFRE

Los ejemplos de "nucleófilos de azufre" incluyen la tiourea y las tioureas sustituidas por grupos alifáticos, aromáticos, aralifáticos, alicíclicos y heterocíclicos; los ditiocarbamatos; tioamidas aromáticas, alifáticas y cíclicas, por ejemplo tioacetamida y tiosenicarbazida; tiosulfatos; tioles; tiofenoles; tioácidos, por ej. ácido tiobenzoico o ácido tiopicolínico; y ditióácidos.

Así pues, la expresión "nucleófilo de azufre" incluye compuestos de las fórmulas:



en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , que pueden ser iguales o diferentes, pueden representar, cada uno de ellos, un átomo de hidrógeno, un grupo alifático, por ej. alcohol inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, etc; un grupo alicíclico, por ej. ciclohexilo, ciclopentilo, etc; un grupo aromático, por ej. fenilo, naftilo, etc; un grupo aralifático, por ej. bencilo; o un grupo heterocíclico; ó R^1 y R^3 forman, conjuntamente, un grupo divalente. R^2 ó R^4 pueden ser, alternativamente, un grupo $-NR^1 R^3$ en el que R^1 y R^3 son como se han definido anteriormente.

25

6-8-70

- 31 -

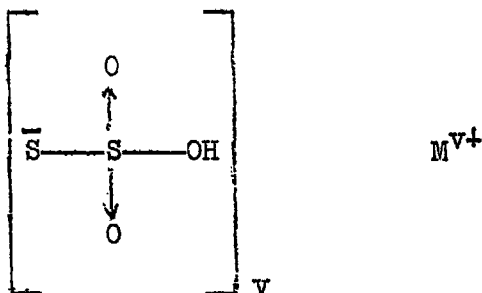
383011

25 AGO 1970



en la que R^Q es un grupo alifático o aralifático de cadena recta o ramificada, y R^R y R^S , que pueden ser iguales o diferentes, pueden representar, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alifático, por ej. alcohol inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, etc; un grupo aralifático, por ej. bencilo; un grupo acilo, por ej. un alcanilo inferior, tal como acetilo, etc, o un grupo arilo, por ej. fenilo, naftilo, etc.

10 (c'')



15

en la que M es un catión de metal, preferiblemente un catión de metal alcalino o metal alcalinotérreo, o un ión de amonio cuaternario, y v es la valencia del catión.



donde R^1 tiene el significado anteriormente definido, por ej. alcohol inferior, y n es 0, 1 ó 2. Una clase preferida de nucleófilos comprendidos en la fórmula (d'') anterior son los que tienen la fórmula general



6-8-70

- 32 -

383011

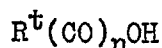
25 AGO 1970

en la que R^a es un grupo alifático, por ej. alcohol inferior, tal como metilo, etilo, n-propilo, etc; aralifático, por ej. fenil alcohol inferior, tal como benzilo, feniletilo, etc, o fenil alcohol inferior sustituido; un grupo alicíclico, por ej. cicloalcohol, tal como ciclopentilo o ciclohexilo; aromático, por ej. fenilo o fenilo sustituido, o un grupo heterocíclico, por ej. 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

NUCLEOFILOS DE OXIGENO

Los ejemplos de nucleófilos de oxígeno incluyen el agua, los alcoholes, por ejemplo alcanoles, tal como el metanol, etanol, propanol y butanol, y los ácidos alcanóicos inferiores. El agua suministra tanto H_2O : como OH^- , y es por tanto un nucleófilo competidor en cualquier reacción que tenga lugar en medio acuoso.

Así pues, la expresión "nucleófilo de oxígeno" incluye compuestos de la siguiente fórmula:



en la que el grupo R^t puede ser alcohol inferior (por ej. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, etc); alqueno inferior (por ej. alilo); alquino inferior (por ej. propinilo, etc); cicloalcohol inferior (por ej. ciclopentilo, ciclohexilo, etc); cicloalcohol inferior-alcohol inferior (por ej. ciclo-pentilmetilo, ciclohexiletilo, etc.); arilo (por ej.

25 A
10 25 19
BIBLIOTECA
MEXICO

fenilo o naftilo); aril-alcohol inferior (por ej. ben-
cilo); grupo heterocíclico; grupo heterocíclico-alcohol
inferior (por ej. furfurilo), o cualquiera de estos
grupos sustituido, por ejemplo, por uno o más alcoxi
5 inferiores (metoxi, etoxi, etc), alcoholito inferior
(metilitio, etilitio, etc), halógeno (cloro, bromo, yodo
o flúor), alcohol inferior (metilo, etilo, etc), nitro,
hidroxilo, aciloxi, carboxi, carbalcoxi, alcoholcarbo-
nilo inferior, alcoholisulfonilo inferior, alcóxisulfoni-
10 lo inferior, amino, alcoholamino inferior o acilamino;
y n es 0 ó 1. Si el nucleófilo de oxígeno es un ácido,
éste se emplea generalmente en forma de una sal con una
base inorgánica u orgánica. Estas sales incluyen las
de metal alcalino, por ej. sodio o potasio, o de tria-
15 cohilamonio, por ej. de trietilamonio.

Las reacciones con nucleófilos, particu-
larmente nucleófilos de oxígeno, puede facilitarse por
la presencia de una sal de mercurio, plata u oro, y
preferiblemente mercurio. En la invención se prefieren
20 usar particularmente sales mercuríicas (Hg^{++}). La efica-
cia de la reacción depende también de otros factores,
que incluyen la naturaleza del anión de la sal, el tipo
de cationes que produce en disolución acuosa, y la so-
lubilidad de la sal en el medio de reacción, que, siem-
25 pre que el nucleófilo sea un alcohol inferior, es con-

25 AGO. 1970



venientemente este último.

La sal metálica es, ventajosamente, una de la fórmula HgD_2 ó HgD , que suministra cationes de Hg^{++} y/o HgD^+ , preferiblemente los primeros, en disolución acuosa, siendo D^- un anión débilmente nucleofílico; o bien una sal E_2Hg_n , que actúa de manera similar, de mercurio con un anión di- o polivalente, donde E es un anión n -valente, siendo $n \geq 2$ ó mayor, o una sal de la fórmula Ag_mF , donde F es un anión m -valente de naturaleza débilmente nucleofílica, y m es 1 ó mayor.

El anión de la sal ha de ser sustancialmente no oxidante para el compuesto (IV) bajo las condiciones de la reacción, y preferiblemente ha de ser un anión de un ácido fuerte, es decir, de un ácido con un valor pK_a , en disolución acuosa, de menos de 2, para facilitar la formación de los cationes deseados.

Las propiedades nucleofílicas en el anión pueden competir con las del nucleófilo elegido; por tanto, es deseable que el anión tenga una constante nucleofílica menor que la del ión acetato para un

25 AGO



desplazamiento nucleofílico convencional en una fase en medio acuoso en el centro de un carbono tetrahédrico (véase, por ejemplo, "Physical Organic Chemistry", de Hine, McGraw-Hill, 1962, páginas 159-161).

- 5 Las sales mercuríicas con aniones de constante nucleofílica menor que la del acetato favorecen generalmente las reacciones rápidas del tipo requerido. Las sales mercuríicas y de plata con las propiedades descritas anteriormente incluyen el perclorato,
- 10 nitrato, trifluoroacetato y tetrafluoroborato. El perclorato mercurioso posee también las propiedades deseadas.

- La sal metálica se emplea normalmente en una proporción al menos equivalente a la del compuesto de fórmula (IV).
- 15

20

6-8-70

- 36 o

383011



CONDICIONES DE REACCION PARA EL DESPLA-
ZAMIENTO DE X POR EL NUCLEOFILO

El desplazamiento de X en los compuestos de la fórmula (IV) por el nucleófilo puede efectuarse de modo conveniente manteniendo los reaccionantes en disolución o suspensión a una temperatura moderada por ej. desde -40°C a $+120^{\circ}\text{C}$, tal como de 0 a $+120^{\circ}\text{C}$, y preferiblemente desde -20 a $+35^{\circ}\text{C}$, por ejemplo desde 0 a $+35^{\circ}\text{C}$, y ventajosamente a la temperatura ambiente. Para la sustitución de bromo por piridina en N,N-dimetilformamida, las reacciones son usualmente completas en aproximadamente 2 horas a 20°C , y en tiempos correspondientemente más largos a temperaturas inferiores, o tiempos correspondientemente más cortos a temperaturas más altas.

Las reacciones de desplazamiento nucleófilo pueden facilitarse por adición de un aceptor de ácidos, tal como una base orgánica, que favorece la formación del anión del nucleófilo en forma de una sal. Las bases orgánicas adecuadas incluyen las tri(alcohol interior)-aminas, por ej. trietilamina. No obstante, las reacciones con nucleófilos de nitrógeno terciario no requieren en general un aceptor de ácidos.

La reacción es efectuada ventajosamente utilizando de uno a diez equivalentes molares de nu-

5 nucleófilo introducido. El valor del pH de la disolución de reacción en condiciones acuosas es mantenido, ventajosamente, dentro de los límites de 5 a 8. Cuando se trabaja en condiciones no acuosas, el medio de reacción no ha de ser ni extremadamente básico ni extremadamente ácido.

10 Pueden emplearse disolventes orgánicos tales como el dioxano, acetato de etilo, formamida, N,N-dimetilformamida, o acetona. Los disolventes orgánicos pueden usarse en presencia o ausencia de agua. En ciertos casos, el propio nucleófilo puede ser el disolvente, por ej. cuando el nucleófilo es piridina o un alcohol inferior.

15 Los medios orgánicos que pueden emplearse incluyen los nitrilos de ácido alcanóico inferior, por ej. acetonitrilo o propionitrilo; los hidrocarburos halogenados, por ej. cloruro de metileno, cloroforno, dicloruro de etileno o percloroetileno; hidrocarburos, por ej. benceno; éteres cíclicos, por ej. dioxano o tetrahidrofurano; amidas de fórmula general $R^5.CO.NR^6R^7$, donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R^6 y R^7 , que pueden ser iguales o diferentes, son, cada uno, un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo
25 que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, o, alternati-

25 AGO 1961



vamente, R^6 y R^7 forman juntos un grupo alifático divalente, que, juntamente con el átomo de nitrógeno adyacente, forma un anillo heterocíclico. Son ejemplos de amidas de este tipo la N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, formamida y N-metilformamida. Otros disolventes que pueden emplearse incluyen las N-alcoholo inferior-pirrolidonas, por ej. N-metilpirrolidona, y sulfóxidos de di-alcoholo inferior, por ej. sulfóxido de dimetilo.

El medio de reacción no necesita ser líquido a temperatura ambiente. Pueden usarse sólidos, por ej. acetamida, siempre que sean líquidos a la temperatura de reacción.

El producto de reacción puede separarse de la mezcla de reacción, que puede contener, por ejemplo, cefalosporina inalterada y otras sustancias, por una variedad de procedimientos, incluyendo la recristalización, ionoforesis, cromatografía sobre papel, o cromatografía sobre resinas de cambio de iones.

Después de la introducción del grupo nucleofílico deseado, el grupo l-sulfinilo puede reducirse por cualquier medio conveniente. Esto puede efectuarse, por ejemplo, por reducción de la correspondiente sal de aciloxisulfonio o alcoholoxisulfonio preparada in situ por reacción, por ejemplo, con clo-

25 AGO 1970

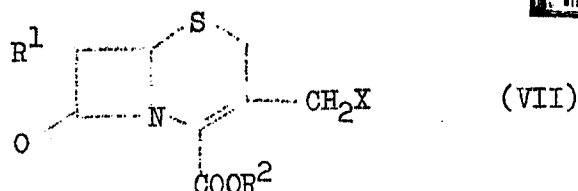
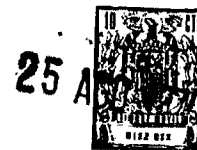
5 ruro de acetilo en el caso de una sal de acetoxi-sul-
fonio, efectuándose la reducción, por ej.- por medio
de ditionito de sodio o por medio del ion de yoduro,
por ejemplos en una disolución de yoduro de potasio
en un disolvente miscible con el agua, por ej. ácido
acético, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida
o dimetilacetamida. La reacción puede efectuarse a
una temperatura de -20°C a +50°C.

10 Alternativamente, la reducción del grupo
l-sulfinilo puede efectuarse por medio de tricloruro
o tribromuro de fósforo en disolventes tales como clo-
ruro de metileno, dimetilformamida o tetrahydrofurano,
preferiblemente a una temperatura de -20°C a +50°C.

15 De todo lo anterior se deducirá que la
insaturación Δ^3 no ha sido sometida a isomerización
a través de toda la secuencia de reacciones descrita.
Esta es una característica importante de la invención.

20 Alternativamente, el compuesto de la fór-
mula general (IV) puede ser reducido primero de manera
similar para formar un compuesto de la fórmula general:

383011



5 en la que R^1 , R^2 y X tienen los significados antes de-
finidos, y este compuesto puede hacerse reaccionar des-
pués con un nucleófilo, como se ha indicado anterior-
mente. No obstante, esta operación puede dar lugar a
una isomerización $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$.

10 Si el grupo R^2 es el radical de un alcohol
o fenol, éste puede separarse en cualquier fase conve-
niente de la síntesis por los métodos indicados ante-
riormente. En alguna de las fases puede requerirse la
protección del 4-carboxilo, y el punto exacto de sepa-
ración depende de este factor. Si el grupo R^2 es sepa-
rado durante una reacción específica, puede ser necesa-
rio volver a esterificar el grupo carboxilo, si la pro-
tección es posteriormente necesaria.

15 Cuando el grupo R^2 es separado después de
la introducción de un nucleófilo de nitrógeno, y parti-
cularmente un nucleófilo de nitrógeno de los citados
en b) anteriormente, el compuesto resultante puede ser

25 AGO 1970



recuperado convenientemente en forma de una sal de amonio cuaternario, por ej. el hidronitrato. La sal resultante puede convertirse después en la betaina libre por los métodos descritos en las Patentes Británicas Nos.

5 1.101.561 ó 1.101.562.

Si, en cualquiera de las fases, el producto es un compuesto de 7 beta-acilamido que no tiene el grupo acilo deseado, el compuesto de 7 beta-acilamido puede ser N-deacilado para producir el correspondiente
10 compuesto de 7 beta-amino, y este último ser acilado con un reactivo de acilación paropiado.

Se describen adecuados métodos para N-desacilar derivados de cefalosporina que tienen grupos 7 beta-acilamido en las Patentes Británicas Nos. 1.041.985
15 y 1.119.806; en la Patente Belga Nº 719.712, y en las Memorias descriptivas de Patente Sudafricana Nos. 68/5048 y 68/5327. Otro método de N-desacilación que puede utilizarse es la catálisis ácida. Por ejemplo, N-desformilación de un grupo 7 beta-formamido puede
20 efectuarse con un ácido mineral a una temperatura de -15°C a +100°C, y preferiblemente de +15°C a 40°C. Un reactivo conveniente para la N-desformilación es ácido clorhídrico concentrado en metanol, dioxano o tetrahidrofurano. Alternativamente, la N-desformilación puede
25 efectuarse con ayuda de un ácido de Lewis en un alca-

383011



5 . nol inferior o un alcanodiol inferior, bajo condiciones
sustancialmente anhidras. La N-desformilación bajo es-
tas condiciones sustancialmente anhidras puede efec-
tuarse a una temperatura de desde -40°C a $+100^{\circ}\text{C}$, y ven-
tajosamente a desde -20° a $+70^{\circ}\text{C}$.

10 El compuesto de 7 beta-amino puede separar-
se en forma de una sal insoluble, por ej. un clorhidra-
to o un hidrógeno-p-toluensulfonato o puede precipitar-
se por ajuste del pH (por ej. hasta un punto isoelec-
trico), si es necesario por extracción con un disolven-
te adecuado. El compuesto 7 beta-amino puede ser reacil-
lado después. La reacilación puede efectuarse con el
agente acilante que se desee. En la bibliografía se ha
descrito una amplia variedad de agentes de acilación pa-
15 ra su empleo en el campo de la cefalosporina.

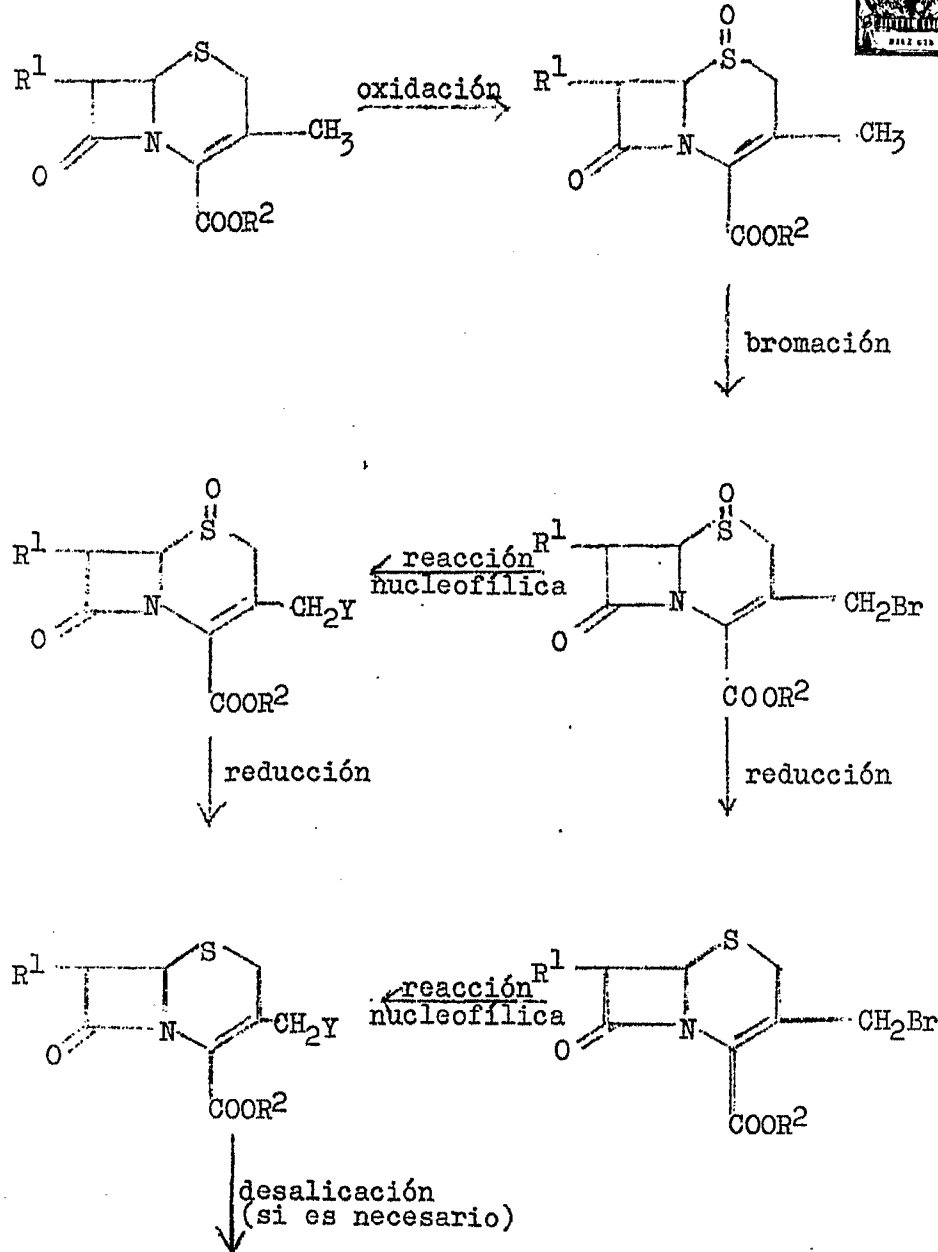
20 Cuando el grupo 7 beta-acilamido contiene
un grupo amínico, es necesario proteger éste durante
las varias fases de reacción. El grupo protector es,
convenientemente, uno que puede ser separado por hidró-
lisis sin afectar al resto de la molécula, especial-
mente los enlaces de lactama y de 7 beta-amido. El gru-
po protector de la amina y el grupo esterificante en la
posición 4-COOH pueden separarse empleando el mismo
reactivo. Un procedimiento ventajoso es separar ambos
25 grupos en la última fase de la secuencia. Los grupos

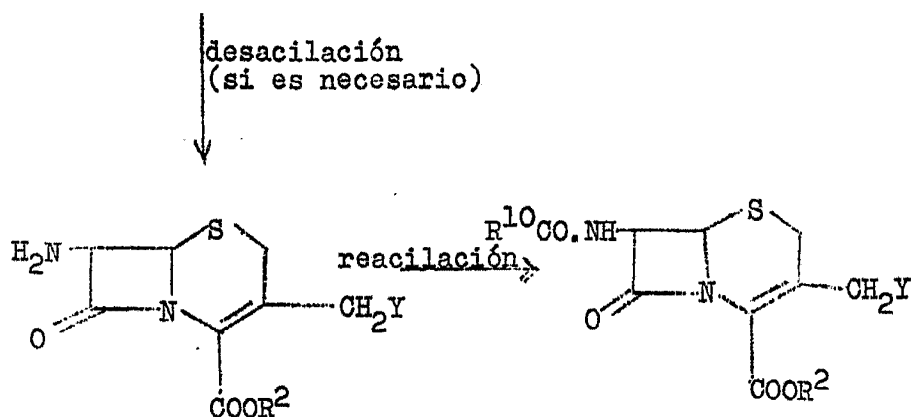
383011

- amínicos protegidos incluyen los tipos de uretano, aril-
metil (por ej. tritil) amino, o sulfenilamino. En general,
estos grupos pueden separarse por medio de uno o más
reactivos seleccionados a partir de ácidos minerales di-
luídos, por ej. ácido clorhídrico diluido, ácidos orgá-
nicos concentrados, por ej. ácido acético concentrado,
ácido trifluoroacético y bromuro de hidrógeno líquido
concentrados a muy bajas temperaturas, por ej. -80°C . Un
grupo protector conveniente es el grupo terc-butoxicar-
bonilo, que es separado fácilmente por hidrólisis con
ácido mineral diluido, por ej. ácido clorhídrico diluí-
do, o preferiblemente con un ácido orgánico fuerte
(por ej. ácido fórmico o ácido trifluoroacético), por
ej. a una temperatura de $0-40^{\circ}\text{C}$, y preferiblemente a
temperatura ambiente ($15-25^{\circ}\text{C}$). Otro grupo protector
conveniente es el grupo de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo,
que puede ser escindido por un agente tal como zinc/áci-
do acético, zinc/ácido fórmico, zinc/alcoholes inferio-
res, o zinc/piridina.
- Según una realización de la invención, las
reacciones descritas anteriormente pueden hacerse trans-
currir a través de la siguiente secuencia de operacio-
nes, donde R^1 y R^2 tienen los significados antes defi-
nidos, R^{10}CO es el grupo acilo final, e Y es el radical
del nucleófilo.

383011

25 383011

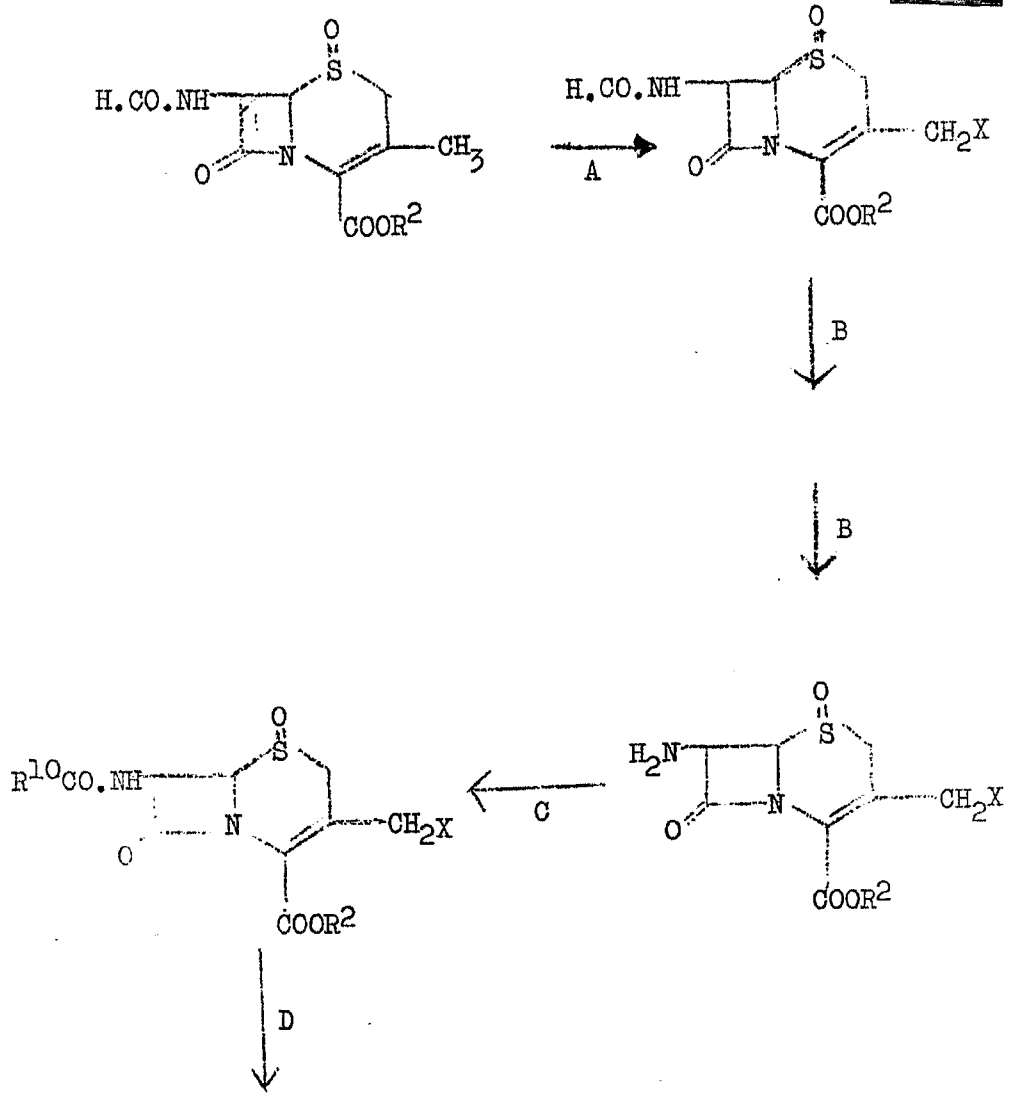




Después de la formación del grupo $-CH_2Br$, el bromo puede cambiarse por yodo o cloro, para producir los compuestos análogos de $-CH_2I$ ó $-CH_2Cl$. Estos últimos pueden someterse después a la reacción nucleofílica, valiéndose también consideraciones similares a los esquemas de reacción que se exponen a continuación.

Una realización ventajosa del procedimiento según la invención comprende la siguiente secuencia de reacciones:

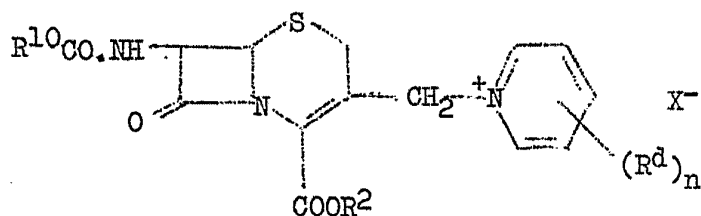
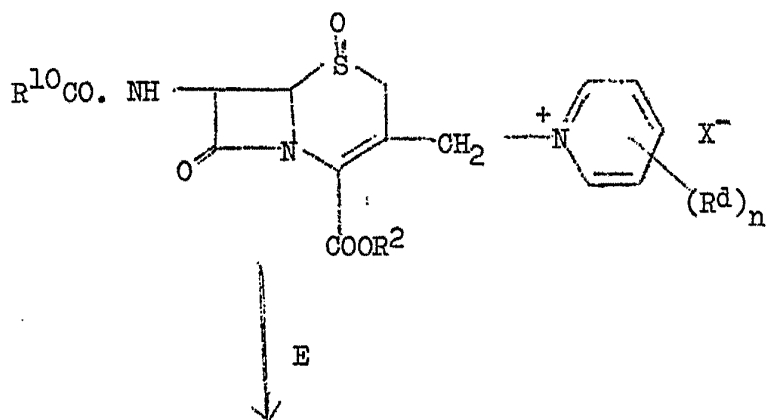
25 APR 1970
 383011



6-8-70

-47-

383011



en las que X, R², R^d y n tienen los significados antes definidos, y R¹⁰CO es el grupo acilo final.

La secuencia anterior es ventajosa por varias razones: (1) la operación A, que comprende la



bromación del grupo 3-metilo, seguida, si se desea, de una transferencia de halógeno, puede efectuarse sin ataque sustancial del grupo formamido, que podría ser el caso con $R^{10}CO$, por ej. cuando es el 2-tienilacetilo;

5 (2) la operación B, que implica la N-desformilación, puede efectuarse fácilmente; (3) la operación C, que implica la introducción del grupo acilo final $R^{10}CO$, es efectuada antes que la operación D, cosa que de otro modo podría ser desventajosa, y (4) la retención del

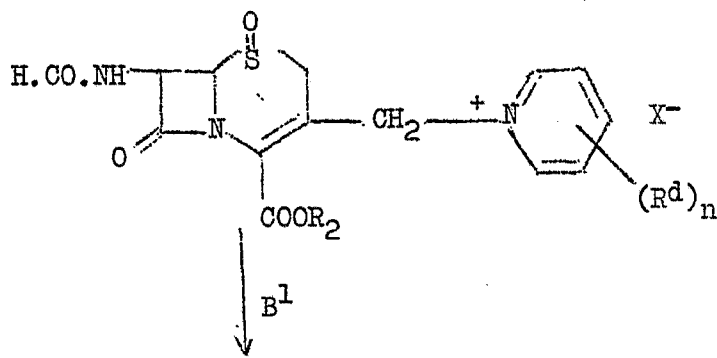
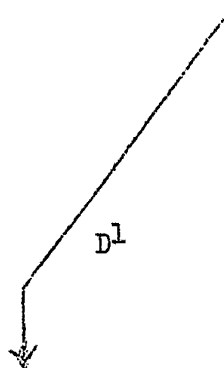
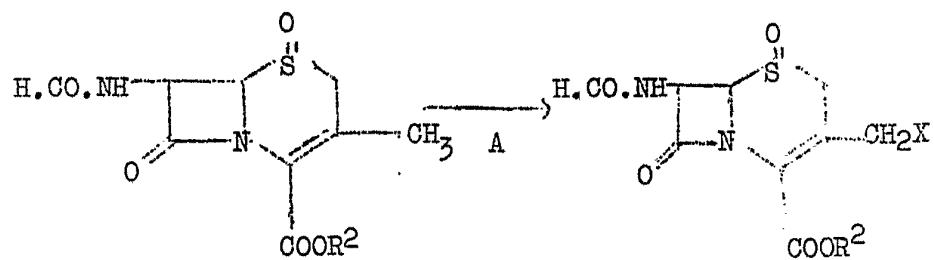
10 grupo óxido hasta que la operación D se completa minimiza la isomerización $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$, que por otro lado tendería a ocurrir en presencia del nucleófilo de piridina. Procediendo de este modo se puede conseguir un camino satisfactorio para llegar a los compuestos de la

15 fórmula general (VIII) que se definen más adelante.

Otra realización ventajosa del procedimiento según la invención implica la siguiente secuencia de operaciones de reacción:

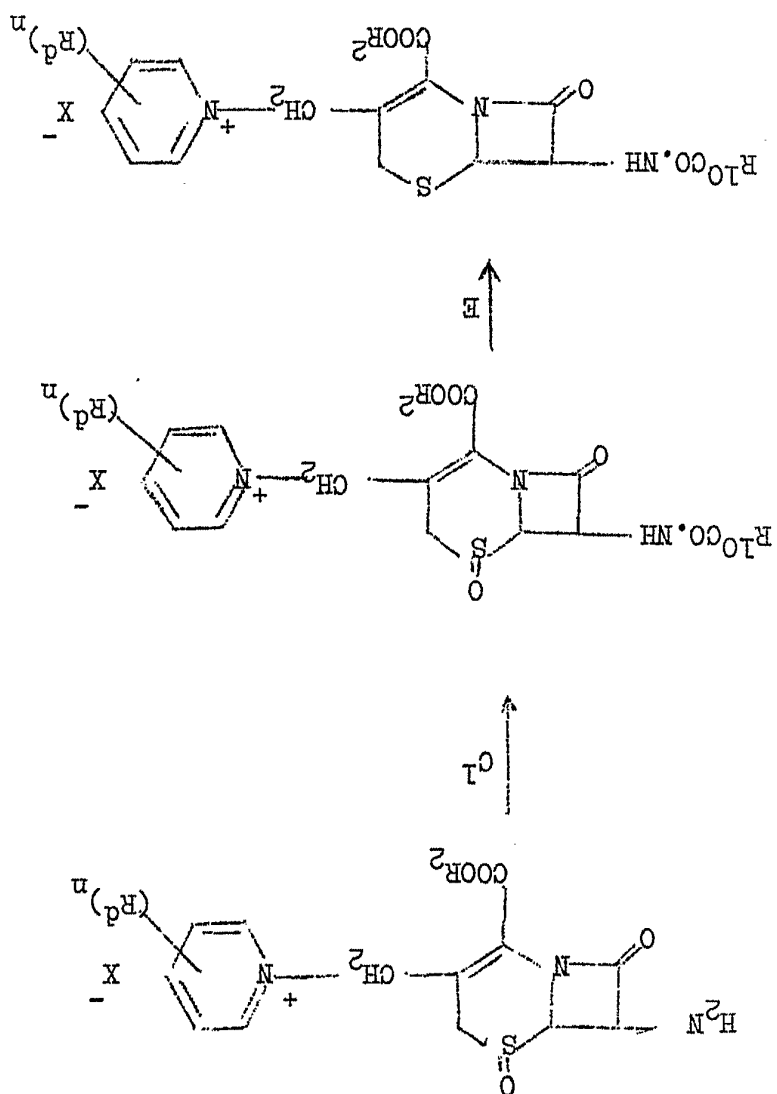
383011

27 JUN 1970



383011

383011



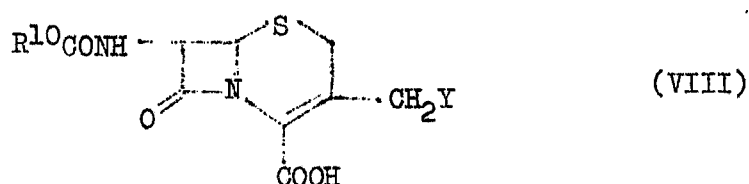
25



La secuencia con las operaciones A, B¹ y D¹ proporciona ventajas similares a las descritas en la secuencia anterior con las operaciones A, B y D.

5 La presente invención proporciona un camino alternativo importante, con respecto a los ya conocidos, para preparar compuestos de la fórmula (VIII) siguiente.

Los compuestos de la fórmula general



10 donde R¹CO es un grupo acilo e Y es el radical de un nucleófilo, y sus sales en general, poseen actividad antibacteriana.

Los compuestos importantes de la fórmula (VIII) que pueden prepararse por el procedimiento según la invención incluyen cefaloram, cefalotin, cefaloridina, cefazolin, cefaloglicina, ácido 7 beta-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxílico, 15 ácido 7 beta-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxílico, y N-(7 beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-3-il-metil)-4-(N-hidroximetilcarbamoil) piridinio-4-carboxilato.

383011



- Para que la invención pueda ser bien comprendida, se dan las siguientes Preparaciones y Ejemplos, sólo a modo de ilustración. En las Preparaciones y en los Ejemplos, y si no se indica otra cosa, 1) los
- 5 espectros ultravioletas (UV) se midieron en disoluciones en etanol.
- 2) los espectros infrarrojos (IR) se midieron sobre muselina en Nujol.
- 3) los espectros de resonancia magnética de protones
- 10 (PMR) se determinaron a 60 ó 100 Hz en forma de disoluciones al 5-10% en dimetilsulfóxido- d_6 . Los signos de las constantes de acoplamiento (J) no se adscriben o indican. Las señales se expresan como singletes (s), dobletes (d), dobletes dobles (dd), tripletes (t),
- 15 cuartetos AB (AB-q), o multipletes (m).
- 4) las rotaciones ópticas se determinaron a concentraciones de 19 a 30° en el intervalo de 0,8 a 1,2% en forma de disoluciones en dimetilsulfóxido.
- 5) las disoluciones se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro.
- 20 6) el petróleo ligero era una fracción de intervalo de ebullición 60-80°C.
- 7) todas las calidades de kieselgel G fueron suministradas por Merck AG, Darmstadt, Alemania.
- 25 8) el cloruro de metileno fue secado por paso a través

383011



de alúmina básica (Woelm, actividad I); la N,N-dimetilformamida fue secada por destilación sobre alúmina ácida (Woelm, actividad I).

5 9) la electroforesis sobre papel se efectuó sobre papel MM Whatman del Nº 3, a 30 v/cm, en un tampón de pH 1,9 que constaba de ácido fórmico (16,7 ml, 98%), ácido acético (84 ml.), acetona (105 ml.) y agua 495 ml.), o donde se indique con una dilución de este tampón hasta
10 pH 2,2 con cuatro volúmenes de agua. Las manchas fueron situadas por examen visual con una lámpara ultravioleta Hanovia "Chromatolite". Los valores de R_f representan movimiento con respecto a N-(7beta-(2-tienilacetamido) cef-3-em-ilmetil)piridinio-4-carboxilato (cefaloridina), R_f 1,00, como patrón; la vitamina B₁₂ sirvió como tra-
15 zador o señalador inalterado.

Los Ejemplos se dividen en cuatro secciones:

SECCION A, que se refiere a la preparación de materiales de partida de la fórmula I;

20 SECCION B, que se refiere a la bromación de compuestos de la fórmula I para producir compuestos de la fórmula II;

SECCION C, que se refiere a la conversión de los compuestos de 3-bromometilo resultantes en sus compuestos
25 análogos de 3-yodometilo y 3-clorometilo; y la

25



SECCION D, que se refiere al desplazamiento nucleofílico y a las reacciones subsiguientes empleando los productos de las Secciones B y C. En esta sección se ilustra el empleo de nucleófilos de alcanato, nitrógeno, azufre y alcohol.

SECCION A

Preparación A1

1beta-óxido de 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo.

a) 3-metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo

Una disolución de 1 beta-óxido de 6-beta-fenilacetamido-penicilanoato de metilo (29,15 g., 80 mmoles) en dioxano seco (600 ml.) que contenía piridina (1,26 g., 16 mmoles) y ácido fosfórico de 89% (1,76 g., 16 mmoles) fue sometida a reflujo durante 15,5 horas. Los vapores condensados fueron secados por paso a través de un lecho de tamices moleculares (Linde 4A, 1,59 mm, 40 g.) en dioxano seco (unos 50 ml.) antes de volver a la mezcla de reacción, cuyo volumen permaneció constante en unos 600 ml. La disolución de reacción enfriada fue evaporada en vacío, y el residuo fue disuelto en cloruro de metileno (500 ml.), y después lavado sucesivamente con agua,

- ácido clorhídrico 2N, agua, bicarbonato de sodio acuoso al 3%, y agua (200 ml. de cada uno de ellos), secado y evaporado hasta formar un sólido que cristalizó a partir de alcoholes metilados industriales, para dar el compuesto nominal buscado en forma de prismas blancos (18,3 g., 66%), de p. de f. 196-198°C, $[\alpha]_D^{25} + 136^{\circ}$ (dioxano), $\lambda_{\text{máx.}}$ 259 nm (epsilon 6.550). La refrigeración de las aguas madres dio material idéntico adicional (1,85 g., 6,7%). La recristalización de una pequeña porción del sólido anterior dio la muestra analítica, de p. de f. 196-198,5°C, $\nu_{\text{máx.}}$ (CHBr₃) 3410(NH), 1775 (azetidin-2-ona), 1720 y 1240 (CO₂CH₃) y 1670 cm⁻¹ (CONH); τ 0,98 (1H, d, J 8Hz; NH), 2,73 (5H, s; C₆H₅), 4,39 (1H, dd, J 4,5 y 8Hz; C₇-H), 4,95 (1H, d, J 4,5 Hz; C₆-H), 6,25 (3H, s; CO₂CH₃), 6,37 y 6,69 (2H, AB-q parcialmente oscurecido, J 18 Hz; C₂-CH₂), 6,46 (2H, s; C₆H₅CH₂) y 7,96 (3H, s; C₃-CH₃). (Encontrado C 58,7; H, 5,2; N, 7,9; S, 9,25. C₁₇H₁₈N₂O₄S (346,4) requiere C 58,9; H, 5,2; N, 8,1; S, 9,3).
- b) Oxidación de 3-metil-7-beta-fenilacetamidocef-3-3m-4-carboxilato de metilo.

(i) Con ácido peracético

- Una disolución, agitada magnéticamente, de 3-metil-7-beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo (6,93 g., 20 mmoles) en cloruro de me-

383011



25 JUN 1970

tileno (100 ml.) fue tratada con disolución de ácido
peracético de aproximadamente el 10% (38 ml., unos
50 mmoles) gota a gota durante 15 minutos. Después de
una agitación adicional de 15 minutos, la mezcla fue
5 tratada cuidadosamente con bicarbonato de sodio acuoso
al 3% (150 ml.) lo que causó la precipitación de un
sólido blanco. Este sólido se recogió por filtración,
se disolvió en cloruro de metileno (600 ml.) y se añ-
dió a la parte orgánica del filtrado original. La por-
10 ción acuosa del filtrado fue sometida a extracción de
nuevo con cloruro de metileno (en contracorriente)
(150 ml.) que después se incrementó con los extractos
anteriores. Los extractos orgánicos combinados fueron
lavados con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150
15 ml.), disolución saturada de sal común (200 ml.), y
después secados y evaporados hasta un pequeño volumen,
para dar 1 beta-óxido de 3-metil-7-beta-fenilacetami-
docef-3-em-4-carboxilato de metilo (5,65 g., 78%); en
forma de agujas plumosas blancas, de p. de f. 226-227
20 °C, $[\alpha]_D^{25} + 183^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 265 nm (epsilon 8,150). La
concentración de los líquidos dio una cosecha adicio-
nal de idéntico material (0,69 g., 10%). El análisis
cromatográfico en capa delgada y el espectral indica-
ron que el sulfóxido anterior era un diestereoisómero
25 aislado, R_f 0,45 (gel de sílice Merck recubierto, con



acetona:cloruro de metileno = 1,4); $\lambda_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3310 (NH), 1780 (azetidin-2-ona), 1728 (CO₂CH₃), 1646 y 1540 (CONH) y 1030 cm⁻¹ (S = O); τ 1,71 (1H, d, J 8Hz; NH), 2,67 (5H, s; C₆H₅), 4,20 (1H, dd, J 5 y 8 Hz; C₇-H), 5,10 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 6,18 (3H, s; CO₂CH₃), alrededor de 6,3 (4H, multiplete no resuelto; C₆H₅CH₂- y C₂-H₂), 7,95 (3H, s; C₃-CH₃). (Encontrado: C, 56,1; H, 4,9; N, 7,4; S, 8,7. C₁₇H₁₈N₂O₅S (362,4) requiere C, 56,3; H, 5,0; N, 7,7; S, 8,85%).

10 (ii) Con dicloruro de yodobenceno

Una disolución de 3-metil-7- beta-fenil-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo (6,93 g., 20 mmoles) en agua:piridina (1:4, 100 ml.) fue agitada a -10° en ausencia de luz y tratada con una disolución de dicloruro de yodobenceno (11,0 g., 40 mmoles) en piridina seca (25 ml.), gota a gota y durante 10 minutos. La mezcla fue agitada durante 1 hora más a esta temperatura, y después vertida en cloruro de metileno (200 ml.) y lavada con ácido clorhídrico 2N (4 x 200 ml.), agua (2 x 200 ml.), bicarbonato de sodio acuoso al 3% (2 x 200 ml.) y agua (2 x 200 ml.). El extracto seco fue alternativamente concentrado, después refrigerado, dando tres cosechas del lbeta-óxido de cefalosporina (total, 2,27 g., 31,3%), idéntico en todos los aspectos al material descrito en lb (i), en forma de



agujas plumosas blancas, de p. de f. 226-227°C; $\lambda_{\text{máx}}$ 265,5 nm (epsilon 8.150); R_F 0,45 (como en lb (i)). La concentración del filtrado dio una brea de color pardo, que al ser tratada con éter, depositó prismas de color
5 blanco mate o blancuzco (1,62 g.) de p. de f. 174-175°C, $[\alpha]_D -70^\circ$ (cloroformo). El análisis TLC (cromatografía de capa delgada) reveló la presencia de dos componentes (R_F 0,45 y 0,24), de los que el menos polar correspondía en movilidad al diastereoisómero del óxido conocido. La
10 mezcla fue tomada en cloruro de metileno:acetona (4:1) (50 ml.) y cromatografiada sobre Kieselgel G (100 g.) con la misma mezcla disolvente. Se recogieron fracciones de 50 ml. se evaporaron, se examinaron por TLC y se combinaron según las observaciones. Las fracciones 8-11
15 (137 mg.) cristalizaron a partir de éter, dando una cantidad adicional pequeña del diastereoisómero conocido del óxido (118mg.), de p. de f. 222-223°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 266 nm (epsilon 8.500). Las fracciones 13-31 (832 mg) dieron, por tratamiento con éter, 1 alfa-óxido de 3-metil-
20 7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo (727 mg., 10% (, de p. de f. 184-185°C. La recristalización a partir de acetona-petróleo ligero dio prismas blancos, de p. de f. 186-187°C, $[\alpha]_D -159^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 265 nm (epsilon 5.150), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3440 (NH) 1788
25 (azetidin-2-ona), 1728 (CO₂CH₃), 1682 y 1515 (CONH), y

383011



1050 cm^{-1} (S $\rightarrow$ O); τ 2,75 (5H, s; C_6H_5), 4,42 (1H, dd, J 5 y 8 Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 5,28 (1H, d, J 5 Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5,87 y 6,40 (2H, AB-q, J 17Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$), 6,25 (3H, s; CO_2CH_3), 6,45 (2H, s; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$) y 7,92 (3H, s; $\text{C}_3\text{-CH}_3$). Encontrado: C, 56,1; N, 4,9; N, 7,6; S, 8,7. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (362,4) requiere C, 56,3; H, 5,0; N, 7,7; S, 8,85%.

Preparación A2

1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

10 (i) Con ácido peracético

Una disolución de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (8,36 g., 18 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml.) fue enfriada a 5°C y agitada, al mismo tiempo que se añadía una disolución de ácido peracético (10% peso/vol, 20 ml., 26 mmoles). Después, la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió peróxido de hidrógeno (29% peso/vol., 4 ml., 3,6 mmoles) y se continuó la agitación durante 30 minutos más. La disolución fue lavada sucesivamente con agua (2 x 50 ml.), disolución de bicarbonato de sodio al 3% (2 x 50 ml.), y agua, y después secada y evaporada, dejando un gel. La cristalización del gel a partir de metanol dio el compuesto nominal buscado (2,8, 32%), en forma de cristales blancos, de p. de f. 199-199,5°C;



- $[\alpha]_D + 97^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_1^{1\%}$ cm 165). Se obtuvo una segunda cosecha del compuesto buscado (0,82 g., 9,5%), de p. de f. 195-197°C, $[\alpha]_D + 105^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_1^{1\%}$ cm 161), agitando las aguas madres durante
- 5 toda la noche a temperatura ambiente. El filtrado procedente de la segunda cosecha fue evaporado, y el residuo fue cromatografiado sobre gel de sílice (0,05 - 0,2 mm; 150 g.) con mezclas de cloruro de metileno-acetona como eluyentes. La elución por gradiente dió material
- 10 inicial impuro (0,56 g., 7%), de p. de f. 147-157°C, $[\alpha]_D + 67,5^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 260 nm ($E_1^{1\%}$ cm 124), seguido del compuesto buscado o nominal (2,29 g., 27,5%), de p. de f. 190-198°C, $[\alpha]_D + 105,5^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_1^{1\%}$ cm 159), parte del cual fue cristalizado a partir
- 15 de metanol para dar agujas blancas, de p. de f. 200,5-202°C (con descomp.), $[\alpha]_D + 108^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 7.450), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1800 (azetidin-2-ona), 1740 (CO_2R), 1680 y 1510 (CONH) y 1043 cm^{-1} (S - O). (Encontrado: C, 45,3; H, 3,5; Cl, 22,0; N,
- 20 5,6; S, 6,5. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (479,8) requiere C, 45,1; H, 3,6; Cl, 22,2; N, 5,8; S, 6,7%). Una elución adicional dió el 1 alfa-óxido (0,21 g., 2,5%), de p. de f. 168-178°C, $[\alpha]_D - 199^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_1^{1\%}$ cm 94), que fue cristalizado a partir de acetona dando agujas
- 25 blancas, de p. de f. 181-189°C (con descomp.), $[\alpha]_D$

383011

25 A53

- 237° (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 4,850), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 1780 (azetidin-2-ona), 1725 (CO_2R), 1670 y 1510 (CONH) y 1040 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$). (Encontrado: C, 45,2; H, 3,6; Cl, 21,9; N, 5,6; S, 6,6%).

(ii) Con ácido m-cloroperbenzoico

Una disolución de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (18,56 g, 40 mmoles) en cloruro de metileno (200 ml.) fue agitada a 0-10°C, y se añadió una disolución de ácido m-cloroperbenzoico (8,91 g., pureza del 85%, 44 mmoles) en cloruro de metileno (150 ml.), durante un período de cinco minutos. La agitación se continuó durante cinco minutos más, y la disolución de reacción fue lavada después con disolución de bicarbonato de sodio al 3% (4 x 100 ml.). Los extractos en bicarbonato fueron combinados y sometidos a extracción con cloruro de metileno (100 ml.). Las disoluciones orgánicas combinadas fueron secadas y evaporadas hasta formar un sólido blanco, cuya purificación se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0,05 - 0,2 mm, 500 g.) con mezclas de cloruro de metileno-acetona como eluyente. Se combinaron las fracciones apropiadas para dar el 1 beta-óxido (16,32 g., 85%) en forma de un sólido blanco, de p. de f. 193-200°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 104^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 154).

383011



Preparación A3

1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

5 (a) 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadió anhídrido acético (8 ml.) a una disolución de 7 beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (6,91 g., 20 mmoles) en ácido fórmico de 98-100% (40 ml.) y la disolución de color
10 naranja se dejó reposar a temperatura ambiente durante 35 minutos, y después fue evaporada sucesivamente a 30°C/15 mm. y 30°C/1 mm. El residuo anaranjado fue disuelto en éter (200 ml.) y la disolución fue lavada
15 sucesivamente con ácido clorhídrico 2N, agua y disolución acuosa al 5% de bicarbonato de sodio (50 ml. de cada uno), y agua (100 ml.), secada y evaporada, dando el éster nominal o buscado, en forma de una espuma de color amarillo pálido (6,50 g., 87%), $[\alpha]_D + 96^\circ$ (CHCl₃),
20 $\lambda_{\text{máx}}$ 262-263 nm ($E_1^{1\%}$ 152), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3400 (NH), 1786 (acetidin-2-ona), 1740 (CO₂R), y 1700 y 1510 cm⁻¹ (CONH), τ (CDCl₃) 1,74 (CHO), 7,79 (C₃-CH₃) (Encontrado: Cl, 27,5, 27,2; S, 8,2. C₁₁H₁₁Cl₃N₂O₄S (373,7) requiere Cl, 28,5; S, 8,6%).

25 (b) 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

383011

(i) Una suspensión de p-toluensulfonato ácido de 7 beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilato (155,5 g., 0,3 mmoles) en acetato de etilo (600 ml.) y agua (600 ml.) fue agitada con carbonato de sodio (36,0 g.) durante 1,5 horas. Las capas se separaron después, y la capa acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo (230 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (600 ml.), secadas y evaporadas, dando un aceite pardo que fue disuelto en formiato de etilo (500 ml.). Esta disolución fue calentada bajo reflujo durante 1 hora, y después evaporada en vacío. El aceite pardo fue redisoluto en acetato de etilo (600 ml.) y lavado sucesivamente con ácido clorhídrico 2N (600 ml.), agua (600 ml.), disolución de bicarbonato de sodio al 3% (600 ml.), agua (600 ml.), y secada y evaporada en vacío, dando una espuma de color amarillo pálido (112,3 g.). Esta espuma fue disuelta en cloruro de metileno (1 litro), enfriada en hielo, y agitada, añadiendo al mismo tiempo ácido peracético (0,285 moles, 0,95 eq.) durante 35 minutos, y después agitada durante 30 minutos más a temperatura ambiente, tiempo durante el cual tuvo lugar alguna cristalización del producto. Se añadió 1 litro de cloruro de metileno, y la disolución se lavó sucesivamente con agua (800 ml.) y disolución de bicarbonato de sodio al 3%

25



(1 x 1.500 ml., 1 x 800 ml.), y después fue secada y concentrada en vacío hasta un volumen de unos 400 ml.. Se añadió metanol (450 ml.) y la disolución fue enfriada lentamente hasta 0°C con agitación. El sólido blan-

5 cuzco fino fue recogido y combinado con dos cosechas más de material obtenidas por concentración de las aguas madres. Los sólidos combinados fueron lavados con éter-metanol (19:1, 750 ml.) y secados a 40°C en vacío, para dar el compuesto nominal buscado (91,2 g, 78%), de

10 p. de f. 168-171°C (con descomp.), $[\alpha]_D + 105^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 269,5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 174). Una pequeña muestra de este compuesto fue recristalizada a partir de metanol, para dar una muestra analítica en forma de hemi-solvato en

15 etanol, de p. de f. 176-181°C (con descomp.), $[\alpha]_D + 107^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 7.740), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3610 (etanol), 3440 (NH), 1800 (acetidin-2-ona), 1741 (CO₂R), 1698 y 1509 (CONH), y 1041 cm⁻¹ (S → O), τ (CDCl₃)

20 1,74 (1H, s; CHO), 2,90 (1H, d, J 10 Hz, NH), 3,82 (1H, dd, J 10 y 4Hz; C₇-H), 4,99 y 5,16 (2H, AB-q, J 11Hz; CO₂CH₂CCl₃), 5,40 (1H, d, J 4Hz; C₆-H), 6,28 y 6,69 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 7,74 (3H, s; C₃-CH₃). Unas señales típicas a 6,34 y 8,76 mostraron la presencia de medio mol de etanol. (Encontrado: C, 35,0; H,

25 3,4; Cl, 25,5; N, 6,7; S 7,7. C₁₁H₁₁Cl₃N₂O₅·0,5C₂H₅OH (412,7) requiere: C, 34,9; H, 3,4; Cl, 25,8; N, 6,8

383011



S, 7,8%).

(ii). Una disolución de 7 beta-formamido-3-metilcef-
3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (6,43 g., 17,2
mmoles) en cloruro de metileno (50 ml.) fue enfriada
5 a 0°C, y se añadió ácido peracético (46,2% peso/vol.,
2,98 ml., 1,05 equiv.) gota a gota con agitación, duran-
te 10 minutos. La disolución de color amarillo pálido
fue agitada a 0°C durante 30 minutos, se dejó calentar-
se hasta la temperatura ambiente, y después fue lavada
10 sucesivamente con agua, disolución acuosa al 3% de bi-
carbonato de sodio, y agua (50 ml. de cada uno), secada
y evaporada para dar un sólido amarillo (5,79 g.). Este
sólido cristalizó triturándolo con etanol caliente (50
ml.), dando el compuesto nominal buscado en forma de
15 un solvato de etanol (4,67 g., 66%), de p. de f. 178-
183°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 110^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsi-
lon 7.450), con espectros similares a los del compuesto
descrito en (i) anteriormente.

Preparación A4

20 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-car-
boxilato de terc-butilo.

(a) 7 beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de
terc-butilo

Una mezcla de ácido 7 beta-amino-3-metil-
25 cef-3-em-4-carboxílico (16,09 g., 75,2 mmoles), dioxano



(100 ml.), ácido sulfúrico (10 ml.) e isobutileno (90 ml.) fue agitada en un frasco de presión, hasta que se obtuvo una disolución transparente (2,5 horas). La disolución fue enfriada y vertida en una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso (600 ml.), hielo (100 g.) y acetato de etilo (150 ml.). La capa acuosa fue sometida a extracción dos veces más con acetato de etilo, y los extractos fueron lavados con disolución de sal común, y secados. Por evaporación quedó una goma que fue triturada con gasolina (p. de ebul. 40-60°C) para dar cristales blancuzcos (11,17 g., 55%). Una muestra se recrystalizó a partir de éter, dando el éster puro, de p. de f. 126°C, $[\alpha]_D + 107^\circ$ (EtOH), $\lambda_{\text{máx}}$ 271 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 239). (Encontrado: C, 53,1; H, 6,5; N, 10,1; S, 11,5.

15 $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ requiere C, 53,3; H, 6,7; N, 10,35; S, 11,85%)

(b) 7beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo

(i) Una disolución de 7beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (2 g.) en ácido fórmico (20 ml.) y anhídrido acético (3 ml.) fue almacenada a temperatura ambiente durante 5 minutos. Los disolventes fueron extraídos en vacío y el residuo disuelto en éter. La disolución fue lavada con ácido clorhídrico 2N y agua, y secada. La evaporación del éter dio la amida

383011

468 1970

- (1,74 g.) en forma de espuma blanca, $[\alpha]_D + 127^{\circ}$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 266 nm (epsilon 6.650), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 3430 (NH), 1775 (beta-lactama), 1720 (CO_2R), y 1690 y 1508 cm^{-1} (CONH), τ (CDCl_3) 1,80 (HCO), 3,03 (NH , d, J 9 Hz), 4,23 ($\text{C}_7\text{-H}$, 1H, dd, J 4,5 y 9Hz), 5,9 ($\text{C}_6\text{-H}$, 1H, d, J 4,5Hz), 6,49 y 6,88 ($\text{C}_2\text{-CH}_2$, 2H, AB-c, J 18Hz), 7,91 ($\text{C}_3\text{-CH}_3$), 8,48 (terc-butilo). (Encontrado: C, 51,0; H, 5,9; N, 9,1; S, 10,6. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ requiere C, 52,3; H, 6,0; N, 9,3; S, 10,7%).
- 5
- 10 (ii) Una disolución de 7beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (0,100 g., 0,3 m.moles) en formiato de etilo (5 ml., 73 mmoles) fue calentada bajo reflujo durante 45 minutos. El disolvente fue separado por evaporación en vacío y el residuo fue disuelto en
- 15 éter. La extracción del éter en vacío dio el derivado de formamida- en forma de una espuma, $[\alpha]_D + 127^{\circ}$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 266 nm (epsilon 6.600), R_f 0,4 (benceno: acetato de etilo 2:1, sílice Merck), y espectros de PMR e IR similares a los de una muestra preparada por el
- 20 método descrito en la Preparación A4 (b) (i).
- (c) 1 beta-óxido de 7beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

Una disolución de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (2,38 g., 8

25 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml.) fue enfriada en

383011



un baño de agua-hielo y agitada, al mismo tiempo que se añadía ácido peracético (40% peso/vol; 1,60 ml., 1,05 eq.) gota a gota y durante 2 minutos. La mezcla fue agitada a 0-5°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos, lavada con agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y agua, secada (SO_4Na_2), y evaporada, dando un gel de color amarillo pálido, que fue triturado con acetona-éter, dando el éster de 1 beta-óxido en forma de un sólido crema (1,86 g., 74%), p. de f. 163-5°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 182^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 264 nm (epsilon 7.850), $\gamma_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 3390 (NH), 1796 (acetidin-2-ona), 1720 (CO_2R), 1695 y 1508 (CONH), y 1040 cm^{-1} (S $\rightarrow$ O), τ (CDCl_3 , con 2 gotas de $\text{SOMe}_2\text{-d}_6$), 1,68 (1H, s; NHCHO), 7,83 (3H, s; $\text{O}_3\text{-CH}_3$), 8,42 (9H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 8,78 (0,125 moles de éter dietílico). El material se utilizó sin purificación posterior para experimentos subsiguientes.

Preparación A5

1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Una disolución de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (4,80 g, 10 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml.) fue tratada con ácido peracético (1,9 ml., que contenían 5,26 mmoles de oxidante por ml.; 10 mmoles) a 20 a 30°C

y con agitación durante 3 minutos. La disolución fue lavada con agua (2 x 20 ml.) y disolución diluida de bicarbonato de sodio (20 ml.), secada, y evaporada hasta formar un sólido blanco (5,075 g.). Este sólido puede emplearse sin purificación posterior en reacciones subsiguientes. La recristalización de este sólido a partir de una mezcla de metanol (50 ml.) y acetona (15 ml.) dio el compuesto buscado en forma de agujas blancas (3,10 g, 62,6%), de p. de f. 172-177°C, $[\alpha]_D + 65^\circ$ (CHCl₃), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_1^{1\%}$ cm 180) y 275 nm ($E_1^{1\%}$ cm 163; inflexión a 264 nm ($E_1^{1\%}$ cm 165).

Una pequeña porción de este compuesto fue recristalizada a partir de metanol-acetona para dar una muestra analítica, de p. de f. 173 a 178°C, $[\alpha]_D + 66,7^\circ$ (CHCl₃), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 9.075) y 275 nm (epsilon 8.250), inflexión a 265 nm (epsilon 8.675), $\nu_{\text{máx}}$ 3450 (NH), 1780 (acetidin-2-ona), 1745 (CO₂R), 1700(CONH), 1030 cm⁻¹ (S → O), τ (CDCl₃), 2,15 (1H, d, J 10Hz; NH), 2,5 a 3,2 (5H, m; C₆H₅), 3,88 (1H, dd, J 10 y 4,5Hz; C₇-H), 4,93 y 5,18 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂CCl₃), 5,38 (3H, s ampliado o ensanchado; C₆H₅OCH₂ y C₆-H), 6,29 y 6,79 (2H, AB-q, J 19Hz; C₂-H₂), 7,78 (3H, s; C₃-CH₃) (encontrado: C, 43,7; H, 3,6; Cl 21,4; N, 5,2; S, 6,6. C₁₈H₁₇Cl₃N₂O₆S (495,8) requiere C, 43,6; H, 3,5; Cl, 21,5; N, 5,7; S, 6,5%)

25 AGO



Preparación A6

1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-(D-2-(2,2,2-tricloroeto-
xicarbonilamino) 2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo

- 5 Se añadió ácido peracético (46,2% peso/vol.,
1,73 ml., 1,05 equiv.), gota a gota y durante 5 minutos
a una disolución agitada de 3-metil-7 beta-(D-2-fenil-
2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)acetamido)cef-3-
em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (6,54 g., 10
10 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml.) enfriado a 0°C.
La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 30 mi-
nutos, lavada con agua, disolución acuosa de bicarbona-
to de sodio al 3%, y agua (50 ml. de cada disolución
o líquido), secada y evaporada hasta dar un sólido ama-
15 rillo (6,58 g.) que fue triturado con etanol caliente
(50 ml.) para dar el 1-beta-óxido del éster buscado
(5,78 g., 86%), de p. de f. 216,5 a 217,5°C (con des-
comp.), $[\alpha]_D + 42^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 7.400),
 $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3360 (NH), 1798 (acetidin-2-ona), 1734
20 (CO₂R), 1690 y 1500 (CONH) y 1048 cm⁻¹ (S → O), τ 1,52,
1,63 (dos 1H, d, J unos 8 Hz, NH), 2,6 (5H, m; C₆H₅),
4,19 (1H, dd, J 9 y 5Hz; C₇-H), 4,43 (1H, d, J 8Hz;
CHNH), 4,82, 5,01 (2H, AB-q, J 12Hz; CHCCl₃), 5,12
(1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5,19 (2H, s, NHCO₂CH₂CCl₃), 6,12,
25 6,42 (2H, AB-q, J 19Hz; C₂-H₂) y 7,90 (3H, s; C₃-CH₃)



(Encontrado: C, 37,9; H, 2,8; Cl, 31,8; N, 6,0; S, 4,9.

$C_{21}H_{19}Cl_6N_3O_7S$ (670,2) requiere: C, 37,6; H, 2,9; Cl, 31,7; N, 6,3; S, 4,8%)

Preparación A7

- 5 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

Una disolución de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de p-metoxibencilo (9,04 g., 20 mmoles) y ácido peracético (50% peso/vol., 4,6 ml., 1,5 equiv.) en cloruro de metileno (200 ml.) fue agitada durante 30 minutos, tiempo al cabo del cual se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio (150 ml.), y la agitación se continuó durante 15 minutos más. La fase orgánica fue lavada con disolución de bicarbonato de sodio al 3% y disolución saturada de sal común (200 ml. de cada una), secada y evaporada hasta aproximadamente 75 ml., para dar el 1 beta-óxido del éster buscado (7,19 g., 77%), de p. de f. 194 a 194,5°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 226,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 372) y 266 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 212), inflexión a 279 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 140). La evaporación del filtrado dio una segunda cosecha (1,30 g. 14%), p. de f. 188-189°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 227 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 355) y 266 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 193), inflexión a 279 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 133). Parte (1,5 g.) de la primera cosecha fue cristalizada a partir de cloruro de metileno, para dar cristales blancos (0,90 g.), de p. de f.

25 1970

194 a 195°C, $[\alpha]_D + 129^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 227 nm (epsilon 17.350)
 y 266 nm (epsilon 10.000), inflexión a 279 nm (epsilon
 6.700), $\nu_{\text{máx}}$ 1775 (acetidin-2-ona), 1728 y 1716 (CO₂R),
 1652 y 1540 (CONH), 1236 (OMe) y 1032 cm⁻¹ (S → O), τ
 5 1,72 (1H, d, J 8Hz; NH); 2,63, 3,07 (4H, 2d, J 9Hz;
 CH₂C₆H₄OCH₃), 2,69 (5H, s; C₆H₅), 4,25 (1H, dd, J 8,5Hz;
 C₇-H), 4,80 (2H, s; CH₂C₆H₄), 5,16 (1H, d, J 5Hz; C₆-H),
 6,21, 6,44 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 6,24 (3H, s;
 OCH₃), 6,30, 6,48 (2H, AB-q, J 14Hz; C₆H₅CH₂), 7,98 (3H,
 10 s; C₃-CH₃) (Encontrado: C, 61,5; H, 5,1; N, 5,7; S, 6,8.
 C₂₄H₂₄N₂O₆S (468,5 requiere C, 61,5; H, 5,2; N, 6,0;
 S, 6,8%)

Preparación A8

15 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

Se añadió cloruro de fenilacetilo (0,58
 ml., 1,1 equiv.) a una disolución agitada de 7 beta-
 amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo
 (1,08 g, 4 mmoles) en dimetilacetamida (2,5 ml.) y ace-
 20 tonitrilo (10 ml.). La mezcla fue agitada a unos 25°C
 durante 45 minutos, y el acetonitrilo fue extraído en
 vacío. Se añadieron agua (50 ml.) y acetato de etilo
 (150 ml.), y la fase orgánica fue lavada con agua, di-
 solución de bicarbonato de sodio al 3%, y agua (50 ml.
 25 de cada uno), secada y evaporada. El aceite incoloro

25 AGO 1970

residual fue disuelto en cloruro de metileno (10 ml.)
y enfriado en un baño de hielo, al mismo tiempo que se
añadía, gota a gota, ácido peracético (40% peso/vol.;
1,16 ml., 1,1 equiv.). La disolución fue agitada a
5 unos 20°C durante 30 minutos, y se añadió disolución
saturada de bicarbonato de sodio (20 ml.). La fase or-
gánica fue lavada con agua (50 ml.), secada y evapora-
da hasta quedar un sólido gelatinoso blanco, con R_f de
cromatografía en capa delgada (TLC) (acetona: cloruro
10 de metileno 1:4) 0,49, 0,80, que fue purificado por
cromatografía sobre Kieselgel G(50 g.). La elución
con acetona:cloruro de metileno (1:9) dio un sólido de
color amarillo pálido, que fue cristalizado a partir
de acetona-petróleo ligero, de p. de ebul. 40-60°C
15 (1:1; 10 ml.) para dar 1,1-dióxido de 3-metil-7 beta-
fenil-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo
(0,17 g. 11%), de p. de f. 87 a 88°C, $[\alpha]_D^{25} + 36,5^\circ$,
 $\lambda_{\text{máx}}$ 259 nm (epsilon 8.150), $\gamma_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3410 (NH),
1798 (acetidin-2-ona), 1714 (CO₂R) y 1680 y 1510 cm⁻¹
20 (CONH), τ (CDCl₃) 2,66 (5H, s; C₆H₅), 3,06 (1H, d,
J 10,5Hz; NH), 3,90 (1H, dd, J 10,5Hz; C₇-H), 5,19
(1H, d, J 5Hz; C₆-H), 6,09, 6,55 (2H, AB-q, J 18Hz;
C₂-H₂), 6,34 (2H, s; C₆H₅CH₂), 7,94 (3H, s; C₃-CH₃),
8,49 (9H, s; CO₂C(CH₃)₃). (Encontrado: C, 56,9; 56,6;
25 H, 5,8, 5,7; N, 6,3, 6,3; S, 7,4. C₂₀H₂₄N₂O₆S (420,5)



requiere C, 57,1; H, 5,75; N, 6,7; S, 7,6%). Una elución posterior con acetona:cloruro de metileno (1:9) dio un sólido gelatinoso blanco que se disolvió en acetona (10 ml.) y se volvió a precipitar por adición de petróleo ligero (p. de ebul. 40-60°C, 10 ml.) para dar el 1 beta-óxido del éster buscado (1,04 g., 67%), de p. de f. 181 a 182°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 164^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}^{25} 265 \text{ nm}$ (epsilon 7.900), $\nu_{\text{máx}}^{\text{CHBr}_3} 3390 \text{ (NH)}$, 1790 (acetidin-2-ona), 1716 (CO₂R), 1678 y 1510 (CONH) y 1050 cm⁻¹ (S → O), τ (CDCl₃ + 3 gotas de SOMe₂-d₆) 2,68 (5H, s; C₆H₅), 4,12 (1H, dd, J 9,5, 4,5 Hz; C₇-H), 5,34 (1H, d J 4,5 Hz; C₆-H), 6,37 (2H, s; C₆H₅CH₂), 6,56 (2H, s; C₂-H₂), 7,91 (3H, s; C₃-CH₃), 8,47 (9H, s; CO₂C(CH₃)₃). (Encontrado: C, 60,0, 59,6; H, 6,1, 5,9; N, 6,7, 6,7; S, 7,8. C₂₀H₂₄N₂O₅S (404,5) requiere: C, 59,4; H, 6,0; N, 6,9; S, 7,9%).

Preparación A9

1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonilamino)cef-e-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-etilo.

(a) 3-metil-7 beta-(2,2,2-tricloroetoxycarbonilamino)-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadió cloroformato de 2,2,2-tricloro-etilo (3,15 ml., 22 mmoles) a una suspensión de p-toluensulfonato ácido de 7 beta-amino-3-metilcef-3-em-



- 4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (10,36 g., 20
 mmoles) en una mezcla de dimetilacetamida (25 ml.) y
 acetonitrilo (100 ml.). La mezcla fue agitada a unos
 25°C durante 30 minutos, el acetonitrilo fue evaporado
 5 y se añadió acetato de etilo (80 ml.). La disolución
 fue lavada con disolución saturada de bicarbonato de
 sodio (80 ml.), secada y evaporada hasta quedar un
 aceite que no pudo cristalizarse. El aceite fue extraí-
 do en cloroformo (50 ml.), lavado con agua (3 x 50 ml)
 10 y evaporado de nuevo hasta formar una espuma de color
 naranja, que por trituración con metanol (20 ml.) dio
 el éster buscado en forma de un sólido blancuzco, $\lambda_{\text{máx}}$
 262 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 113,5). La cristalización a partir de eta-
 nol dio una muestra analítica, de p. de f. 179 a 181,5°C,
 15 $[\alpha]_D + 70^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 262 nm (epsilon 6.000), $\nu_{\text{máx}}$
 (CHBr₃) 3410 (NH), 1780 (acetidin-2-ona), 1740 y 1520
 (NHCO₂R) y 1740 cm⁻¹ (CO₂R), τ (CDCl₃) 3,98 (1H, d,
 J 9,5 Hz; (NH), 4,34 (1H, dd, J 9,5Hz; C₇-H), 4,91
 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 4,91, 5,08 (2H, AB-q, J 12Hz;
 20 CO₂CH₂CCl₃), 5,17 (2H, s; MHCO₂CH₂CCl₃), 6,34, 6,73
 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 7,74 (3H, 2; C₃-CH₃) (Encon-
 trado: C, 30,3; H, 2,4; Cl, 40,2; N, 5,3; S, 6,5.
 C₁₃H₁₂Cl₆N₂O₅S (521,1) requiere C, 30,0; H, 2,3; Cl,
 40,8; N, 5,3; S, 6,2%
 25 (b) 1beta-óxido de 3-metil-7beta-(2,2,2-tricloroetoxi-

25 AGO 1970

carbonilamino)-cef-3-3m-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadió ácido peracético (40% peso/vol, 2,0 ml., 1,05 equiv.), durante 15 minutos, a una disolución agitada de 3-metil-7 beta-(2,2,2-tricloroetoxi-carbonilamino)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (5,24 g., 10,07 mmoles) en cloruro de metileno (50 ml.) enfriado en un baño de hielo. De la disolución se separó un sólido blanco. La mezcla enfriada fue agitada durante 30 minutos, y el sólido fue separado por filtración, lavado con agua y secado para dar el 1 beta-óxido del éster buscado (3,285 g., 61%), $[\alpha]_D + 66^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_1^{1\%}$ cm 135). El filtrado y los líquidos de lavado fueron combinados y la fase orgánica fue lavada con agua (2 x 25 ml.), disolución de bicarbonato de sodio al 4% (20 ml.), y agua (15 ml.), secada y evaporada. El sólido residual fue triturado con metanol para dar una segunda cosecha menos pura del 1 beta-óxido del éster (1,60 g., 30%), de p. de f. 205 a 207,5°C, $[\alpha]_D + 57^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_1^{1\%}$ cm 135). Parte de la primera cosecha fue cristalizada a partir de metanol hirviendo para dar una muestra analítica, de p. de f. 201 a 202°C (con descomp.), $[\alpha]_D + 71^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 7.500), $\nu_{\text{máx}}$ 3396 (NH), 1772 y 1764 (acetidin-2-ona), 1750 (CO₂R), 1730 y 1516 (NHCO₂R) y 1050

25
468-1870

cm⁻¹ (S → O), τ 2,50 (1H, d, J 9Hz; NH), 4, 26 (1H, dd, J 9,5 Hz; C₇-H), 4,75, 4,87 (2H, AB-q, J 12Hz; CO₂CH₂CCl₃) 4,96 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5,05 (2H, s; NHCO₂CH₂CCl₃), 6,12 (2H, s; C₂-H), 7,84 (3H, s; C₃-CH₃)
5 (Encontrado: C, 29,3; H, 2,3; Cl, 39,0; N, 5,1; S, 5,9. C₁₃H₁₂Cl₆N₂O₆S (537,1) requiere: C, 29,1; H, 2,3; Cl, 39,6; N, 5,2; S, 6,0%)

Preparación A10

10 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo

(a) 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo

Una disolución de óxido de etileno (12 ml.) en cloruro de metileno seco (30 ml.) se añadió a una
15 disolución de 7 beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (52 g., 0,193 moles) en cloruro de metileno seco (200 ml.) enfriado en un baño de hielo-agua. Se añadió, durante 2 minutos y con agitación, una disolución de cloruro de fenoxiacetilo re-
20 destilado (33,2 g., 0,194 moles) en cloruro de metileno seco (25 ml.). La mezcla fue agitada durante 2 horas, lavada con disolución de bicarbonato de sodio al 3% (2 x 70 ml.), y agua, ácido clorhídrico N y disolución de sal común (70 ml. de cada una), secada y e-
25 vaporada hasta formar una espuma. Esta espuma fue redi-

6-8-70

- 78 -

383011

25 AGO 1970

suelta en cloruro de metileno (200 ml.) y parte de la
disolución (3 ml.) fue evaporada de nuevo hasta formar
una espuma blanca (1,13 g.), $[\alpha]_D + 107^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 268,5
nm (epsilon 7.850), 274,5 nm (epsilon 7.000), inflexión
5 a 264 nm (epsilon 7.500), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3417 (NH), 1786
(acetidin-2-ona), 1718 (CO₂R) y 1697 y 1530 cm⁻¹ (CONH),
 τ 0,99 (1H, d, J 8,5Hz; NH), 2,5 a 3,2 (5H, m;
C₆H₅OCH₂), 4,34 (1H, dd, J 8,5, 5Hz; C₇-H), 4,91 (1H,
d, J 5Hz; C₆-H), 5,38 (2H, s; C₆H₅OCH₂), 6,38, 6,66 (2H,
10 AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 8,01 (3H, s; C₃-CH₃), 8,52 (9H, s;
CO₂C(CH₃)₃). (Encontrado: C, 59,3, 58,4; H, 5,95, 6,0;
N, 6,7, 7,0; S, 7,7. C₂₀H₂₄N₂O₅S (404,5) requiere:
C, 59,4; H, 6,0; N, 6,9; S, 7,7%)
(b) 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-
15 3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

El resto de la disolución en cloruro de
metileno de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-
carboxilato de terc-butilo procedente de (a) fue agita-
da y enfriada a -5°C, y se añadió ácido peracético (38,6
20 % peso/vol.; 34,4 ml., 0,190 moles) durante 30 minutos,
manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. La TLC
(acetona-cloruro de metileno, 1:4) mostró que la oxida-
ción era incompleta, de modo que se añadieron porcio-
nes (5 x 1 ml.) de ácido peracético, y la agitación se
25 continuó hasta que la TLC mostró que sólo quedaban tra-



1970

zas de sulfuro inalterado. La mezcla de reacción fue lavada con disolución de bicarbonato de sodio al 3% (3 x 100 ml.) y disolución de sal común (100 ml.), secada y evaporada hasta quedar un gel. Este gel fue disuelto en 1,2-dicloroetano (500 ml.) y la disolución fue evaporada hasta unos 200 ml., y después diluída de nuevo hasta 500 ml. con 1,2-dicloroetano seco. Parte de esta disolución (62,2 ml.) se utilizó para el Ejemplo B10 (1), y el resto fue evaporada hasta formar un gel que fue triturado con metanol:petróleo ligero (3:2), y enfriado. El sólido cristalino blanco fue recogido y lavado con petróleo ligero, para dar el 1 beta-óxido del éster buscado (41,54 g.), de p. de f. 116 a 120°C, con reblandecimiento a 99 a 100°C, $[\alpha]_D + 55,52$, $\lambda_{\text{máx}}$ 262,5 nm ($E_1^{1\%}$ 204) y 167 ($E_1^{1\%}$ 207), inflexión a 273 nm ($E_1^{1\%}$ 165); TLC (acetona-cloruro de metileno; (1:4), R_f 0,44, con manchas débiles a R_f 0,26, 0,65. La evaporación del filtrado y la retritución con metanol-petróleo ligero dio una segunda cosecha (7,71g), de p. de f. 95 a 96°C, $[\alpha]_D + 71^\circ\text{C}$, $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm ($E_1^{1\%}$ 211) y 167 nm ($E_1^{1\%}$ 212), inflexión a 273 nm ($E_1^{1\%}$ 169). Las aguas madres fueron cromatografiadas sobre Kieselgel G (350 g.) con acetona-cloruro de metileno (1:4) como eluyente, dando material de partida inalterado (3,31 g.), 1 beta-óxido

25 AGO 1970



del éster nominal buscado (12,65 g.), de p. de f. 92 a 95°C, $[\alpha]_D + 73^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 205), inflexión a 273 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 165), y 3-metil-7 beta-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo, en forma de 1

5 alfa-óxido, que era una espuma de color amarillo pálido que fue cristalizada a partir de acetona, para dar un sólido cristalino blanco (1,33 g.), de p. de f. 95 a 110°C, $[\alpha]_D -125^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (epsilon 6.500) y 268 nm (epsilon 6.700), inflexión a 274,5 nm (epsilon 5,450),

10 $\nu_{\text{máx}}$ 3252 y 3210 (NH), 1760 (acetidin-2-ona), 1716 (CO_2R), 1700 y 1540 (CONH) y 1024 cm^{-1} (S $\rightarrow$ O), τ 0,71 (1H, d, J 9 Hz; NH), 2,5 a 3,1 (5H, m; $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$), 4,34 (H, dd, J 9, 4,5Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 5,22 (1H, d, J 4,5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5,38 (2H, s; $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$), 5,86, 6,42 (2H, AB-q, J 17Hz; C_2H_2), 7,98 (3H, s; $\text{C}_3\text{-CH}_3$) 8,50 (9H, s; $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$),

15 7,90 (acetona aproximadamente 0,3M) (encontrado: C, 57,2, 56,9; H, 5,9, 6,0; N, 6,2, 6,3; S, 7,2. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (420,5) requiere: C, 57,1; H, 5,75; N, 6,7; S, 7,6%). Una pequeña porción del 1 beta-óxido cromatografiado fue cristalizado a partir de metanol-petróleo ligero dando un material de p. de f. 84 a 91°C,

20 $[\alpha]_D + 78^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (epsilon 9.150) y 267,5 nm (epsilon 9.250), inflexión a 273 nm (epsilon 7,350) $\nu_{\text{máx}}$ 3375 y 3280 (NH), 1765 (acetidin-2-ona), 1715 (CO_2R), 1660, 1670 y 1520 (CONH), y 1045 cm^{-1} (S $\rightarrow$ O),

25

τ 1,88 (1H, d, J 10Hz; NH), 2,5 a 3,1 (5H, m; 5,32 (2H, s; $C_6H_5OCH_2$), 6,15, 6,39 (2H, AB-q, J 19Hz; C_2-H_2), 7,99 (3H, s; C_3-CH_3), 8,49 (9H, s; $CO_2C(CH_3)_3$). Encontrado: C, 56,4; H, 5,7; N, 6,6; S, 7,5%.)

5 Preparación All

1beta-6xido de ácido 7beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico.

Se añadió ácido 7 beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxílico (21,4 g., 0,1 moles) con agitación, a una mezcla de ácido fórmico (98-100%; 50 ml.) y anhídrido acético (13 ml.). La mezcla negra de reacción fue agitada a 20°C durante 1 hora, y después enfriada a unos 5°C, momento en que se añadió ácido peracético (43,7% peso/vol; 17,4 ml., 0,1 moles) durante un período de 15 minutos. Al final de la adición había precipitado un sólido de color pardo claro. La mezcla de reacción fue diluida con agua (50 ml.) y agitada durante 10 minutos más, y el sólido fue separado por filtración, lavado con agua (30 ml.), secado (10,63 g.) y cristalizado a partir de agua hirviendo (120 ml.) dando el ácido nominal buscado (6,18 g., 24%), p. de f. 165-168°C, que resolidifica y después funde a 185-193°C, $[\alpha]_D^{25} +293^\circ$ (c 1,13; H_2O), $[\alpha]_D^{25} +211^\circ$ (c 1,09; SOH_2), λ_{max} (fosfato pH 6) 255 nm ($E_{1\%}^{1cm}$ 329, epsilon 8.500), ν_{max} (Nujol) 3300 (NH), 3620 y aprox. 2600 (OH, mono-

25 AGO



mérico y dimérico), 1660 y 1535 (CONH), y 990 cm^{-1}
(S $\rightarrow$ O), τ (D_2O , CO_2HNa) 1,80 (singlete de 1 protón;
CHO), 4,12 (doblete de 1 protón, J 5 Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 5,14
(doblete de 1 protón, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 6,36 (singlete de
5 2 protones; $\text{C}_2\text{-H}_2$), 8,04 (singlete de 3 protones;
 $\text{C}_3\text{-CH}_3$) (Encontrado: C, 37,5, 37,85; H, 4,0, 4,0; N,
9,9, 9,6; S, 12,2. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (258,3) requiere C,
41,85; H, 3,9; N, 10,85; S, 12,4%). El compuesto era
probablemente un hidrato.

10 Preparación Al2

(a) 7 beta-(DL-2-bromofenilacetamido)-3-metilcef-3-
em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

7 beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato
de 2,2,2-tricloroetilo (3,5 g., 10,1 mmoles) y dici-
15 clohexilcarbodiimida (2,5 g., 12,1 mmoles) fueron di-
sueitos en cloruro de metileno seco (40 ml.). Se aña-
dió lentamente una disolución de ácido DL-alfa-bromofe-
nilacético (2,6 g., 12,1 mmoles) en cloruro de metileno
seco (10 ml.). La mezcla de reacción fue agitada duran-
20 te 2 horas a unos 25°C, después a 5°C durante toda la
noche, y después filtrada, y el filtrado evaporado has-
ta formar un aceite de color pardo. El aceite fue di-
suelto en acetato de etilo (50 ml.) y lavado con diso-
lución diluída de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml.)
25 y salmuera (50 ml.), y evaporado hasta formar un aceite,

25 AGO 1970



- que por dilución con éter (10 ml.) y precipitación con petróleo ligero produjo el compuesto nominal buscado en forma de un sólido crema (4,80 g., 88,5%); p. de f. 98 a 115°C; $[\alpha]_D + 62^\circ$ (CHCl₃);
- 5 $\nu_{\text{máx}}$ 3275 (NH), 1766 (acetidin-2-ona), 1730 (CO₂R), y 1660 y 1535 cm⁻¹ (CONH); τ (CDCl₃) 2,3 a 2,8 (5H, M, C₆H₅), 4,28 y 4,32 (1H, 2 dd superpuestos, J 4,5 y 9Hz, C₇-H, par diastereomérico),
- 10 4,55 y 4,56 (1H, 2s, FenCHBr, par diastereomérico), 4,99 (1H, d, J 4,5 Hz, C₆-H), 5,04 y 5,24 (2H, AB-q, J 12Hz, CO₂CH₂CCl₃), 6,48 y 6,77, y 6,48 y 6,80 (2H, 2 AB-q superpuestos, J 19Hz, C₂-H₂, pares diastereoméricos), 7,80 (3H, s, C₃-CH₃).
- 15 (Encontrado: C, 40,8 y 40,7; H, 3,1 y 3,2; N, 5,2 y 5,2; S, 5,8; contenido total de halógeno, 3,94 equiv./mol. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrCl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ (542,7) requiere: C, 39,8; H, 3,0; N, 5,2; S, 5,9%; contenido total de halógeno, 4 equiv./mol
- 20 (b) 1 beta-óxido de 7 beta-(DI-2-bromofenilacetamido)-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Un a disolución de 7 beta-(DI-2-bromofenilacetamido)-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1,542 g., 2,85

25

6-8-70

- 84 -

383011

25 

mmoles) en cloruro de metileno (40 ml.) se hizo reaccionar con ácido peracético (disolución a aproximadamente 40% en ácido acético, 0,54 ml.) a aproximadamente 25°C, por agitación durante
5 varios minutos. Se añadió bicarbonato de sodio (0,5 g.) y la agitación se continuó durante 5 minutos. La mezcla fue después filtrada, y el filtrado evaporado, dejando el compuesto nominal buscado en forma de un sólido blanco que
10 pudo utilizarse en fases subsiguientes sin más purificación. Se obtuvo una muestra analítica por cristalización del sólido crudo a partir de acetona, p. de f. 199-204°C; $[\alpha]_D + 110^\circ$; $\lambda_{\text{máx}}$ 267 nm (epsilon 8.820); $\nu_{\text{máx}}$ 3356 (NH), 1755 (acetidin-2-ona), 1725 (CO₂R),
15 1695, 1675 y 1515 (CONH), 1020 y 1045 (S → O); τ (CDCl₃ + trazas de Me₂SO-D₆), 1,42 (1H, d, J 9Hz, C₇-H), 4,24 y 4,26 (1H, 2 s, C₆H₅CHBr, par diastereomérico), 4,93 y 5,18 (2H, AB-q, J 12,5Hz, CO₂CH₂CCl₃), 5,12 (1H, d, J 4,5Hz, C₆-H),
20 6,2 y 6,64 (2H, AB-q, J 18Hz, C₂-H₂). (Encontrado: C, 39,0; H, 3,0; N, 4,7; S, 5,7; contenido total de halógeno, 3,94 equiv/mol. C₁₈H₁₆BrCl₃N₂O₅S (558,7) requiere C, 38,7; H, 2,9; N, 5,0; S, 5,7%; contenido total de halógeno, 4 equiv/mol).
25

SECCION BEjemplo B1

Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo, para dar 1 beta-
5 -óxido de 3-bromometil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-
-carboxilato de metilo.

(i) Bromación foto-iniciada con N-bromosuccinimida en
cloroformo a reflujo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil
10 -7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo
(1'45 g., 4 mmoles) y N-bromosuccinimida (1'25 g., 7
mmoles) en cloroformo seco y exento de etanol (100 ml.),
fué calentada a reflujo en una atmósfera de nitrógeno,
e iluminada con luz de wolframio (lámpara de 1 x 100
15 vatios) durante 1 hora. La disolución de reacción fué
evaporada hasta la mitad de su volumen, y después apli-
cada a ocho placas preparativas de capa delgada (40 x
20 cm., recubiertas con Kieselgel HF₂₅₄366, 2 mm. de
espesor). Las placas fueron eluidas con cloruro de me-
20 tileno-acetona (4:1), y fueron separadas las bandas
que tenían R_F 0'4, combinadas, y sometidas a extracción
con cloruro de metileno-acetona (1:1, 600 ml.). La eva-
poración de la disolución orgánica así obtenida dió el
compuesto nominal buscado (423 mg, 24%) en forma de un
25 sólido crema pálido, de p. de f. 170-8° (con descomp.),

25



$\epsilon_{\text{D}} + 50^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 280.5 nm ($\epsilon_{\text{D}}^{1\%}$ cm. 209), $\nu_{\text{máx}}$ 1772 (acetidin-2-ona), 1702 (CO_2CH_3), 1640 y 1516 (CONH), y 1026 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$), τ 5.37 y 5.55 (2H, AB-q, J 5Hz; CH_2Br). Parte de este producto fué purificado después

5 lavándolo con cloruro de metileno frío, lo que dió un sólido blanco, de p. de f. 193-420 (con descomp.),

$\epsilon_{\text{D}} + 60^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 281 nm (epsilon 9.960) (Encontrado: C, 46.7; H, 3.9; Br, 18.0; N, 5.6; S, 7.4. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$ (441.3) requiere: C, 46.3; H, 3.9; Br, 18.1; N,

10 6.35; S, 7.3%). El producto dió un color rosa purpúreo (después de TLC) por rociado con piridina, calentamiento a 60-80°C durante 2-3 minutos, extracción de la piridina en exceso por evaporación en vacío, y rociado con reactivo de yodoplatinato de potasio.

15 (ii) Iniciada por azobisisobutironitrilo en cloroformo a reflujo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo (150 mg., 0.43mmoles), N-bromosuccinimida (80 mg., 0.045 mmoles, 1.05 equiv.) y azobisisobutironitrilo (5 mg., 0.037 mmoles) en cloroformo seco y exento de etanol (15 ml.), se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 9.5 horas, y después fué evaporada. El aceite anaranjado residual fué disuelto en cloruro de metileno-acetona (volumen mínimo, 4:1) y

20

25



cromatografiado sobre una columna de Kieselgel G (10 g.) con cloruro de metileno-acetona (4:1) como eluyente, y en fracciones de 10 ml. Las fracciones 10 y 11 se combinaron y evaporaron dando el compuesto nominal buscado (65 mg, 35%) en forma de un sólido cristalino blancuzco, de p. de f. 125-160°C (con descomp.), $\lambda_{\text{máx}}$ 280 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 154), similar en sus espectros de infrarrojos y de PMR, y por TLC, al producto del Ejemplo B1 (i).

Ejemplo B2

10 Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, para dar 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

15 (i) Bromación foto-iniciada con N-bromosuccinimida en cloroformo a reflujo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (9.584 g, 20 mmoles) en cloroformo seco y exento de etanol (300 ml.) fué calentada hasta reflujo en una atmósfera de nitrógeno, e iluminada por medio de luz de bandas fluorescentes (8 lámparas de 40 vatios). Se añadió N-bromosuccinimida (890 mg, 5 mmoles) y la mezcla fué sometida a reflujo durante 1 hora y 45 minutos, añadiéndose porciones adicionales de N-bromosuccinimida (6 x 890 mg) a intervalos de 15 minutos. La mezcla de



reacción fué evaporada después hasta formar una goma de color pardo. Esta goma fué disuelta en cloruro de metileno-acetona (9:1 respectivamente, 50 ml.) y cromatografiada sobre Kieselgel G (0'05 - 0'2 mm., 400 g) con cloruro de metileno-acetona (9:1) como eluyente. De este modo se obtuvo el compuesto 3-bromometilado (2'35 g., 21%) en forma de un sólido de color crema, de p. de f. 153-162°C, $[\alpha]_D^{25} + 35^\circ$ (c 0'78), $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_1^{1\%}$ cm 159). Las fracciones de cromatografía inmediatamente anteriores a las que contenían el material anterior fueron trituradas con acetona-éter (1:1) para extraer los contaminantes menos polares. Esto dió una cantidad adicional de compuesto de 3-bromometilo (600 mg, 11%) en forma de un sólido color crema, de p. de f. 144-157°C, $[\alpha]_D^{25} + 31^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_1^{1\%}$ cm 165). Una pequeña muestra de este producto fué recristalizada a partir de acetona-éter (2:1) dando el compuesto de 3-bromometilo en forma de cristales blancos, de p. de f. 163-166°C, $[\alpha]_D^{25} + 32^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 284 nm (epsilon 9.500), $\nu_{\text{máx}}$ 1784 (acetidin-2-ona), 1738 (CO₂R), 1654 y 1526 (CONH) y 1036 cm⁻¹ (S → O), τ 1'48 (1H, d, J 8Hz; NH), 2'72 (5H, s; C₆H₅), 4'11 (1H, dd, J 4'5 y 8Hz; C₇-H), 4'75 y 4'93 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂CCl₃), 5'00 (1H, d, J 4'5Hz; C₆-H), 5'34 y 5'50 (2H, AB-q, J 10Hz; CH₂Br), 5'97 y 6'22 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 6'26 y 6'47 (2H, AB-q, J



14Hz; $C_6H_5CH_2$) (Encontrado: C, 38'6; H, 2'7; N, 4'8; S, 5'8; contenido total de halógeno, 3'95 equiv/mol de compuesto. $C_{18}H_{16}BrCl_3N_2O_5S$ (558'7) requiere: C, 38'7; H, 2'9; N, 5'0; S, 5'7%; contenido total de halógeno, 4'00 equiv./mol de compuesto.

(ii) Bromación foto-iniciada con N-bromosuccinimida en cloroformo a 15°.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (50 mg, 0'104 mmols) y N-bromosuccinimida (18'5 mg, 0'104 mmols) en cloroformo seco y exento de etanol (2'5 ml.) se mantuvo a 15°C en un tubo tapado, y se iluminó con luz de wolframio (1 lámpara de 100 vatios) durante 22 horas. La identificación del compuesto buscado sobre la placa de TLC se hizo comparando la R_F con la del material obtenido en B2(i) anteriormente, y por su color rosa característico cuando se rocía con piridina, se calienta a 60-80°C durante 5 minutos, se evapora el exceso de piridina, y la placa es rociada después con reactivo de yodoplatinato.

(iii) Bromación con N-bromosuccinimida iniciada por azobisisobutironitrilo en cloroformo a reflujo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (102'5 mg., 0'214 mmols), N-bromosucci-



nimida (56 mg., 0'311 mmoles) y azobisisobutironitrilo (5 mg.) en cloroformo seco y exento de etanol (5 ml) fué protegida de la luz, y calentada hasta reflujo. Dos horas y media después se añadió otra porción de

5 N-bromosuccinimida (20 mg., 0'111 mmoles), se continuó el reflujo hasta que hubo transcurrido un tiempo total de 4'5 horas desde el comienzo de la reacción. La disolución fué enfriada y aplicada a una placa preparativa de capa delgada (20 x 20 cm, recubierta con Kieselgel

10 HF²⁵⁴⁺³⁶⁶, 2 mm. espesor); la placa fué revelada con cloruro de metileno-acetona (4:1). La banda apropiada fué separada y sometida a extracción con cloruro de metileno-acetona (1:1, 100 ml.). La evaporación de la disolución orgánica dió el compuesto buscado (36 mg.,

15 30%), de p. de f. 144-92°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_1^{1\%}$ cm 151).

(iv) Bromación con bromo molecular, activada por luz.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-en-4-carboxilato (500 mg, 1'04 mmoles) en cloroformo seco y exento de etanol

20 (25 ml.) fué calentada hasta reflujo en una atmósfera de nitrógeno, e iluminada con luz de wolframio (una lámpara de 100 vatios). A esta disolución en reflujo se añadió una disolución de bromo (0'1 ml, 312 mg., 1'73 mmoles) en cloroformo seco y exento de etanol (10 ml.)

25 durante un período de 70 minutos. Una vez que la reac-

25 AGO 1970



ción ha transcurrido durante 95 minutos, el disolvente fué evaporado, y el aceite residual purificado por cromatografía sobre Kieselgel G (0'05-0'2 mm, 50 g.) empleando como eluyente cloruro de metileno-acetona (9:1).

- 5 Las fracciones apropiadas procedentes de la cromatografía se combinaron, para dar el compuesto de 3-bromomutilo (198 mg, 34%) en forma de cristales de color anari-
llo pálido, de p. de f. 158-160°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_1^{1\%}$ cm
171). Una pequeña muestra de este producto fué recrista-
10 lizada a partir de acetona-éter de petróleo (p. de
ebull. 60 a 80°C), dando agujas blancas, de p. de f.
163-8°C, $[\alpha]_D^{25} + 32^\circ$ (c 0'69), $\lambda_{\text{máx}}$ 284 nm (epsilon
9.500). (Encontrado: C, 38'7; H, 2'9; N, 4'9; S, 5'7;
contenido total de halógeno, 3'92 equiv/mol de compues-
15 to. $C_{18}H_{16}BrCl_3N_2O_5S$ (558'7) requiere: C, 38'7; N, 2'9;
N, 5'0; S, 5'7%; contenido total de halógeno, 4'00
equiv/mol de compuesto).

(v) Bromación con N-bromocaprolactama.

- Una disolución de 1 beta-óxido de 3-mo-
20 til-7 beta-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo (97 mg., 0'202 mmoles) y N-bromo-
caprolactama (44 mg., 0'23 mmoles) en cloroformo seco
y exento de etanol (5 ml.) fué calentada bajo reflujo
en una atmósfera de nitrógeno, o iluminada con luz de
25 wolframio (1 lámpara de 100 vatios) durante 2 horas. La

6-8-70

-92-

383011

25 AGO 1971

disolución dorada fué después enfriada y aplicada a una placa preparativa de capa delgada (20 x 20 cm, recubierta con Kieselgel HF₂₅₄₊₃₆₆, 2 mm. de espesor), y la placa fué eluida con cloruro de metileno-acetona (4:1). La

5 banda de un R_F de 0'35 fué separada y sometida a extracción con cloruro de metileno-acetona (1:1;250 ml.). La evaporación del filtrado así obtenido dió material de partida (21 mg, 22%) en forma de un sólido crema, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 159). La banda de R_F 0'5, al ser tratada

10 de manera similar, produjo el compuesto de 3-bromometilo (17 mg, 15%) en forma de un sólido crema, $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 153).

(vi) Bromación con N-bromoftalimida

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocof-3-em-4-carboxilato de

15 2,2,2-tricloroetilo (102 mg, 0'21 mmoles) y N-bromoftalimida (72 mg. 0'30 mmoles) en cloroformo seco y exento de metanol (5 ml.) fué calentada bajo reflujo, en una atmósfera de nitrógeno, e iluminada con una

20 lámpara de wolframio (una de 100 vatios) durante 5'5 horas. La mezcla de reacción fué enfriada y aplicada a una placa preparativa de capa delgada (20 x 20 cm, recubierta con Kieselgel HF₂₅₄₊₃₆₆, 2 mm. de espesor) y la placa fué eluida con cloruro de metileno-acetona

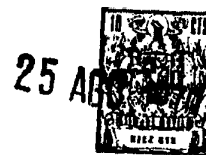
25 (4:1). El tratamiento de las bandas apropiadas dió na-



torial de partida (63 mg, 50% basado en los valores de $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$) $\lambda_{\text{máx}}$ 270 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 129) y el compuesto de 3-bromometilo (61 mg, 32'5% basado en los valores de $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$), $\lambda_{\text{máx}}$ 284 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 111). Ambos compuestos se obtuvieron en forma de sólidos blancos contaminados con ftalimida.

(vii) Por bromación a 20°C en 1,2-diclorooctano, iniciada fotoquímicamente.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocof-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo (5 g, 10'4 mmoles) en 1,2-diclorooctano (400 ml.) fué agitada a 20°C, bajo una atmósfera de nitrógeno seco, con N-bromosuccinimida (2'80 g., 15'7 mmoles, 1'51 equiv.). La mezcla fué iluminada con un arco de mercurio Hanovia, de media presión y 125 vatios, empleando un filtro Pyrex, manteniéndose la temperatura a 20°C durante toda la reacción. Después de 3 horas, la disolución fué lavada con agua (2 x 100 ml.) y las capas acuosas fueron lavadas conjuntamente con 1,2-diclorooctano (50 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y evaporadas dejando una goma de color pardo, que fué cromatografiada sobre Kiosolgel G (150-200 g.) con cloruro de metileno-acetona (9:1) como disolvente. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron, y después se trituraron con metanol



y se evaporaron de nuevo, para dar el compuesto nominal buscado en forma de un sólido blancuzco (2'501 g., 43%), de p. de f. 158-165°C (con descomp.) $[\alpha]_D + 31^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 282'5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 170). Las fracciones recogidas antes de
5 las que contenían el compuesto buscado nominal fueron evaporadas y trituradas con metanol, para dar una muestra cruda de 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-(DL-2bromo-2-fenilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0'643 g.) de p. de f. 183-6°C, en
10 forma de un sólido amarillo pálido, $[\alpha]_D + 15'9^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 278'5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 147), identificado por TLC y RMN por comparación con una muestra auténtica.

(viii) Por bromación a 0°C en 1,2-dicloroetano, iniciada fotoquímicamente.

15 Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidoccf-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (5 g., 10'4 mmols) en 1,2-dicloroetano (400 ml.) fué agitada a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno seco, con N-bromosuccinimida (2'80 g., 15'7
20 mmols; 1'51 equiv.). La mezcla fué iluminada durante 1 hora con una lámpara Hanovia de arco de mercurio, de media presión y 125 vatios, empleando un filtro Pyrex, siendo mantenido la temperatura a 0°C durante toda la reacción. La disolución fué lavada con agua (2 x 100 ml.),
25 y las capas acuosas combinadas fueron lavadas con 1,2-di

25 AGO 1970



clorooctano (50 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y evaporadas, dando un aceite amarillo que fué cromatografiado sobre Kieselgel G (160 g.) con cloruro de metileno-acetona (9:1) como disolvente. De esta forma se obtuvo el compuesto nominal buscado en forma de un sólido blancuzco (2'805 g., 48%), de p. de f. 156-164°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{20} + 30^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_1^{1\%}$ cm 171'5). Las fracciones recogidas antes de las que contenían el compuesto nominal buscado se combinaron y trituraron con metanol, dando una muestra cruda de 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-(DL-2-bromo-2-fenilacetamido)cof-3-cm-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo (1'256 g.), de p. de f. 180-6°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{20} + 9'8^\circ$ (c 0'48), $\lambda_{\text{máx}}$ 278'5 nm ($E_1^{1\%}$ cm 139), identificada por TLC y EMR por comparación con una muestra auténtica.

(ix) Por bromación en 1,2-diclorooctano a -20°C, iniciada fotoquímicamente.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocof-3-cm-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo (5 g., 10'4 mmoles) en 1,2-diclorooctano (400 ml.) fué agitada a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno seco, con N-bromosuccinimida (2'78 g., 15'6 mmoles; 1'5 eq.). La mezcla fué iluminada durante 3'5 horas con una lámpara Hanovia de arco de mercurio

6-8-70

-96-

383011

25 ABR 1970

de media presión y 125 vatios, siendo mantenida la temperatura a -20°C durante toda la reacción. La disolución fué lavada después con agua (2 x 200 ml.) y las capas acuosas combinadas fueron lavadas con dicloroetano (50 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y evaporadas, dando un sólido de color naranja que fué cromatografiado sobre Kieselgel G (250 g.) con cloruro de metileno-acetona (9:1) como disolvente. De esta forma se obtuvo el compuesto nominal buscado en dos lotes, ambos en forma de sólido blancuzco, que tenían las siguientes constantes respectivas: (i) (0'904 g., 15'5%), p. de f. $150-155^{\circ}\text{C}$ (con descomp.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 31'5^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ 282'5 nm ($E_1^{1\%}$ en 165); (ii) (2'306 g., 39'8%), de p. de f. $156-168^{\circ}\text{C}$ (con descomp.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} 36'7^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ 282'5 nm ($E_1^{1\%}$ en 168).

Las fracciones eluidas antes de las que contenían el compuesto nominal buscado fueron combinadas, evaporadas y trituradas con metanol, dando 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-(DL-2-bromofenil-acetamido)cef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0'751 g., 11'3%), de p. de f. $191-2^{\circ}\text{C}$ (con descomp.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 5'1^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ 281'5 nm ($E_1^{1\%}$ en 152).

(x) Bromación fotoiniciada con N-bromosuccinimida en benceno a reflujo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-

25 AGO. 1977



-7 beta-fenilacetamidocéf-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo (5 g., 10'4 mmoles) en benceno (500 ml.) fué agitada y calentada a reflujo en una atmósfera de nitrógeno, e iluminada con luz de bandas fluorescentes (8 lámparas de 40 vatios). Se añadió N-bromosuccinimida (3 g., 16'85 mmoles) y la mezcla fué sometida a reflujo durante 30 minutos, y después evaporada. La goma amarilla residual fué disuelta en cloruro de metileno-acetona (10:1, 10 ml.) y cromatografiada sobre Kieselgel G (0'05-0'2 mm; 150 g.) con cloruro de metileno-acetona (10:1) como aluyente. De esta forma se obtuvo el compuesto de 3-bromometilo (2'40 g., 41%) en forma de un sólido crema, de p. de f. 150-155°C, $[\alpha]_D^{25} + 31^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}^{1\%} 283 \text{ nm}$ ($E_1^{1\%} \text{ cm } 164$). Este producto mostraba un comportamiento en TLC y daba unos espectros de infrarrojos y de PMR idénticos a los de una muestra auténtica del producto.

Las fracciones de cromatografía anteriores a las que contenían el producto de 3-bromometilo fueron combinadas y trituradas con acetona-éter, dando 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-(DL-2-bromofenilacetanido)-cef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo (380 mg) en forma de un sólido blanco, de p. de f. 190-2°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 15'3^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}^{1\%} 282 \text{ nm}$ ($E_1^{1\%} \text{ cm } 163$), $\lambda_{\text{máx}}^{1\%} (\text{CHBr}_3) 3350 (\text{NH})$, 1798 (acotidin-

383011

25 AGO. 1970



-2-ona), 1735 (CO_2R), 1670 y 1510 (CONH), 1045 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$), τ 1'09 (1H, d, J 8Hz; NH), 2'42 y 2'64 (5H, dos m; C_6H_5), 4'00 (1H, s; $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHBr-}$), 4'08 (1H, dd, J 4'5 y 8 Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'75 y 4'93 (2H, AB-q, J 12Hz; $\text{-CH}_2\text{CCl}_3$), 4'90 (1H, d, J 4'5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5'29, 5'45 y 5'34 (dos AB-q que totalizan 2 protones, que aparecen porque el producto es una mezcla diastereoisomérica, J 12Hz; $\text{-CH}_2\text{Br}$), 5'85 y 6'10 (dos AB-q que totalizan dos protones, J 19Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$). La recristalización de una pequeña muestra dió la muestra analítica, de p. de f. 193-4°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 21'1^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 284 nm (epsilon 10.400). (Encontradl: C, 34'4; H, 2'4; N, 4'1; S, 5'3; contenido total de halógeno, 4'88 equiv/mol. de compuesto). $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ (639'6) requiere C, 33'9; H, 2'4; N, 4'4; S, 5'0; contenido total de halógeno, 5'00 equiv/mol de compuesto).

La evaporación de las aguas madres del compuesto dibromado produjo 1 beta-óxido de 2 beta-bromo-3-etil-7 beta-fenilacetamidocof-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1'33 g.) en forma de una espuma amarilla, $[\alpha]_D^{25} -12'1^\circ$ (CHCl_3), $\lambda_{\text{máx}}$ 289 nm (epsilon 6.590), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr_3) 3350 (NH), 1798 (acetidin-2-ona), 1735 (CO_2R), 1670 y 1510 (CONH), 1045 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$), τ (CDCl_3) 2'70 (5H, s; C_6H_5 -), 3'40 (1H, d, J 10 Hz, NH), 3'87 (1H, dd, J 10 y 4'5 Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'86 (1H, d, J 4'5



Hz; C_6-H), 4'91 (1H, s; C_2-H), 5'01 y 5'16 (2H, AB-q, J 12Hz; CH_2CCl_3), 6'37 (2H, s; $C_6H_5CH_2$), 7'70 (3H, s; C_3-CH_3).

La espuma cruda dió un análisis de halógeno total de 4'05 equiv/mol de compuesto.

Ejemplo B3

Bromación de 1beta-óxido de 7beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (i) para dar 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-formamido-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

(i) Por bromación iniciada fotoquímicamente en cloroformo a reflujo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, en forma de hemisolvato en etanol (2'065 g., 5 mmoles) en cloroformo (200 ml.) fué lavada con agua (3 x 100 ml.) para extraer el etanol, secada y concentrada hasta unos 100 ml.. Se añadió N-bromosuccinimida (1'435mg, 7'5 mmoles), y la mezcla de reacción fué calentada bajo reflujo durante 30 minutos en una corriente de nitrógeno, mientras era iluminada por medio de lámparas de wolframio en bandas (8 de 40 vatios), momento en que la TLC (acetona-cloruro de metileno, 1:4, dos pasadas) mostró la presencia de productos menos polares, juntamente con trazas del material



25 ABO 1974

de partida. La mezcla de reacción fué lavada con agua
(2 x 100 y 1 x 50 ml.) para extraer la succinimida, se-
cada y evaporada. La espuma residual fué disuelta en
el volumen mínimo de acetona-cloruro de metileno (1:4)
5 y cromatografiada sobre Kieselgel G (grado para TLC;
100 g.) con acetona-cloruro de metileno (1:4, 500 ml.)
y después acetona-cloruro de metileno (1:2) como alu-
yente. Se recogieron fracciones de 25 ml. y se exami-
naron por TLC (acetona-cloruro de metileno, 1:4). Las
10 fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron para
dar un sólido blancuzco (1'08 g.) que fué triturado
con una mezcla de éter (40 ml.) y acetona (5 ml.), dan-
do el compuesto nominal buscado (0'95 g., 40%), de p.
de f. 172-174°C (con descomp.), $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_1^{1\%}$ cm 201),
15 parte del cual (154 mg) fué recristalizado a partir de
una mezcla de cloroformo caliente (25 ml.) y petróleo
ligero (p. de ebul. 40-60°C; 10 ml.), dando una mues-
tra analítica (121 mg), de p. de f. 173-174°C (con des-
composición), $[\alpha]_D^{25} + 4'3^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm (epsilon
20 9.980), $\psi_{\text{máx}}$ 3265 (NH), 1785 (acetidin-2-ona), 1735,
1720 y 1240 (CO_2R), 1660 y 1530 (CONH), y 1030 cm^{-1}
(S $\rightarrow$ O), τ 1'58 (1H, d, J 9Hz; NH), 1'84 (1H, s, CHO),
3'99 (1H, dd, J 9'5Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'77 y 4'95 (2H, AB-q, J
12Hz; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_3$), 4'94 (1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5'33 y
25 5'47 (2H, AB-q, J 10Hz; $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Br}$), 5'93 y 6'20 (2H,

25
ABR 1968
LIBRARY
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
WASHINGTON, D.C. 20540

AB-q, J 18Hz; C_2-H_2) (Encontrado: C, 28'1; H, 2'1; N, 6'0; S, 6'9; contenido total de halógeno, 4'00 equiv/mol de compuesto. $C_{11}H_{10}BrCl_3N_2O_5S$ (468'6) requiere: C, 28'2; H, 2'15; N, 6'0; S, 6'8%; contenido total de
5 halógeno, 4'00 equiv/mol de compuesto).

(ii) Por bromación a 12°C iniciada fotoquímicamente.

Una disolución de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tri-
cloroetileno (5 g., 12'85 mmoles) en 1,2-dicloroetano
10 (125 ml, secado por paso a través de alúmina básica) fué enfriada hasta 0°C y agitada, bajo una atmósfera de nitrógeno, con N-bromosuccinimida (3'42 g, 19'25 mmoles) (1'5 equiv). La mezcla fué iluminada con una lámpara ultravioleta Phillips de media presión y 125
15 vatios, empleando un filtro Pyrex. La temperatura de la reacción se elevó hasta 12°C, y fué mantenida en este valor hasta que la reacción fué completa, lo que se determinó por TLC. La mezcla fué lavada después con agua (3 x 50 ml.) y la capa acuosa fué lavada con 1,2-
20 -dicloroetano (50 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas hasta aproximadamente 10 ml., y entonces comenzó la cristalización. La mezcla fué enfriada durante toda la noche y después filtrada. El sólido fué lavado con una mezcla de dicloroetano-
25 -éter (1:1, 5 ml.), después con éter, y después secada

25 AGO 1974



a 40°C en vacío. Se obtuvo el compuesto nominal buscado en forma de polvo blanco (3'23 g, 53'5%), de p. de f. 160-2°C (con descomp.), $[\alpha]_D - 4'12$, $\lambda_{\text{máx}}$ 282'5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 196). El producto era similar en su espectro de PMR y los valores de R_F al del Ejemplo B3(i).

(iii) Por bromación a 0°C iniciada fotoquímicamente.

Una disolución de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo (4'223 g, 10'83 mmoles) en 1,2-diclorooctano seco (400 ml) fué enfriada a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno seco, y agitada con N-bromosuccinimida (2'89 g, 16'28 mmoles, 1'5 equiv.). La temperatura de la mezcla fué mantenida a 0°C al mismo tiempo que era iluminada por medio de una lámpara ultravioleta Hanovia, de media presión y 125 vatios, con un filtro Pyrex. Una hora después, la disolución de reacción fué lavada con agua (3 x 100 ml.) y las capas acuosas fueron lavadas con 1,2-diclorooctano (50 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y evaporadas, dejando un sólido pegajoso de color amarillo pálido, que fué triturado con metanol (25 ml.), dando el compuesto titular buscado en forma de un sólido crema (2'405 g., 47'5%), de p. de f. 148-155°C (con descomp.), $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 198). El filtrado procedente de esta trituración fué cromatografiado sobre Kieselgel G con cloruro de metileno-ace-

25 AGT 1971

tona (1:1) como disolvente, para dar una cantidad adicional del compuesto nominal buscado, en forma de un sólido crema (1'215 g., 23'9%), de p. de f. 132-140°C (con descomp.), $\lambda_{\max}$ 283 nm ($E_1^{1\%}$ cm 182). Ambas muestras
5 del producto eran similares, en los espectros de PMR y en los valores de R_F , a las muestras preparadas en el Ejemplo B3 (i).

(iv) Por bromación a -20°C iniciada fotoquímicamente.

Una disolución de 1 beta-óxido de 7 beta-
10 -formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tri-
cloroetilo (10 g., 25'7 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (400 ml.) fué enfriada a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno seco. A la disolución se añadió, con agitación al mismo tiempo, N-bromosuccinimida (4'80 g.,
15 27'0 mmoles) (1'08 equiv.), y la disolución fué después iluminada durante 4 horas con una lámpara de ultra violetas Hanovia, de media presión y 125 vatios, empleando un filtro Pyrex, manteniéndose la temperatura a -20°C durante toda la reacción. Después, se dejó que la
20 mezcla se calentase hasta 10°C, y se lavó con salmuera (3 x 50 ml.), y la capa acuosa fué sometida a extracción con 1,2-dicloroetano (50 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y combinadas hasta aproximadamente 100 ml., y después enfriadas. El compuesto buscado,
25 obtenido por filtración, era un sólido blanco (8'446 g,



70%), p. de f. 160-165°C (con descomposición), $\epsilon_{\text{D}} + 4.7^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 282 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 194). El espectro de PMR de este producto mostró que contenía 7% del material de partida, cuya presencia fué confirmada por análisis de

5 TLC. Las aguas madres del producto fueron cromatografiadas sobre Kieselgel G con cloruro de metileno-acetona (1:1) como disolvente; de este modo se obtuvo una cantidad adicional del compuesto nominal buscado (0.785 g, 6.5%), de p. de f. 167-170°C (con descomp.), $\epsilon_{\text{D}} + 3.3^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 211). Esta muestra del pro-

10 ducto era similar, en su espectro de PMR y en los valores de R_F , a la muestra obtenida en el Ejemplo B3 (i). De la cromatografía se obtuvo también una cantidad de material de partida (0.300 g, 3% del material intro-

15 ducido en la reacción), p. de f. 168-170°C (con descomp.), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 184).

(v) Bromación con iniciación fotoquímica causada con luz de wolframio.

a) Se añadió N-bromosuccinimida (6.05 g. 1.5 equiv.)

20 a una disolución agitada de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (8.86 g., 22.7 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (400 ml.), a 0°C y en atmósfera de nitrógeno seco. La temperatura se mantuvo a 0±5°C, y fué irradiada duran-

25 te 2 horas con 6 lámparas de wolframio (150 vatios), y

25 AGO 1970

- después con 3 lámparas de wolframio durante otras 2 horas y cuarto. La disolución de color naranja fué lavada con disolución diluída de acetato de sodio (200 ml.), agua (200 ml.), fué combinada con el líquido de lavado en 1,2-dicloroetano (200 ml.) de las capas acuosas combinadas, secada y evaporada hasta un bajo volumen, dando el compuesto nominal buscado en forma de un sólido blancuzco (6'36 g., 60%), $\lambda_{\text{máx}}$ 282 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 204).
- 5
- 10 b) Una disolución de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (10'0 g., 25'6 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (400 ml.) se hizo reaccionar con N-bromosuccinimida (6'84 g., 1'5 equiv.) bajo una atmósfera de nitrógeno seco,
- 15 como en a), empleando luz de wolframio (3 lámparas de 150 vatios) durante 1 hora a $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$, y después durante 4 horas a -20°C . Se obtuvo el compuesto buscado, por un procedimiento como el descrito en a), en forma de un sólido blancuzco (7'71 g., 64'4%), $\lambda_{\text{máx}}$ 283 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 201).
- 20
- 25 c) Una disolución de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (8'86 g., 22'7 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (400 ml.) se hizo reaccionar con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (4'87 g., 0'75 equiv.), en una atmósfera de

6-8-70

-106-

383011



- nitrógeno seco, con iniciación de luz de wolframio (3 lámparas de 150 vatios), a 0°C durante 0'5 horas, y después a -20°C durante 5 horas. El aislamiento, hecho como se ha descrito en a), dió el compuesto nominal buscado en forma de un sólido blancuzco (6'476 g., 61%), $\lambda_{\text{máx}}$ 282'5 nm ($E_1^{1\%}$ cm 199).
- 5 d) Una disolución de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (4'52 g., 11'5 mmoles) en 1,2-dicloroetano (250 ml.)
- 10 fué agitada con disolución de acetato de sodio (15 ml., 4'25 molar) tamponada a pH 7 por adición de ácido acético glacial. Esta disolución en dos fases fué hecha reaccionar después con 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2'74 g., 0'83 equiv.) en una atmósfera de
- 15 nitrógeno seco a 0°C, con iniciación por medio de luz de wolframio (3 lámparas de 150 vatios), durante 1'5 horas. El compuesto titular buscado fué aislado como en a) en forma de un sólido blancuzco (3'769 g., 70%), $\lambda_{\text{máx}}$ 282'5 nm ($E_1^{1\%}$ cm 196).
- 20 (vi) Bromación empleando lámpara de mercurio de media presión y 125 vatios y filtro Pyrex, en 1,2-dicloroetano, y con una variedad de agentes de bromación.



	Conc. de (I) en g/100 mL	Vol. de 1,2-di- cloro- etano (mL)	Equiv. de agente de bromación mola- res	Temp. °C	Tiempo en horas
a	2	300	1'5 N-bromosuc- cinimida	0	3'5
b	2	300	1'5 N-bromosuc- cinimida + 1 mL. de H ₂ O	0	1'25
c	2	300	1'5 N-bromoace- tamida	-20	14
d	2	300	1'5 N-bromoca- prolactama	0	5'25
e	2	300	1'5 N-bromoceta- nimida	0	4'5
f	2	300	0'75 1,3-dibro- mo-5,5-di- metil-hi- dantoína	0	1'75
g	2	300	0'75 1,3-dibro- mo-5,5-di- metil-hi- dantoína + 3 mL. H ₂ O	0	1



	(II) †			
	Rendimiento %	P. de f.	$[\alpha]_D$	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 282-3nm
a	56.5	164- 165°	+ 0.3°	201
b	55	169- 171°	- 3.5°	194
c	44.7	161- 165°	+ 0.85°	199
d	50.8	168.5- 170.5°	+ 0.5°	199
e	55.8 [±]	162- 164°	+ 1.6°	194
f	55	168- 170°	- 5.15°	204
g	58	164- 165°	- 5.5°	194

25



	Conc. de (I) en g/ 100 ml.	Vol. de 1,2-di- cloro- etano (ml.)	Equiv. mola- res	de agente de bromación	Temp. °C	Tiempo en horas
h	2	250	0'75	1,3-dibromo-5,5- -dimetil-hidan- toína + CO_3Na_2 (1 eq) + 4 ml. H_2O	0	0'75
i	2	250	0'75	1,3-dibromo-5,5- -dimetil-hidan- toína + 3 ml. H_2O	-17	1'33
j	2	300	0'75	1,3-dibromo-5- -etil-5-metil- hidantoína	0	2'5
k	2	300	0'75	1,3-dibromo-5- -isopropil-5-me- tilhidantoína	0	1'25
l	2	250	1'5	Bromo	0	4
m	2	250	1'5	1,3,5-tribromo- -1,2,4-triazol	0	3

6-8-70

- 110 -

383011

25



	(II) †			
	Rendimiento %	p. de f.	$[\alpha]_D$	$E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ a 282-3 nm
h	59.5	165-168°	- 9.6°	203
i	65.3	170-171°	- 0.2°	201
j	53	164-166°	- 2.7°	197
k	50.8	167-170°	- 5.6°	201
l	∅ _{12.6} ‡	160-170°	+ 1.85°	212
m	∅ _{35.5} ¶	161-164°	+ 1.5°	212

† Aislado después de un lavado acuoso, por concentración de la disolución.

⌘ Contaminado con ftalimida.

‡ 30% de (I) recuperado, aunque todo el Br₂ fué consumido

¶ 13% de (I) recuperado.

∅ Producto aislado por cromatografía sobre Kieselgel G.



(vii) Bromación a -20°C con iniciación fotoquímica a 350 nm.

Se añadió N-bromosuccinimida (27'4 g, 1'5 equiv.) a una disolución agitada de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (40 g., 0'103 moles) en 1,2-dicloroetano seco (2 l.), enfriado a -20°C en una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se hizo circular a -20°C durante 9 horas a través de una camisa Pyrex que rodeaba a un tubo ultravioleta Atlas de 40 vatios, con un máximo a 350 nm. La disolución de reacción de color naranja oscuro fué lavada con agua (3 x 1 l.), combinada con el líquido de lavado con 1,2-dicloroetano (1 l.) de los líquidos acuosos de lavado combinados, secada y evaporada hasta un bajo volumen, dando el 1 beta-óxido del éster buscado, en forma de un sólido blancuzco (24'46 g., 51%), de p. de f. 160-162°C, $\alpha_D^{25} - 6^\circ$, $\lambda_{\text{máx}} 282 \text{ nm}$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} 202$).

Ejemplo B4

20 Bromación de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo, para dar 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

(i) Por bromación a reflujo iniciada fotoquímicamente.

25 Una suspensión de 1 beta-óxido de 7 beta-



-formamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (314 mg, 1 mmol) y N-bromosuccinimida (287 mg., 1'5 equiv.) en benceno (50 ml.) fué calentada bajo reflujo durante 30 minutos en una corriente de nitrógeno seco y exento de oxígeno, mientras era iluminada por medio de luces en banda de wolframio (8 lámparas de 40 vatios). El benceno fué extraído en vacío y el residuo fué disuelto en acetona-cloruro de metileno (1:4, 5 ml.) y cromatografiado sobre Kieselgel G (grado para TLC, 40 g) empleando acetona-cloruro de metileno (1:4) como eluyente. Se recogieron fracciones de 10 ml. y se examinaron por TLC (acetona-cloruro de metileno, 1:2). Las fracciones 29-45 fueron combinadas y evaporadas, dando un sólido de color naranja pálido (171 mg.), $\lambda_{\text{máx}}$ 278'5 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 208), que fué disuelto en acetona (unos 4 ml.). La adición de petróleo ligero (p. de ebul. 40-60°C, unos 5 ml.) precipitó el bromo-éster en forma de un sólido gelatinoso blancuzco (117 mg., 30%), que reblandece a unos 175°C y se descompone por encima de 200°C, $[\alpha]_D^{25} + 26'5^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 278 nm (epsilon 10.150), $\nu_{\text{máx}}$ 3320 (NH), 1770 (acetidin-2-ona), 1716 (CO₂R), 1682 y 1526 (CONH), y 1021 cm⁻¹ (S → O), τ 1'64 (1H, d, J 9Hz; NH), 1'82 (1H, s, NHCHO), 4'03 (1H, dd, J 9, 5 Hz; C₇-H), 5'01 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5'37, 5'61 (2H, AB-q, J 10Hz; C₃-CH₂Br), 6'02, 6'30 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂),

25 468

8'50 (9H, s, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

(ii) Por bromación a -20°C iniciada fotoquímicamente

Una suspensión de 1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (7'55 g., 24 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (420 ml) 5
fué agitada a 25°C y después calentada brevemente a 60°C para conseguir una disolución completa. La disolución se dejó enfriar hasta unos 30°C , y se añadió N-bromosuccinimida (6'41 g., 36 mmoles). La disolución 10
fué enfriada hasta -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno seco, e iluminada durante 3 horas y cuarto con una lámpara de arco de mercurio Hanovia, de 125 vatios y de media presión, empleando un filtro Pyrex, siendo mantenida la temperatura en el intervalo de -15°C a 15
 -20°C durante toda la reacción. La disolución fué lavada con disolución acuosa 0'5M de acetato de sodio (100 ml.) y agua (100 ml.), secada y evaporada. El sólido gelatinoso residual fué disuelto en cloroformo (unos 50 ml.) y cromatografiado sobre una columna 20
(diámetro interior 9'5 cm) de Kieselgel (0'05 a 0'2 mm, 200 g.). La elución con cloroformo-acetato de etilo (1:1, 1 l.) y acetato de etilo (100 ml.) dió una goma amarilla que fué triturada con éter (20 ml.), dando el 1 beta-óxido de 2 beta-bromo-3-bromometil-7
25 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo en

25



forma de un sólido de color amarillo pálido (1'43 g.,
 13%), de p. de f. 128-130°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 295 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 181),
 parte del cual (300 mg.) fué triturado con una mezcla
 de éter (unos 8 ml.) y metanol (1 ml. aprox.) para dar
 5 una muestra analítica en forma de un sólido blanco
 (115 mg.), p. de f. 132-134°C, $[\alpha]_D^{25} -232^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 295
 nm (epsilon 8.650), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3400 (NH) 1810 (ace-
 tidin-2-ona), 1730 (CO₂R), 1702 y 1512 (CONH) y 1060
 cm⁻¹ (S → O), τ 1'44 (1H, d, J 9Hz; NH), 1'83 (1H, s,
 10 CHO), 3'83 (1H, s; C₂-H), 3'94 (1H, dd, J 9'5Hz; C₇-H),
 4'59 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H), 5'56 (2H, s,; C₃-CH₂Br),
 8'45 (9H, s; CO₂CMe₃), (Encontrado: C, 33'0; H, 3'4;
 Br, 32'9; N, 6'1; S, 6'6. C₁₃H₁₆Br₂N₂O₅S (472'2) requie-
 re: C, 33'1; H, 3'4; Br, 33'9; N, 5'9; S, 6'8%). Una
 15 posterior elución con acetato de etilo (700 ml.) y
 después con acetato de etilo-acetona (2:1, 800 ml.)
 dió primero fracciones mixtas y después el 1 beta-óxido
del éster buscado, en una forma de un sólido de color
 naranja pálido (4'82 g., 51%), de p. de f. mayor de
 200°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 278 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 252), parte del cual (300
 20 mg) fué triturado con isopropanol caliente (5 ml.) que
 contenía unas pocas gotas de metanol, dando un sólido
 blanco (207 mg), de p. de f. mayor de 200°C, $[\alpha]_D^{25} +25^\circ$,
 $\lambda_{\text{máx}}$ 278 nm (epsilon 9.800), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3440 (NH),
 25 1802 (acetidin-2-ona), 1720 (CO₂R), 1695 y 1508 (CONH)

25 AGO 1970



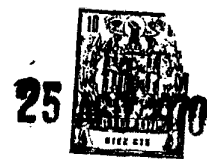
y 1038 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$) (Encontrado: C, 39'6; H, 4'4; Br, 19'8; N, 7'1; S, 7'9. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$ (393'3) requiere: C, 39'7; H, 4'4; Br, 20'3; N, 7'1; S, 8'15%).

Ejemplo B5

- 5 Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo para dar 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

(i) Bromación a -10 a 0°C

- 10 Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3'26 g., 6'56mmoles) en 1,2-dicloroetano (150 ml., secado por paso a través de alúmina básica) fué agitada con N-bromosuccinimida (1'76 g., 9'9
- 15 mmoles) (1'5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno seco, y enfriada a -10°C . La disolución de reacción fué iluminada con un arco de mercurio de media presión y 125 vatios, empleando un filtro Pyrex, durante 1 hora y 25 minutos, a entre -10°C y 0°C . La mezcla fué lavada
- 20 después con agua (3 x 75 ml.) y las capas acuosas fueron sometidas de nuevo a extracción con 1,2-dicloroetano (75 ml.). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y evaporadas hasta formar una goma amarilla, que fué triturada con metanol, dando el compuesto nominal
- 25 buscado en forma de un sólido blancuzco (2'12 g., 56'3%),



- p. de f. 148-150°C; $[\alpha]_D^{25} -30.4^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 161), inflexiones a 271 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 145) y 280 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 153). La cromatografía de las aguas madres dió una cantidad adicional del compuesto nominal buscado (0.20 g., 5.3%). p. de f. 152-155.5°C, $[\alpha]_D^{25} -36.3^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 276 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 161) inflexiones a 272 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 146) y 281 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 159). La recristalización de una pequeña cantidad del compuesto buscado a partir de metanol dió una muestra analítica, p. de f. 157-161°C, $[\alpha]_D^{25} -36^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 276 nm (epsilon 9.850), inflexiones a 271 nm (epsilon 8.650) y 282 nm (epsilon 9.450), $\nu_{\text{máx}}$ 3420 (NH), 1789 (acetidin-2-ona), 1745 (CO₂R), 1702 y 1521 (CONH), 1024 cm⁻¹ (S → O); τ 1.83 (1H, d, J 9Hz; NH), 2.60 a 3.15 (5H, m, C₆H₅), 3.86 (1H, dd, J 9 y 5 Hz; C₇-H), 4.74 y 4.91 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂COCl₃), 4.88 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5.31 (2H, s; C₆H₅OCH₂), 5.40 (2H, s; CH₂Br), 5.87 y 6.17 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂) (Encontrado: C, 37.4; H, 2.8; N, 4.8; S, 5.6; contenido total de halógeno, 3.91 equiv/mol.
- 20 C₁₈H₁₆BrCl₃N₂O₆S (574.7) requiere C, 37.6; H, 2.8; N, 4.9; S, 5.6%; contenido total de halógeno 4 equiv/mol).

(ii) Bromación a -20°C

- 10.78 g. (21.76 mmoles) de 1 beta-óxido
25 de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato

25 APR 1971

de 2,2,2-tricloroetilo se hicieron reaccionar como en (i), pero la temperatura se mantuvo en -20°C , para dar el compuesto nominal buscado (8'36 g., 69%) similar al obtenido en (i).

5 Ejemplo B6

Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-(D-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-2-fenilacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, para dar 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-(D-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)-2-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadió N-bromosuccinimida (1'87 g., 1'4 equiv.) a una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-(D-2-fenil-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino) acetamido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (5'03 g, 7'5 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (400 ml.). La suspensión fué enfriada a -30°C bajo una atmósfera de nitrógeno seco, e iluminada durante 1 hora con una lámpara de ultravioletas Hanovia, de media presión y 125 vatios, empleando un filtro Pyrex, siendo mantenida la temperatura a entre -20 y -30°C durante toda la reacción. La TLC (acetona-cloruro de metileno, 1:19) indicó que había tenido lugar poca reacción, de modo que la temperatura fué elevada a 0°C y se continuó la iluminación durante 2 horas más. La mezcla de reacción fué la-



vada con agua (2 x 200 ml.) y evaporada hasta formar una espuma de color naranja, que fué cromatografiada sobre Kieselgel G (150 g.) con acetona-cloruro de metileno (1:19) como eluyente. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron dando el compuesto nominal buscado en forma de un sólido amarillo (2'44 g., 43'5%), p. de f. 172-174°C, $[\alpha]_D^{25} -14^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 282 nm (epsilon 9.000), $\nu_{\text{máx}}$ 3330 (NH), 1790 (acetidin-2-ona), 1738 (CO₂R), 1706 y 1530 (NHCO₂R), 1660 y 1530 (CONH), y 1040 cm⁻¹ (S → O), τ 1'54 (dos 1H, d superpuestos; NH), 2'6 (5H, m; C₆H₅), 4'06 (1H, dd, J 8'5 y 4'5Hz; C₇-H), 4'44 (1H, d, J 8Hz; CH-NH), 4'78 y 4'95 (2H, AB-q, J 12Hz; CO₂CH₂CCl₃), 5'04 (1H, d, J 4'5Hz; C₆-H), 5'19 (2H, s; NHCO₂CH₂CCl₃), 5'37, 5'53 (2H, AB-q, J 10Hz; CH₂Br), 6'03, 6'29 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂) (Encontrado: C, 34'45; H, 2'6; N, 5'1; S, 4'3; contenido total de halógeno, 6'8 equiv/mol de compuesto. C₂₁H₁₈BrCl₆N₃O₇S (749'1) requiere C, 33'7; H, 2'4; N, 5'6; S, 4'3; contenido total de halógeno, 7'0 equiv/mol de compuesto). Otras fracciones subsiguientes se evaporaron, dando material de partida inalterado (0'87 g., 17%), $\lambda_{\text{máx}}$ 268'5 nm (E₁^{1%} cm 103).

Ejemplo B7

Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de p-metoxibencilo, para



dar 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de p-metoxibencilo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de p-metoxibencilo (4'00 g, 8'55mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (400 ml.) fué enfriada a -20°C en una atmósfera de nitrógeno seco. Se añadió N-bromosuccinimida (228 g., 1'5 equiv.), y la mezcla fué iluminada con una lámpara de arco de mercurio Hanovia, de 125 vatios y media presión, empleando un filtro Pyrex, durante 2 horas, manteniéndose la temperatura a unos -20°C durante toda la reacción. El precipitado fino que se había separado se recogió por filtración (1'80 g.), $[\alpha]_D^{25} + 114^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ (fosfato 0'1M, pH 6) 254 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 193) y 309'5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 67), τ 7'97 (s; C_3-CH_3), y el filtrado fué lavado con agua (3 x 200 ml.), combinado con el líquido de lavado de 1,2-dicloroetano (100 ml.) de los líquidos acuosos de lavado, secado y evaporado, hasta formar un semisólido de color rojo-negro. La trituration con metanol dió el 1 beta-óxido del éster buscado, en forma de un sólido blancuzco (254 mg, 5'4%), p. de f. 171-174°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} -28^\circ$ (Me_2NCHO), $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH), 225'5 nm (epsilon 16.500) y 272'5 nm (epsilon 9.050), inflexión a 277'5 nm (epsilon 8.500), τ 1'64 (1H, d, J 9Hz; NH), 2'63,

25



3'05 (4H, 2d, J 9Hz; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 2'70 (5H, s; C_6H_5),
 4'16 (1H, dd, J 9'5Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'74 (2H, s; $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$),
 5'08 (1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5'38, 5'58 (2H, AB-q, J
 11Hz; $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Br}$), 6'06, 6'31 (2H, AB-q, J 18Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$),
 5 6'24 (3H, s; OCH_3), 6'36, 6'40 (2H, AB-q; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$). La
 cromatografía del filtrado sobre Kieselgel G dió p-me-
 toxibenzaldehído, identificado por comparación de su
 espectro de infrarrojos con el de una muestra auténtica,
 y por conversión en su 2,4-dinitrofenilhidrazona, de p.
 10 de f. 250-251°C.

Parte (500 mg) de la mezcla de ácidos
 obtenidos anteriormente por filtración de la mezcla
 de reacción fué puesta en suspensión en tetrahidrofura-
 no (50 ml.) y esterificada con una disolución de dia-
 15 zometano en éter. Los disolventes fueron extraídos, y
 el sólido blanco residual fué disuelto en cloruro de
 metileno (40 ml.). La disolución resultante fué lavada
 con agua (20 ml.), y disolución de bicarbonato de sodio
 al 3% (2 x 15 ml.), secada y evaporada, y el residuo
 20 fué sometido a una cromatografía de capa preparativa
 sobre Kieselgel G, con acetona-cloruro de metileno
 (1:1) como eluyente. La elución de la franja menos po-
 lar dió 3-bromometil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-
 -carboxilato de metilo (104 mg, 8'8%), de p. de f. 193
 25 a 194°C, $[\alpha]_D^{25} + 59^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 277'5 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 197), nien-

25 AUG 1972

tras que la elución de la franja más polar dió 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo (170 mg., 19.7%), de p. de f. 210-215°C, $[\alpha]_D^{25} + 185^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 265 nm ($E_1^{1\%}$ cm 219).

5 Ejemplo B8

Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo, para dar 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

- 10 Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (389 mg., 1 mmol) y N-bromosuccinimida (287 mg., 1.5 equiv) en benceno (50 ml.) fué calentada bajo reflujo durante 1 hora en una corriente de nitrógeno seco, al mismo tiempo que era iluminada por
- 15 medio de bandas fluorescentes (8 de 40 vatios). La mezcla de reacción fué desprovista por filtración de trazas de material insoluble, y el benceno fué evaporado. El residuo fué cromatografiado sobre Kieselgel
- 20 G (50 g.) con acetona-cloruro de metileno (1:12) como eluyente. Las fracciones apropiadas, determinadas por TLC (acetona-cloruro de metileno, 1:8) fueron combinadas, evaporadas y trituradas con éter (unos 2 ml.), dando el 1 beta-óxido del éster nominal buscado, en
- 25 forma de un sólido cristalino blanco (134 mg., 29%),

25 AGO 1970

p. de f. 158-160°C, $\epsilon_D + 52^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 279 nm (epsilon 9.300), $\nu_{\text{máx}}$ 3250 (NH), 1786 (acetidin-2-ona), 1710 (CO₂R), 1673 y 1526 (CONH) y 1028 cm⁻¹ (S → O), τ 1'57 (1H, d, J 8'5Hz; NH), 2'62 (5H, s; C₆H₅), 4'12 (1H, dd, J 8'5, 5 Hz; C₇-H), 5'01 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H), 5'32, 5'60 (2H, AB-q, J 12Hz; C₃-CH₂Br), 6'18 (2H, bandas ensanchadas; C₂-H₂), 6'34 (2H, s; C₆H₅CH₂), 8'42 (9H, s; CO₂C(CH₃)₃). (Encontrado: C, 49'5; H, 4'8; Br, 16'0, 16'2; N, 5'5; S, 6'7. C₂₀H₂₃BrN₂O₅S (483'4) requiere:

10 C, 49'7; H, 4'8; Br, 16'5; N, 5'8; S, 6'6%)

Ejemplo B9

Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, para dar 1 beta-óxido de 3-bromo-

15 metil-7 beta-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilaminocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3'83 g., 7'13

20 mmoles) y N-bromosuccinimida (1'78 g., 1'4 equiv.) en benceno (350 ml.) fué calentada bajo reflujo durante 1 hora en una corriente de nitrógeno seco, mientras era iluminada por medio de bandas fluorescentes (8 de 40 vatios). El benceno fué extraído en vacío, y la espuma

25 residual de color naranja fué cromatografiada sobre



Kieselgel G (150 g.) con acetona-cloruro de metileno (1:25) como eluyente. Las fracciones apropiadas, determinadas por TLC (acetona-cloruro de metileno, 1:15) fueron combinadas y evaporadas, dando un sólido blanco (1'54 g.). La trituración con éter (unos 20 ml.) dió el 1 beta-óxido del éster nominal buscado (1'43 g., 33%), p. de f. 202 a 204°C, $\epsilon_D - 4'9^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 282'5 nm (epsilon 9.600), $\nu_{\text{máx}}$ 3380 (NH), 1778 (acetidin-2-ona), 1740 (CO₂R), 1730 y 1526 (NHCO₂R), y 1020 cm⁻¹ (S → O), τ 2'33 (1H, d, J 9Hz; NH), 4'22 (1H, dd, J 9'5Hz; C₇-H), 4'78, 4'95 (2H, AB-q, J 12Hz; CO₂CH₂CCl₃), 4'92 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5'11 (2H, s; NHCO₂CH₂CCl₃), 5'35, 5'49 (2H, AB-q, J 10Hz; C₃-CH₂Br), 5'92, 6'17 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂),. (Encontrado: C, 25'6; H, 2'0; N, 4'3; S, 5'2; halógeno total, 6'86 equiv/mol. C₁₃H₁₁BrCl₆N₂O₆S (616) requiere C, 25'3; H, 1'8; N, 4'55; S, 5'2%; halógeno total, 7 equiv/mol).

Ejemplo B10

Bromación de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo, para dar 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

(i) Por bromación a -20°C iniciada fotoquímicamente, en presencia de agua.

La disolución de 1 beta-óxido de 3-metil

25 AGO 1970

-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo en 1,2-dicloroetano (62'2 ml.) procedente de la Preparación A10 (b) fué diluída hasta 300 ml. con 1,2-dicloroetano seco, enfriada a 5°C y agitada en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (5'1 g, 17'85 mmoles) y agua (1 ml.), y la mezcla de reacción agitada fué enfriada a -20°C u iluminada durante 1'5 horas por medio de una lámpara Phillips de arco de mercurio, de 125 vatios, empleando un filtro Pyrex. La disolución de color pardo fué lavada con agua (2 x 100 ml.), secada y evaporada hasta formar una espuma, que fué triturada con acetona. El material cristalino fué separado por filtración, lavado con acetona-éter (1:1) fríos, y secado, dando el 1 beta-óxido del éster buscado (4'19 g., 35% de 7beta-amino-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo), p. de f. 130-133°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} - 26^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm (epsilon 11.300), inflexiones a 264 nm (epsilon 8.700), 270 nm (epsilon 10.350) y 279'5 nm (epsilon 10.750), $\nu_{\text{máx}}$ 3357 (NH), 1794 (acetidin-2-ona), 1720 (CO₂R), 1694 y 1516 (CONH), y 1004 cm⁻¹ (S → O), τ 1'86 (1H, d, J 10'5 Hz; NH), 2'5 a 3'2 (5H, m; C₆H₅OCH₂), 3'93 (1H, dd, J 10'5 Hz; C₇-H), 4'97 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5'32 (2H, s; C₆H₅OCH₂), 5'41, 5'57 (2H, AB-q, J 9'5 Hz; C₃-CH₂Br), 6'00, 6'26

25 AGO



(2H, AB-q, J 19Hz; C₂-H₂), 8,46 (9H, s; CO₂C(CH₃)₃), 7'91 (1H, s; acetona aproximadamente 0'15M) (Encontrado: C, 48'2, 48'4; H, 4'7, 4'8; Br, 15'7; N, 5'6, 5'7; S, 6'2. C₂₀H₂₃BrN₂O₆S (499'4) requiere C, 48'1; H, 4'6; Br, 16'0; N, 5'6; S, 6'4%). Las aguas madres fueron cromatografiadas sobre Kieselgel G (150 g.) empleando acetona-cloruro de metileno (3:17) como eluyente, dando una segunda cosecha del 1 beta-óxido del éster (1'04 g., 9% como anteriormente), p. de f. 128-132°C (con descomp.), α_D^{25} -28°, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 218).

10 (ii) Por bromación a + 5°C a -5°C, iniciada fotoquímicamente, en presencia de bicarbonato de sodio acuoso.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (5'0 g. 11'9 mmoles) en 1,2-dicloroetano (250 ml.) fué enfriada a 0°C, y se añadieron 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina (2'48 g., 8,65 mmoles), bicarbonato de sodio (1'00 g., 11'9 mmoles) y agua 20 (5 ml.). La mezcla de reacción agitada fué iluminada por medio de tres lámparas de wolframio de 150 vatios durante 75 minutos, en una atmósfera de nitrógeno, mientras la temperatura era mantenida a entre +5°C y -5°C. La disolución fué lavada con agua (2 x 125 ml.), combinada 25 con el líquido de lavado con dicloroetano (125 ml.)

6-8-70

-126-

383011

25 AGO. 1964



de los líquidos acuosos de lavado combinados, secada y evaporada hasta formar una espuma amarilla. La trituración con acetona-petróleo ligero (aprox. 1:1) y refrigeración, dió el 1 beta-óxido del éster nominal buscado, en forma de un sólido de color beige claro (4'49 g., 76%), p. de f. 126 a 130°C, $[\alpha]_D^{25} -57^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 274'5 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 197), τ 7'90 (3H, s; acetona 0'5M).

Ejemplo B11

Preparación de 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (el producto del Ejemplo B5) a partir del material de partida de la Preparación A5, sin aislamiento del compuesto intermedio.

10'00 g. (20'8 mmoles) de 3-metil-7 beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo fueron oxidados como en la Preparación A5, salvo que la temperatura se mantuvo a 0°C, para dar un producto crudo (10'4 g.) que fué disuelto en 1,2-dicloroetano (400 ml.) y bromado como en el Ejemplo B5(i), para dar el compuesto nominal buscado (8'57 g., 71'8%), p. de f. 156 a 157°C; $[\alpha]_D^{25} -43'6^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 164), inflexiones a 270 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 146) y 280 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 158).

Ejemplo B12

1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-(DL-2-bromofenilace-

6-8-70

383011

25 AUG 1971
FBI
RECEIVED

tamido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Se añadió N-bromosuccinimida (1'43 g.,
8'04 mmoles) a una solución agitada de 7beta-(DL-2-
-bromofenilacetamido)-3-metilcef-3-em-4-carboxilato de
5 2,2,2-tricloroetilo (3'0 g, 5'36 mmoles) en 1,2-dicloro-
roetano seco (150 ml.), a 0°C, en atmósfera de nitró-
geno seco. La solución de reacción fué irradiada con
luz ultravioleta (arco de mercurio, de 125 W, con fil-
tro de Pyrex), a 0°C, durante 1,25 horas. La solución
10 fué lavada después con agua (3 x 75 ml.) y combinada
con los lavados de 1,2-dicloroetano (75 ml.) de las
capas acuosas combinadas, y fué secada y evaporada,
dando un sólido aceitoso. La trituración de este sólido
con metanol dió el compuesto del título, en forma
15 de sólido amarillo claro (2,19 g), p. de f. de 187 a
189°C, $[\alpha]_D^{25} +19,1^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 278'5 nm ($E_1^{1\%}$ cm 150). La
comparación del producto con el obtenido en el ejemplo
B2(x), por técnicas de cromatografía en capa delgada
y rmp, mostró que los dos eran esencialmente iguales,
20 salvo en que el producto obtenido en este ejemplo es-
taba contaminado con de 5 a 10% del 1beta-óxido 3-metil-
lico de partida análogo.

SECCION C

Conversión de los compuestos de 3-bromometilo en sus
25 análogos de 3-yodometilo y 3-clorometilo.

6-8-70

-128-

383011

25 AGO 1967

Se añadió yoduro de potasio (1'00 g.,
6 mmoles) a una disolución de 1 beta-óxido de 3-bromo-
metil-7 beta-formamidocef-3-en-4-carboxilato de terc-
-butilo (0'79 g., 2 mmoles) en acetona (30 ml.), y
5 la suspensión se agitó durante 2 horas en ausencia de
luz. La acetona fué extraída en vacío, y el residuo
fué distribuido entre cloroformo y agua (30 ml. de
cada uno). La fase acuosa fué sometida a extracción
de nuevo con cloroformo (20 ml.) y las fases en cloro-
10 formo combinadas fueron lavadas con agua (20 ml.), so-
cadas y evaporadas, dando el 1 beta-óxido del éster
nominal buscado (0'89 g., 100%), de p. de f. 110 a
130°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} -13'6^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 290 nm (ep-
silon 9.350), τ 1'63 (1H, d, J 9Hz; NH), 1'81 (1H, s;
15 CHO), 4'06 (1H, dd, J 9'5 Hz; C₇-H), 5'02 (1H, d, J
5Hz; C₆-H), 5'42, 5'65 (2H, AB-q, J 9Hz; C₃-CH₂I),
6'12 (2H, s; C₂-H₂), 8'46 (9H, s; CO₂C(CH₃)₃).

Ejemplo C2

1 beta-óxido de 7 beta-formamido-3-yodometilcef-3-en-
20 -4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadió yoduro de sodio (480 mg., 3'21
mmoles) a una disolución de 1 beta-óxido de 3-bromo-
etil-7 beta-formamidocef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-
-tricloroetilo (500 mg., 1'07 mmoles) en acetona (20
25 ml.), y la mezcla fué agitada durante 30 minutos en



ausencia de luz, vertida en agua y sometida a extracción con cloruro de metileno (3 x 15 ml.). El extracto seco fué evaporado, y el residuo fué triturado con acetato de etilo, dando el 1 beta-óxido del éster buscado
5 (116 mg, 21%), $\lambda_{\text{máx}}$ 294 nm.

Ejemplo C3

1 beta-óxido de 3-clorometil-7 beta-formamidocef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadió cloruro de potasio (1'60 g.,
10 21'4 mmoles) a una disolución agitada de 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-formamidocef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (500 mg., 1'07 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml.). La mezcla fué agitada durante 3 horas, diluída con cloruro de metileno (200
15 ml.), lavada con agua (5 x 100 ml.), combinada con el líquido de lavado con cloruro de metileno (100 ml.) de los líquidos acuosos de lavado, secada y evaporada hasta formar un líquido amarillo. El líquido fué redisoluelto en cloruro de metileno (100 ml.) y esta disolución
20 fué lavada con agua (3 x 100 ml.), combinada con el líquido de relavado con cloruro de metileno (50 ml.) de los líquidos acuosos de lavado, secada y evaporada hasta dar un semisólido de color amarillo pálido. La trituración con metanol dió un sólido que fué separado por
25 filtración, lavado con metanol-éter y éter, y secado

25



para dar el 1 beta-óxido del éster nominal buscado

(315 mg, 69'5%), $[\alpha]_D^{25} + 38^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 276 nm (epsilon 8.650), τ 1'54 (1H, d, J 10Hz; NH), 1'81 (1H, s; CHO), 3'95 (1H, dd, J 10'5Hz; C₇-H), 4'75, 4'93 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂CCl₃), 4'92 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5'26, 5'41 (2H, AB-q, J 12Hz; C₃-CH₂Cl), 5'90, 6'21 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂).

Ejemplo C4

10 1beta-óxido de 3-yodometil-7beta-(2-tienilacetamido)-
-cef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Una mezcla de 1beta-óxido de 3-bromometil- y 3-clorometil-7beta-(2-tienilacetamido)-cef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (2,82 g, aprox. 5 mmoles) fué disuelta en acetona (70 ml.). La solución fué protegida de la luz, y se añadió yoduro sódico (2,25 g, 15 mmoles). La mezcla fué agitada durante 1,5 horas, vertida en agua (100 ml.) y sonetida a extracción con cloruro de metileno (3 x 50 ml.). Los extractos en cloruro de metileno combinados fueron evaporados, y el residuo amarillo fué triturado con acetato de etilo (aproximadamente 15 ml.), dando el 1beta-óxido de éster del título (2,02 g, 66%), p. de f. 185°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} -7'6^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 227'5 nm (epsilon 12.650) y 294 nm (epsilon 9.300), τ 1'61 (1H, d, J 8'5 Hz; NH), 2,63, 3,05 (1H, 2H, 2m; 2-tienilo), 4'15

25 AGO 1970



(1H, dd, J 3'5 5 Hz; C₇-H), 4'76, 4'95 (2H, AB-q, J 12 Hz; CH₂CCl₃), 4,99 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H), 5'40, 5,57 (2H, AB-q, J 9 Hz; C₃-CH₂I), 6'05 (2H, s; CH₂CONH), 6'05, 6'23 (2H, AB-q, J 16 Hz; C₂-H₂). (Encontrado: C, 31'1; H, 2'3; N, 4'4; S, 10'8; halógeno total, 3'94 equiv/mol de compuesto. C₁₆H₁₄Cl₃IN₂S₂ (611'7) requiere C, 31'4; H, 2'3; N, 4'6; S, 10'5%; halógeno total, 4 equiv/mol de compuesto).

SECCIÓN D

10 Desplazamiento nucleofílico y reacción subsiguiente empleando los productos de las secciones B y C.

REACCIONES QUE COMPRENDEN NUCLEOFILOS DE

ALCANOATO

Ejemplo D1

15 1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo.

Una suspensión de 1 beta-óxido de 3-bromometilo-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de metilo (90 mg., 0'204 mmoles) y acetato potásico (100 mg., 1'02 mmoles; 5 eq.) en acetona (15 ml.) fué calentada hasta reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1'5 horas. Después de enfriarla, la mezcla de reacción fué aplicada a dos placas preparativas de capa delgada (20 x 20 cm, 2 mm. de recubrimiento de Kieselgel
25 HF₂₅₄₊₃₆₆) y las placas fueron reveladas con cloruro de

25



metileno-acetona (4:1) como eluyente. Las bandas o fran-
jas que tenían una R_F de 0'3 fueron separadas, y some-
tidas a extracción con cloruro de metileno-acetona (1:1),
y la disolución orgánica fué evaporada, dejando el com-
5 puesto nominal buscado en forma de un sólido de color
crema pálido (58 mg., 67%), p. de f. 210-215°C (con
descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 112^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 268 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 187). Este
compuesto tenía espectros de IR y de PMR que eran muy
parecidos a los del compuesto obtenido bien por oxida-
10 ción de 3-acetoximetil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-
-carboxilato de metilo, o por esterificación de 1-óxido
de ácido 3-acetoximetil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-
-4-carboxílico con diazometano (Cocker y otros, J. Chem.
Soc.(c) 1966, 1142).

15 Ejemplo D2

(i) 1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-fe-
nilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroe-
tilo.

Una disolución de 1 beta-óxido de 3-bromo-
20 metil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo (1'12 g., 2 mmoles) en N,N-dimetil-
formamida seca (60 ml.) fué agitada a temperatura ambien-
to, y se añadieron ácido acético (2 g.,) y acetato de
potasio (1'01 g., 10 mmoles). Después de agitarla duran-
25 te 1 hora, la mezcla de reacción fué vertida en agua



(500 ml.) y sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 100 ml.). Las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas sucesivamente con salmuera (75 ml.), disolución de bicarbonato de sodio al 3% (75 ml.) y salmuera (3 x 75 ml.). La disolución fué después secada y agitada con carbón vegetal (5 g.) durante 1 hora, filtrada a través de tierra de diatomeas, y evaporada, dejando el compuesto nominal buscado (0'82 g., 77%), en forma de un sólido blanco, de p. de f. 106-111°C, $[\alpha]_D^{25} + 62^\circ$ (CHCl₃), $\lambda_{\text{máx}}$ 272 nm ($\epsilon_1^{1\%}$ cm 139).

Una pequeña muestra del producto fué re-cristalizada a partir de acetato de etilo, dando cristales blancos, de p. de f. 121-5°C, $[\alpha]_D^{25} + 92^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 272 nm (epsilon 7.370), $\nu_{\text{máx}}$ 1780 (acetidin-2-ona), 1740 y 1220 (CH₃COO), 1740 (CO₂R), 1645 y 1524 (CONH), 1030 cm⁻¹ (S → O), τ 7'96 (CH₃COO), 6'29 y 6'46 (AB-q, J 14Hz; fenil-CH₂CO), 5'98 y 6'36 (AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 5'00 y 4'81 (AB-q, J 12Hz; CO₂CH₂CCl₃), 5'31 y 4'86 (AB-q, J 13Hz; CH₂OCOCH₃), 5'04 (d, J 4'5Hz; C₆-H), 4'11 (dd, J 4'5 y 8'5Hz; C₇-H), 2'71 (C₆H₅) y 1'63 (d, J 8'5Hz; NH). (Encontrado: C, 45'0; H, 3'6; Cl, 19'7; N, 4'4; S, 5'8. C₂₀H₁₉Cl₃N₂O₇S requiere C, 44'7; H, 3'6; Cl, 19'8; N, 5'2; S, 6'0%.

(ii) 3-acetoximetil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de sodio.

25 

Se añadió yoduro de potasio (6'0 g.), seguido de cloruro de acetilo (recientemente destilado, 1'0 ml.) a una disolución de 1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1'075 g., 2 mmoles) en ácido acético glacial (50 ml.). Inmediatamente se liberó yodo. La mezcla de reacción fué agitada durante 6 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de disolución N de tiosulfato de sodio (10 ml.). La disolución fué evaporada en vacío y el residuo distribuido entre agua y acetato de etilo (50 ml. de cada uno). Las capas fueron separadas, y la porción acuosa sometida a extracción con más acetato de etilo (25 ml.). Los extractos combinados fueron lavados con bicarbonato de sodio acuoso al 3%, y después con disolución saturada de sal común (50 ml. de cada uno)., secados y evaporados hasta quedar una espuma de color amarillo pálido (987 mg.). El análisis cromatográfico en capa delgada (gel de sílice recubierto, con cloruro de metileno-acetona (9:1)) reveló la presencia de 1 beta-óxido de partida (R_F 0'3) y de un nuevo componente menos polar (R_F 0'7). La espuma fué disuelta en acetona y aplicada a dos placas de capa delgada preparativas (Kieselgel HF₂₅₄₊₃₆₆; 20 x 20 cm, 2 mm. de espesor). Las placas fueron eluidas con cloruro de metileno-acetona (9:1), y las bandas o fran-

25 AGO 1970

jas apropiadas fueron extraídas con la misma mezcla disolvente, y evaporadas. La banda más polar dió un aceite de color amarillo pálido (121 mg) que fué triturado con acetato de etilo (2 ml.), dando el éster
5 de sulfóxido de partida (50 mg, 4'65%), p. de f. 116-122°C, $[\alpha]_D^{25} + 89^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 272 nm ($E_1^{1\%}$ cm 142).

La banda menos polar dió una espuma blanca (642 mg.), $\lambda_{\text{máx}}$ 262 nm ($E_1^{1\%}$ cm 124). La mayor parte de este material (628 mg) fué disuelta en ácido fórmico anhidro-cloruro de metileno (4:1, 15 ml.) y la
10 disolución fué enfriada a 0-5°C con agitación. Se añadió zinc en polvo (1'2 g., 18'36 equiv-gramo) (recientemente activado por lavado con ácido clorhídrico 2N y después con ácido fórmico anhidro) en porciones y
15 durante 2-3 minutos. La mezcla fué agitada a 0-5°C durante 15 horas, después filtrada a través de Celite, lavándose el filtro con ácido fórmico anhidro-cloruro de metileno (4:1, 5 ml.). El filtrado fué evaporado
20 en vacío, dejando un aceite amarillo, al que se añadieron 50 ml. de bicarbonato de sodio acuoso al 3%, y 50 ml. de acetato de etilo. Una pequeña cantidad de material insoluble fué separada por filtración, y las capas fueron separadas. La capa orgánica fué sometida a extracción con bicarbonato de sodio al 3% adicional (30
25 ml.), y después las porciones acuosas combinadas fueron

383011



dispuestas en capas con acetato de etilo (50 ml.), y
 aciduladas hasta pH 1'0 con ácido clorhídrico 2N. Des-
 pués de una extracción adicional con acetato de etilo
 (30 ml.), los extractos combinados fueron lavados con
 5 disolución saturada de sal común (30 ml.), secados y
 evaporados hasta quedar un aceite incoloro (313 mg.).
 Este fué disuelto en acetato de etilo-n-butanol (4:1)
 (15 ml.), y tratado con una disolución al 10% de 2-etil-
 hexanoato de sodio en n-butanol (1'95 ml.). El precipi-
 10 tado gelatinoso se dejó reposar a 0°C durante 30 minu-
 tos, y después fué recogido, siendo lavado sucesiva-
 mente con acetato de etilo-n-butanol (1:1, 5 ml.), ace-
 tato de etilo (5 ml.) y éter (25 ml.). El sólido blan-
 co resultante fué secado a 1 mm., dando el compuesto
 15 nominal buscado (180 mg, 22'4%), $[\alpha]_D^{25} + 141'5^\circ$ (H₂O),
 $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de fosfato 0'1M a pH 6'0) 259 nm (epsi-
 lon 8.300), $\nu_{\text{máx}}$ 3285 (NH), 1750 (acetidin-2-ona),
 1730 y 1250 (OCOCH₃), 1659 y 1630 (CONH) y 1626 cm⁻¹
 (CO₂⁻), τ (D₂O) 2'67 (5H, s; C₆H₅), 4'42 (1H, d, J
 20 4'5Hz; C₇-H), 4'98 (1H, d, J 4'5Hz; C₆-H), 5'16 y 5'37
 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂OCOCH₃), 6'35 (2H, s; C₆H₅CH₂),
 6'42 y 6'73 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-CH₂), y 7'94 (3H, s;
 OCOCH₃).

El material anterior fué comparado, tanto
 25 por cromatografía como por determinación microbiológica,

25 AUG 1970

con una muestra de la sal de sodio nominal buscada,
67_D + 140² (H₂O), preparada a partir de cefalospori-
na C a través de una fenilacetilación del ácido 7 bo-
ta-aminocefalosporánico. Las dos muestras tenían idén-
5 ticos valores de R_F, en un sistema descendente sobre
papel Whatman N° 1 equilibrado tamponado a pH 5, elu-
yendo con la fase superior a partir de acetato de etilo-
-n-butanol- tampón de acetato de sodio 0'1M a pH 5
(8:1:8), estando en el depósito o cubeta la fase infe-
10 rior.

Las dos muestras fueron comparadas tam-
bién microbiológicamente por medio de un ensayo de di-
lución en tubo invitro, en paralelo. Para cada organismo
se da la concentración inhibitoria mínima en microgra-
15 mos/ml, dándose entre paréntesis el valor obtenido con
la muestra auténtica:

Staph. aureus 604, 0'8 (0'8); Staph. aureus 663, 0'8
(0'8); Staph. aureus 3452, 1 (menos de 0'5); Staph. au-
reus 11127, menos de 0'5 (menos de 0'5); E. coli 573,
20 31 (31); E. coli 9001, 31 (31); S. typhimurium 804, 16
(31); Pr. mirabilis 2, 31 (8); Pr. mirabilis 431, 8
(8); Ps. Pyocyanea 150, más de 250 (más de 250); C. al-
bicans C 316, más de 250 (más de 250); Strep. faecalis
850, 16 (16); Pr. morgani NCTC 235, más de 250 (250);
25 Klebsiella 415, 62 (62).



Ejemplo D3

(i) 1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-formamidocéf-
-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadió acetato de potasio (245 mg.,
5 2'5 mmoles) a una disolución de 1 beta-óxido de 3-bro-
mometil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo (234 mg., 0'5 mmoles) en N,N-dime-
tilformamida (10 ml.) y ácido acético glacial (0'5 ml.).
La disolución oscura fué agitada durante 1 hora y di-
10 luida con agua (50 ml.) y acetato de etilo (25 ml.).
La fase acuosa fué sometida a extracción con acetato
de etilo (3 x 25 ml.), y el extracto en acetato de
etilo combinado fué lavado con agua (2 x 25 ml.), y
después agitado con carbón vegetal y sulfato de magne-
15 sio anhidro durante 30 minutos. La mezcla fué filtra-
da a través de Celite, y el filtrado fué evaporado has-
ta formar un sólido de color amarillo pálido (202 mg.).
La trituración con una mezcla de acetona (unos 5 ml.)
y éter (unos 15 ml.) dió el 1 beta-óxido del éster no-
20 minal buscado (113 mg., 50'5%), p. de f. 173 a 174°C
(con descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 87^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 271'5 nm (epsilon
8.650), $\nu_{\text{máx}}$ 3390 (NH), 1765 (acetidin-2-ona), 1740 y
1730 (CO₂R), 1690 y 1500 (CONH) y 1040 cm⁻¹ (S → O),
 τ 1'62 (1H, d, J 9Hz; NH), 1'85 (1H, s; CHO), 4'00
25 (1H, dd, J 9'5Hz; C₇-H), 4'82, 5'01 (2H, AB-q, J 12Hz;

25 AGO 1970



5 CH_2CCl_3), 4'87, 5'29 (2H, AB-q, J 13Hz; $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{OCOCH}_3$), 4'99 (1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5'93, 6'33 (2H, AB-q, J 18Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$), 7'94 (3H, s; OCOCH_3) (Encontrado: C, 35'3; H, 3'0; Cl, 23'3; N, 6'0; S, 7'3. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ (447'7) requiere C, 34'9; H, 2'9; Cl, 23'75; N, 6'3; S, 7'2%).

(ii) Clorhidrato de 1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-aminocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

10 Se añadió oxícloruro de fósforo (0'92 ml., 10 mmoles) a una suspensión agitada de 1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1'12 g., 2'5 mmoles) en metanol seco (20 ml.), y la temperatura se elevó por

15 sí misma a 30°C. La mezcla de reacción fué agitada durante 40 minutos, diluída con éter (unos 20 ml.) y refrigerada durante 30 minutos, dando una mezcla de aproximadamente 1:1 del clorhidrato buscado y de clorhidrato de 1 beta-óxido de gamma-lactona de ácido 7beta-amino-3-hidroximetilcef-3-em-4-carboxílico (0'81 g., 89%),

20 $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 266 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 180), $\nu_{\text{máx}}$ aprox. 2550 (NH_3^+), banda ancha a 1780 (acetidin-2-ona y gamma-lactona), 1728 (CO_2R), y 1026 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$), τ 4'80, 4'98 (aprox. 1H, AB-q, J 12Hz; $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 4'88, 5'27 (aprox. 1H, AB-q, J 14Hz; $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{OCOCH}_3$), 7'94 (aprox. 1'5H, s;

25

25 AGO



OCOCH_3), y 4'91 (aprox. 1H, s; $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{O.CO-C}_4$).

Ejemplo D4

(a) 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

5 Una disolución de óxido de etileno (40 ml.) en cloruro de metileno seco (30 ml.) se añadió a una suspensión de bromhidrato de 1 beta-óxido de 7 beta-amino-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (4'94 g., 9'5 mmoles) en cloruro de metileno seco (40 ml.), y a continuación se añadió
10 también cloruro de tienilacetilo (1'2 ml. 1'05 equiv.). El sólido se disolvió pasados 2 minutos. La mezcla fué agitada durante 4 minutos, lavada con disolución de carbonato de sodio al 2'4% (50 ml.), combinada con el
15 líquido de relavado en cloruro de metileno (25 ml.) de los líquidos de lavado alcalinos, lavada con agua y disolución acuosa saturada de bromuro de sodio (50 ml. de cada uno), secada y evaporada. El residuo fué triturado con petróleo ligero (p. de ebul. 40-60°C),
20 dando el 1 beta-óxido del éster nominal buscado (4'94 g., 92%), $[\alpha]_D^{25} + 23^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 232 nm (epsilon 11.350) y 283 nm (epsilon 9.100).

(b) 1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

25

6-8-70

383011

25 AGO 1968



(1) Se añadieron ácido acético glacial (4'72 ml.) y acetato de potasio (2'32 g., 23'6 mmoles) a una disolución de 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetililo (2'66 g., 4'72 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 ml.). La mezcla de reacción fué agitada a 22°C durante 3 horas, y diluída con acetato de etilo y agua (200 ml. de cada uno). La fase acuosa fué sometida a extracción con acetato de etilo (3 x 100 ml.), y el extracto combinado en acetato de etilo fué lavado con agua (2 x 50 ml.), agitado con carbón vegetal y sulfato de magnesio anhidro durante 1 hora, filtrada a través de Celite y evaporada. El residuo aceitoso fué triturado con petróleo ligero, p. de ebul. 40-60°C, dando el 1 beta-óxido del éster nominal buscado (1'71 g., 68%), p. de f. 130 a 132°C (con descomp.), $[\alpha]_D + 85'5^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 236 nm (epsilon 11.300) y 269 nm (epsilon 7.600), $\nu_{\text{máx}}$ 3330 (NH), 1800 (acetidin-2-ona), 1735 y 1725 (CO₂R), 1660 y 1530 (CONH) y 1055 cm⁻¹ (S → O), τ 1'60 (1H, d, J 9Hz; NH), 2'64, 3'05 (1H, 2H, 2m; 2-tienil), 4'10 (1H, dd, J 9'5Hz; C₇-H), 4'81, 5'00 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂CCl₃), 4'87, 5'31 (2H, AB-q, J 14Hz; C₃-CH₂OCOCH₃), 5'03 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H), 5'97, 6'36 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 6'05, 6'23 (2H, AB-q, J 16Hz; CH₂CONH), 7'97 (3H, s; OCOCH₃). (Encontrado:



C, 39'6; H, 3'2; Cl, 19'5; N, 4'9; S, 11'9.

$C_{18}H_{17}Cl_3N_2O_7S_2$ (533'8) requiere C, 39'8; H, 3'2; Cl, 19'6; N, 5'2; S, 11'8%).

(ii) En un experimento similar a (i), pero empleando
5 1 beta-óxido de 3-yodometil-7 beta-(2-tienilacetamido)-
cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1'53
g., 2'5 mmoles) como material de partida, se obtuvo el
1 beta-óxido del éster nominal buscado, en forma de un
sólido de color ante (0'66 g., 50%), p. de f. 129-130°C,
10 $\alpha_D^{20} + 86^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 237 nm (epsilon 10.950) y 272 nm
(epsilon 7.900).

(c) 3-acetoximetil-7 beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-
-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se añadieron yoduro de potasio (3'0 g.)
15 y cloruro de acetilo (0'5 ml.) a una disolución de
1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-(2-tienilaceta-
mido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
(534 mg. 1 mmol) en ácido acético glacial (25 ml.).
Inmediatamente se liberó yodo. La mezcla de reacción
20 fué agitada durante 10 minutos a unos 20°C, y se aña-
dió una disolución de metabisulfito de sodio (0'40 g.)
en agua (10 ml.). Los disolventes fueron extraídos en
vacío, y el residuo fué distribuido entre acetato de
etilo y agua (25 ml. de cada uno). La fase acuosa fué
25 sometida a extracción con acetato de etilo (12 ml.) y



las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con di-
solución de bicarbonato de sodio al 3% (2 x 25 ml.) y
salmuera saturada (25 ml.), secada y evaporada hasta
formar una goma amarilla. Esta goma fué cristalizada

5 a partir de alcoholes metilados industriales dando el
éster nominal buscado en forma de cristales blancos
(336 mg. 65%), p. de f. 116 a 117°C, $\alpha_D^{25} + 56^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$
237 nm (epsilon 10.900) y 264 nm (epsilon 6.750), $\nu_{\text{máx}}$
3330 (NH), 1765 (acetidin-2-ona), 1720 (CO₂R) y 1680
10 y 1535 cm⁻¹ (CONH), τ 1'87 (1H, d, J 8Hz; NH), 2'62,
3'04 (1H, 2H, 2m; 2-tienilo), 4'23 (1H, dd, J 8'5Hz;
C₇-H), 4'80 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 4'83, 5'05 (2H, AB-q,
J 12Hz; CH₂CCl₃), 5'01, 5'24 (2H, AB-q, J 13Hz;
C₃-CH₂OCOCH₃), 6'23 (2H, s; CH₂CONH), 6'24, 6'46 (2H,
15 AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 7'96 (3H, s; OCOCH₃), (Encontra-
do: C, 40'4, 40'4; H, 3'2, 3'3; Cl, 19'95; N, 4'9, 5'1;
S, 12'2. C₁₈H₁₇Cl₃N₂O₆S₂ (517'8) requiere C, 41'0; H,
3'2; Cl, 20'15; N, 5'3; S, 12'15%).

(d) 3-acetoximetil-7 beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-
-4-carboxilato de sodio.

20 Una disolución de 3-acetoximetil-7 beta-
-(2-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-
-tricloroetilo (2'71 g., 5'2 mmoles) en ácido fórmico
anhidro (50 ml.) se añadió a una suspensión de zinc
25 en polvo (2'7 g.) y cloruro de zinc (60 mg.) en ácido
fórmico anhidro (50 ml.) enfriada en un baño de hielo.

6-8-70

383011

25-10-1970

Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla de reacción fué agitada a unos 25°C durante 5 horas, refrigerada durante toda la noche y filtrada a través de una almohadilla de Celite. El lecho del filtro fué lavado con ácido fórmico, y el filtrado y los líquidos de lavado se hicieron pasar a través de una columna de resina de cambio de iones Deacidite FF (forma de Cl⁻; unos 25 ml.), eluyendo con ácido fórmico (98-100%). El aluido (180 ml.) fué evaporado en vacío, y el residuo fué distribuido entre acetato de etilo (100 ml.) y disolución acuosa al 3% de bicarbonato de sodio (400 ml.), quedando algo de sólido sin disolver. La fase de acetato de etilo fué extraída de nuevo con disolución al 3% de bicarbonato de sodio (50 ml.), y los extractos alcalinos combinados fueron acidulados hasta pH 1 con ácido clorhídrico 2N en presencia de acetato de etilo (50 ml.). La fase acuosa fué sometida de nuevo a extracción con acetato de etilo (50 ml.), y el extracto en acetato de etilo combinado fué lavado con salmuera (25 ml.), secado y evaporado. La espuma residual fué disuelta en acetona (10 ml.), y se añadió gota a gota una disolución al 10% de 2-etilhexanoato de sodio en acetona, hasta que la precipitación fué completa. Después de una refrigeración durante toda la noche, el sólido fué recogido, lavado con acetona, y secado, dando la sal de sodio

6-8-70

- 145 -

383011

- buscada (0'60 g., 27%), $[\alpha]_D^{25} + 106^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ (pH 6, fosfato 0'1M) 237 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 316), inflexión a 260 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 178), con espectros de IR y PMR similares a los del material obtenido por tienilacetilación de ácido
- 5 7 beta-aminocefalosporánico derivado de cefalosporina C.

Ejemplo D5

- Preparación de 3-acetoximetil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo a partir del producto del Ejemplo B3, sin aislar el producto del desplazamiento nucleofílico.
- 10

- Se añadieron ácido acético glacial (5 ml.) y N,N-dimetilformamida (125 ml.) a una mezcla de 1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (17'715 g., 25 mmoles)
- 15 y acetato de potasio (12'25 g., unos 125 mmoles). La mezcla resultante, que se oscureció rápidamente, fué agitada a unos 20°C durante 1 hora, al cabo de la cual se añadieron con agitación yoduro de potasio (30 g.,
- 20 180 mmoles) y cloruro de acetilo (13 ml., unos 0'183 mmoles). La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta unos 50°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió disolución 1M de tiosulfato de sodio (30 ml.), y la mezcla de reacción fué diluida con cloruro
- 25 de metileno (500 ml.) y agua (1 l.) y fué agitada vigo-

rosamente. La capa acuosa fué sometida de nuevo a extracción con cloruro de metileno (2 x 100 ml.) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (300 ml.) que contenía disolución 1M de tiosulfato de sodio (10 ml.), y después con agua (3 x 300 ml.). Cada uno de estos líquidos de lavado era ácido (pH 3) y contenía material floculante pardo en suspensión. La disolución de color pardo oscuro en cloruro de metileno fué secada y filtrada a través de una columna de Kieselgel G (30 g.), en la que se retuvo gran parte del color. El eluido fué evaporado y el residuo fué disuelto en acetato de etilo (100 ml.), lavado con agua (2 x 200 ml.), y evaporado, dando el éster nominal buscado en forma de una espuma de color pardo (6.9 g., 64%), $n_D^{20} + 59^\circ$ (CHCl₃), $\lambda_{\text{máx}}$ 265 nm (epsilon 6.800), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3430 (NH), 1790 (acetidin-2-ona), 1745 (CO₂R) y 1700 y 1510 cm⁻¹ (CONH), τ (CDCl₃) 1.76 (1H, s; CHO), 3.29 (1H, d, J 9.5Hz; NH), 4.09 (1H, dd, J 9.5, 5Hz; C₇-H), 4.97 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 4.86, 5.16 (2H, AB-q, J 14Hz; C₃-CH₂OCOCH₃), 4.99, 5.25 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂COCl₃), 6.36, 6.60 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 7.91 (3H, s; OCOCH₃).

Ejemplo D6

1 beta-óxido de 3-acetoximetil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

Se añadió acetato de potasio (0'20 g.,
unos 2 mmoles) a una disolución de 1 beta-óxido de
3-bromometil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de
terc-butilo (152 mg., 0'385 mmoles) en N,N-dimetilfor-
5 mamida (6 ml.) y ácido acético glacial (0'25 ml.). La
mezcla de reacción fué agitada a unos 20°C durante 1'5
horas, y diluída con agua y cloruro de metileno. La
fase acuosa fué sometida a extracción (2 veces) con
cloruro de metileno, y las fases orgánicas combinadas
10 fueron lavadas (3 veces) con agua, secadas y evapora-
das. La trituración con una mezcla de acetona y éter
dió un gel, parte del cual fué separada por filtración,
dando el 1 beta-óxido del éster buscado, en forma de
un sólido crema (29 mg.), $\lambda_{\text{máx}}$ 267 nm (epsilon 8.900),
15 τ 1'66 (1H, d, J 10Hz; NH), 1'84 (1H, s; CHO), 4'05
(1H, dd, J 10, 5Hz; C₇-H), 4'86, 5'43 (2H, AB-q, J
13Hz; C₃-CH₂OCOCH₃), 5'08 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 6'05,
6'42 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 7'94 (3H, s; OCOCH₃),
8'46 (9H, s; CO₂C(CH₃)₃).

20 El filtrado anterior fué combinado con
la parte no filtrada de gel, y evaporado. Se añadió
ácido trifluoroacético (2 ml.); la disolución resultan-
te se mantuvo durante 5 minutos y se evaporó de nuevo.
La goma residual de color amarillo pálido fué tratada
25 con acetona (unos 4 ml.), dando 1 beta-óxido de ácido



3-acetoximetil-7 beta-formamidocef-3-em-4-carboxílico,
 en forma de un sólido blanco (52 mg.), $\lambda_{\text{máx}}$ (pH 6,
 fosfato 0.1M), 257.5 nm (epsilon 10.200), $\nu_{\text{máx}}$ 3595
 y 3510 (OH), 3280 (NH unido), aprox. (OH unido), 1780
 5 (acetidin-2-ona), 1740 (CO₂H monomérico), 1725 y 1240
 (OAc), 1710 (CO₂H dimérico), 1660 y 1520 (CONH), y 990
 cm⁻¹ (S → O), τ 1.66 (1H, d, J 9Hz; NH), 1.85 (1H, s;
 CHO), 4.06 (1H, dd, J 9 y 4.5Hz; C₇-H), 4.81, 5.39 (2H,
 AB-q, J 13Hz; C₃-CH₂OCOCH₃), 5.08 (1H, d, J 4.5Hz;
 10 C₆-H), 6.06, 6.41 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂), 7.94 (3H,
 s; OCOCH₃).

REACCIONES QUE COMPRENDEN NUCLEOFILOS NITROGENADOS

Ejemplo D7

15 (i) 1 beta-óxido de bromuro de N-(7beta-fenilacetamido-
 cef-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato de 2,2,2-
 -tricloroetilo.

1 beta-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenil-
 acetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
 (1.50 g., 2.68 mmoles) se disolvió en piridina seca
 20 (50 ml.) (destilada a partir de lentejas de hidróxido
 de potasio). Casi inmediatamente se separó un sólido
 fino de la disolución verde, y después de 15 minutos,
 la suspensión fué diluída con benceno-éter (1:1, 50 ml.)
 y agitada durante 15 minutos más. El sólido de color
 25 verde pálido fué recogido y disuelto en cloruro de meti-

25 AGO 1970

leno (75 ml.), y filtrado, y se añadió éter (50 ml.).
 El precipitado resultante fué recogido y secado, dando
 el éster de sulfóxido en forma de un polvo blanco hi-
 groscópico (1'58 g., 92%), p. de f. 154-156°C, $\alpha_D^{20} +$
 5 43'02, $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (epsilon 9.900), 275 nm (inflexión;
 epsilon 7.660), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3400 (NH), 1805 (aceti-
 din-2-ona), 1740 (CO₂CH₂CCl₃), 1685 y 1505 (CONH) y
 1035 cm⁻¹ (S → O), multipletes τ centrados en 1'00
 (2H), 1'31 (1H) y 1'77 (2H) (protones o-, p- y m-, res-
 10 pectivamente, de piridino), 1'49 (1H, d, J 9Hz; NH),
 2'70 (5H, s; C₆H₅), 4'00 (1H, dd, J 5 y 9Hz; C₇-H),
 4'29 (2H, s ancho -CH₂N), 4'78 y 5'00 (2H, AB-q, J
 13Hz; CH₂CCl₃), 4'90 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5'90 y 6'30
 (2H, AB-q, J 18Hz; C₂-H₂) y 6'30 y 6'45 (2H, AB-q, J
 15 11Hz; C₆H₅-CH₂). La electroforesis a pH 1'9 mostró una
 mancha aislada emigrando hacia el cátodo, R_f 2'6, que
 dió un color malva con reactivo de rociado de yodopla-
 tinato de potasio.

Se obtuvieron datos analíticos sobre una
 20 muestra preparada de modo similar procedente de un ex-
 porimento preliminar, p. de f. 153-154°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 264 nm
 (epsilon 9.950), 275 nm (inflexión; epsilon 7.780) (En-
 contrado: C, 41'5; H, 3'3; N, 6'2; S, 4'9; contenido
 total de halógeno, 3'8 equiv/mol de compuesto.

25 C₂₃H₂₁BrCl₃N₃O₅S (637'8) requiere C, 43'3; H, 3'3; N,

25 

5'6; S, 5'0%; contenido total de halógeno, 4'0 equiv/mol de compuesto).

(ii) Reducción de 1 beta-óxido de bromuro de N-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-3-ilmetil7piridinio 4-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo.

(a) Con tricloruro de fósforo.

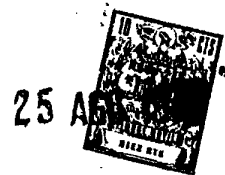
Se añadió tricloruro de fósforo (0'88 ml., 10 mmoles) a una disolución del éster de sulfóxido del título anterior (1'28 g., 2'0 mmoles) en cloruro de metileno seco (50 ml.). Después de agitar a unos 25°C durante 4 horas, la disolución turbia fué evaporada en vacío, y el residuo pegajoso amarillo fué triturado con acetona, dando un sólido cristalino blanco. Este se recogió utilizando acetona fría adicional, y fué secado, dando bromuro de N-7 beta-fenilacetamidocef-3-em-3-ilmetil7piridinio-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en forma de prismas blancos (525 mg., 42%), p. de f. 142-146°C, $\epsilon_{\text{max}}^{\text{D}}$ -3'5°, λ_{max} 261 nm (epsilon 10.510), ν_{max} 1790 (acetidin-2-ona), 1742 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 1692 y 1550 cm^{-1} (CONH), τ 0'83 (1H, d, J 9Hz; CONH), multipletes centrados en 0'90 (2H), 1'32 (1H), y 1'76 (2H) (protones o-, p- y m- de piridinio, respectivamente), 2'73 (5H, s; C_6H_5), 4'18 (1H, dd, J 5 y 9Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'25 (2H, s; CH_2N), 4'78 (1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 4'80 y 5'00 (2H, AB-q, J 12Hz; CH_2CCl_3), 6'39 (2H, s; CH_2S), y 6'45

(2H, s; $C_6H_5CH_2$). La electroforesis a pH 1'9 mostró una mancha aislada que emigraba hacia el cátodo, R_f 3'3, que dió un color malva con reactivo de rociado de yodoplatinato de potasio. El filtrado, por dilución con un volumen igual de éter, dió una cantidad adicional de éster menos puro (500 mg., 40%), en forma de un sólido de color amarillo pálido, p. de f. 128-130°C, $[\alpha]_D^{25} + 0^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 261 nm (epsilon 9.200).

La recristalización de una parte de la
10 primera cosecha a partir de acetona-agua (1:1) dió
prismas blancos, de p. de f. 156-159°C, n_D^{20} 1.52,
 $\lambda_{\text{máx}}$ 258.5 nm (epsilon 10.260).

(b) Con yoduro de potasio-cloruro de acetilo.

Se añadieron yoduro de potasio (3'0 g.) y a continuación cloruro de acetilo (destilado recientemente, 0'5 ml.) a una disolución del sulfóxido del título (638 mg., 1 mmol) en ácido acético glacial (25 ml.). Inmediatamente se liberó yodo. La mezcla de reacción fué agitada durante 5 minutos, y después se añadió disolución N de tiosulfato de sodio (5 ml.). La disolución de color amarillo pálido fué diluída con agua (100 ml.) y sometida a extracción con éter (2 x 50 ml.) y después con acetato de etilo (2 x 50 ml.). Los extractos en acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera saturada (50 ml.), se secaron y evaporaron



hasta formar una espuma de color ante (315 mg.), que
fué tratada con éter (unos 5 ml.), dando bromuro de
N-(7 beta-fenilacetamidocéf-3-em-3-ilmetil)piridinio
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo en forma de un
5 sólido blancuzco (240 mg., 39%), p. de f. 130-132°C,
 $\epsilon_{\text{D}}^{25} -3.02$, $\lambda_{\text{máx}} 258 \text{ nm}$ (epsilon 10.080), similar
al material descrito en a).

La evaporación de los extractos secos dió
un sólido amarillo pálido, que por tratamiento con
10 éter (unos 5 ml.) dió éster de sulfóxido inicial impu-
ro, en forma de un sólido amarillo pálido (140 mg.,
22%), p. de f. 121-124°C, $\lambda_{\text{máx}} 262 \text{ nm}$ (epsilon 10.640),
275 nm (inflexión; epsilon 9.200).

(iii) Hidronitrato de N-(7 beta-fenilacetamidocéf-3-
15 -em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato.

1.00 g. (1.61 mmoles) de bromuro de
N-(7 beta-fenilacetamidocéf-3-em-3-ilmetil)piridinio
4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo se disolvió en
ácido fórmico anhidro-cloruro de metileno (2:1, 24 ml.)
20 y la disolución se enfrió a 0-5°C con agitación. Se
añadió zinc en polvo (3.0 g., 28.5 equiv.gramo $\frac{1}{\text{recion-}}$
temente activado por lavado con ácido clorhídrico 2N
y después con ácido fórmico, 10 ml. de cada uno), y la
mezcla se agitó a 0-5°C durante 24 horas. La mezcla fué
25 filtrada, lavándose la almohadilla del filtro con ácido

25 169 1970

fórmico anhidro-cloruro de metileno (2:1, 6 ml.). El filtrado y los líquidos de lavado fueron concentrados en vacío, para extraer el cloruro de metileno, y la disolución residual se completó hasta 10 ml. con ácido fórmico. Se añadió agua (2'5 ml.) y la disolución se hizo pasar a través de una columna de cambio de iones que constaba de De-acidite FF (Cl^-) sobre De-acidite FF (OAc^-) (10 ml. de cada resina). La columna fué lavada con ácido fórmico-agua (4:1, 100 ml.). El eluido fué evaporado en vacío y el residuo disuelto en ácido acético glacial (20 ml.) y evaporado de nuevo. El acido residual fué disuelto en agua-ácido acético (4:1, 25 ml.) y sometido a extracción con éter (2 x 25 ml.). Cada uno de los extractos en éter fué extraído de nuevo con agua-ácido acético (4:1, 5 ml.). Las porciones acuosas combinadas fueron evaporadas hasta formar una espuma (690 mg.) que fué disuelta en agua (10 ml.)-ácido acético (1'6 ml.). La disolución fué filtrada y llevada de pH 4'8 a pH 0'9 con ácido nítrico concentrado, y después refrigerada. Por raspado de las paredes del recipiente se indujo la cristalización de un sólido blanco, que fué recogido, lavado con acetona (unos 3 ml.), y secado, dando el hidronitrato en forma de prismas blancos (219 mg., 28%), p. de f. 144-148°C (sin des-
conso alguno por mezcla con material auténtico; véase

23 AGO



más adelante), $\epsilon_{\text{D}} -11'2^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de fosfato 0'1M a pH 6'0) 259 nm (epsilon 13.050), $\nu_{\text{máx}}$ 3310 (NH), 1770 (acetidin-2-ona), 1690 (CO-OH), 1690 y 1540 (CONH), y 1380 cm^{-1} (NO_3^-), τ 0'82 (1H, d, J 9Hz; -CONH), multipletos centrados en 0'84 (2H), 1'21 (1H), y 1'72 (2H) (protones o-, p- y m-, respectivamente, de piridinio), 2'71 (5H, s; C_6H_5), 4'18 (1H, dd, J 5 y 9Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'38 (2H, s; CH_2N), 4'80 (1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), y aproximadamente 4'90 (envolvente ancha; $-\text{CO}_2\text{H}$ y H_2O).

El material anterior mostraba una mancha simple por electroforesis a pH 1'9, que emigraba hacia el cátodo, exactamente igual que una muestra del hidronitrato preparada añadiendo ácido nítrico concentrado a una disolución al 1% de piridina en agua que contenía 4-carboxilato de N-(7 beta-fenilacetamidocéf-3-en-3-ilmetil)piridinio (obtenido a partir de 7 beta-fenilacetamidocéfalosporinato de sodio, con cefalosporina C como material de partida), p. de f. 146-147'5°C, $\epsilon_{\text{D}} -12'0^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón de fosfato 0'1M a pH 6'0) 258 nm (epsilon 13.540).

Ejemplo D8

1 beta-óxido de bromuro de N-(7 beta-fenilacetamidocéf-3-en-3-ilmetil)-3-(hidroximetilcarbamoil)piridinio 4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Se disolvió 3-hidroximetilcarbamoilpiridina

25 160 1970

(106 mg., 0'7 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (2 ml.) y se añadió a una disolución agitada de 1 beta-
-óxido de 3-bromometil-7 beta-fenilacetamidocef-3-om-
-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (390 mg., 0'7
5 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (5 ml.). La diso-
lución fué agitada a 20-25°C durante 18 horas, y des-
pués fué diluída con agua (100 ml.) y lavada con éter
(25 ml.), y después con cloruro de metileno (50 ml.).
La porción acuosa fué evaporada en vacío, y la espuma
10 de color pardo residual fué tratada con acetona-éter
(1:1, 10 ml.) para dar el éster de sulfóxido, en forma
de un polvo higroscópico de color ante (331 mg. 76%),
p. de f. 172-175°C (con descomp.), $[\alpha]_D^{25} + 26'3^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$
269 nm (epsilon 12.600), $\nu_{\text{máx}}$ 1800 (acetidin-2-ona),
15 1740 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 1673 y 1530 (CONH) y 1042 cm^{-1}
(S $\rightarrow$ O), τ 0'26 (1H, t, J 6Hz; NHCH_2OH), 0'55 (1H,
s; piridinio $\text{C}_2\text{-H}$), multipletes centrados en 0'95, 1'02
y 1'65 (1H cada uno; piridinio $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$ y $\text{C}_5\text{-H}$, res-
pectivamente), 1'48 (1H, d, J 9Hz; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CONH-}$), 2'72
20 (5H, s; C_6H_5), 4'02 (1H, dd, J 5 y 9Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'22
(2H, S ancho; CH_2N), 4'78 y 4'99 (2H, AB-q, J 12Hz;
 CH_2CCl_3), 4'94 (1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5'22 (2H, d; J 6
Hz; NHCH_2OH), 5'89 (ramificación de bajo campo de un
AB-q parcialmente oscurecido; J 18Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$), aproxima-
25 damente 6'1-6'4 (máximo ancho; H_2O y OH), 6'28 y 6'48

25 AUG 1970

(AB-q, J 14Hz; $C_6H_5CH_2$). La electroforesis a pH 1'9
mostró una mancha simple que emigraba hacia el cátodo,
 R_f 2'0, que dió un color malva con reactivo de rociado
de yodoplatinato de potasio.

5 Ejemplo D9

(i) 1 beta-óxido de bromuro de N-(7 beta-formamidocef-
-3-em-3-ilmetil)-piridinio-4-carboxilato de 2,2,2-tri-
cloroctilo.

Se trató 1 beta-óxido de 3-bromometil-7
10 beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
octilo (1'17 g., 2'5 mmoles) con piridina seca (10
ml.), dando una disolución de color verde intenso, de
la que casi inmediatamente se depositó un sólido fino.
Después de agitarla durante 30 minutos a 25°C, la sus-
15 pensión fué diluída con cloruro de metileno (10 ml.)
y refrigerada (16°C bajo cero) durante toda la noche.
El sólido de color verde pálido fué recogido, y des-
pués puesto en suspensión inmediatamente en cloruro de
metileno seco (20 ml.) y agitado magnéticamente duran-
20 te un breve período de tiempo. La filtración dió el
éster de sulfóxido, en forma de un sólido de color ver-
de pálido (1'09 g., 80%), p. de f. 155-156°C, $\alpha_D^{20} +$
75°, $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (epsilon 9.640), 275 nm (inflexión;
epsilon 7.500), $\nu_{\text{máx}}$ 3400 (NH y H₂O), 1790 (acetidin-
25 -2-ona), 1734 (CO₂CH₂CCl₃), 1674 y 1492 (CONH), y 1030



cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$), multipletos tau contrados en 1'00 (2H),
 1'32 (1H) y 1'78 (2H) (protones o-, p- y m-, respecti-
 vamente, de piridinio), 1'52 (1H, d, J 9Hz; $-\text{CONH}$),
 1'83 (1H, s; CHO), 3'89 (1H, dd, J 5 y 9Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 4'27
 5 (2H, s; CH_2N), 4'80 y 4'99 (2H, AB-q, J 12Hz; CH_2CCl_3),
 4'86 (1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5'89 y 6'29 (2H, AB-q, J 18Hz;
 $\text{C}_2\text{-H}_2$). El óster de sulfóxido emigraba hacia el cátodo
 en forma de una mancha simple, R_f 2'9, por electroforo-
 sis a pH 1'9, y dió un color malva por rociado con yo-
 10 doplatinato de potasio.

(ii) Clorhidrato de 1 beta-óxido de bromuro/cloruro de
N-7 beta-aminocef-3-em-3-ilmetil7piridinio 4-car-
boxilato de 2,2,2-triclorooctilo.

Una disolución de 1 beta-óxido de bromu-
 15 ro de N-7 beta-formamidocéf-3-em-3-ilmetil7piridinio
 4-carboxilato de 2,2,2-triclorooctilo (547 mg., 1 mmol)
 en metanol seco fué enfriada a 0-5°C, con agitación
 magnética. Se añadió oxiclóruo de fósforo (0'35 ml.,
 3'82 mmoles) y la disolución fué agitada a 0-5°C du-
 20 rante 30 minutos, y después refrigerada durante toda
 la noche a -16°C. La dilución con éter (unos 40 ml.)
 hizo que precipitara un sólido de color ante extromada-
 mente higroscópico. Este se recogió empleando más éter,
 y estando aún humedecido con éter, fué transferido a
 25 una pistola de secado, y después fué secado (aprox. a

25 AGO 1961

25°C/1 mm.) dando el clorhidrato nominal buscado (457 mg.), p. de f. mayor de 210°C, $\epsilon_{\text{D}} + 33^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 261 nm ($E_1^{1\%}$ 153) y 175 nm (inflexión, $E_1^{1\%}$ 91), $\nu_{\text{máx}}$ aprox. 2600 ($-\text{NH}_3$), 1800 (acetidin-2-ona), 1738 ($-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), y 1020 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$), multipletes tau centrados en 0'92 (2H), 1'28 (1H) y 1'74 (2H) (protones o-, p- y m-, respectivamente, de piridinio) 4'07 y 4'26 (2H, AB-q, J 16Hz; $-\text{CH}_2\text{N}$), 4'48 y 4'67 (dos 2H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$ y $\text{C}_7\text{-H}$), 4'74 y 4'92 (2H, AB-q, J 12Hz; $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$), aprox. 4'00 a 5'5, envolvente ancha; $-\text{NH}_3$ y H_2O), 5'75 y 6'04 (2H, AB-q, J 18Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$). La electroforesis a pH 1'9 mostró una mancha única que emigraba hacia el cátodo, R_f 4'0, que daba color malva, y en presencia de cierta persistencia o cola, por rociado con yodoplatinato de potasio.

(iii) 1 beta-óxido de bromuro/cloruro de N-7 beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-3-ilmetil/piridinio 4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Una suspensión agitada de 1 beta-óxido de bromuro/cloruro de N-7 beta-aminocef-3-em-3-ilmetil/piridinio 4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (394 mg.) en cloruro de metileno seco (10 ml.) fué tratada con cloruro de 2-tienilacetilo (0'105 ml., 0'85 mmoles), y después con N,N-dimetilacetamida (10 ml.). La mezcla fué agitada a unos 24°C durante 30 minutos,

383011



obteniéndose una disolución completa pasados unos 10 minutos. La disolución oscura fué refrigerada durante 1 hora, después vertida en agua (25 ml.) y cloruro de metileno (15 ml.). La capa acuosa fué separada y lavada con cloruro de metileno adicional (25 ml.). Las porciones orgánicas combinadas fueron extraídas de nuevo con agua (10 ml.). Las porciones acuosas combinadas fueron saturadas con cloruro de sodio, y después sometidas a extracción sucesivamente con acetato de etilo (2 x 25 ml.), y después con cloruro de metileno (4 x 25 ml.). La evaporación de los extractos secos en acetato de etilo combinados dió una goma de color pardo (32 mg.), y de modo similar los extractos en cloruro de metileno dieron una goma de color pardo (105 mg.). El examen por electroforesis a pH 1'9 mostró que las gomas eran similares, con una mancha aislada, R_f 2'3, que emigraba hacia el cátodo con idéntica movilidad que el éster de sulfóxido piridinio anteriormente descrito. Las gomas fueron reunidas, y por tratamiento con acetona (10 ml.) solidificaron, dando el éster nominal buscado, en forma de un sólido de color pardo pálido (51 mg.), p. de f. 151-157°C (con descomp.), $\lambda_{\text{máx}}$ 235 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 189), 261 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 149) y 275 nm (inflexión; $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 121). El éster de sulfóxido mostraba idénticos espectros de IR y PMR que la muestra

AGL 197



descrita en el Ejemplo D11c.

Ejemplo D10

(i) 1 beta-óxido de bromuro de N-7 beta-formamidocef-
-3-em-3-ilmetil/ piridinio 4-carboxilato de terc-buti-
lo.

5 Se añadió piridina seca (3 ml.) a 1 beta-
-óxido de 3-bromometil-7 beta-formamidocef-3-em-4-car-
boxilato de terc-butilo (1'18 g., 3 mmoles), dando una
goma de color pardo que poco a poco se disolvió, y de
10 la disolución se precipitó un sólido de color pardo
pálido. Cuando se hubo disuelto toda la goma (unos 10
minutos), la suspensión resultante fué agitada durante
5 minutos más, y después refrigerada durante toda la
noche. Se recogió el sólido, se lavó con éter (unos
15 20 ml.), y después se secó para dar el éster de sulfó-
xido en forma de un polvo de color pardo pálido (1'24
g., 87'2%), p. de f. 160-162°C, $\alpha_D^{20} + 3'7^\circ$, (c 0'27),
 $\lambda_{\text{máx}}$ 263 nm (epsilon 10.910) y 275 nm (inflexión;
epsilon 7.750), $\nu_{\text{máx}}$ 3320 (NH), 1802 (acetidin-2-ona),
20 1718 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1688 y 1512 (CONH) y 1031 cm^{-1}
(S $\rightarrow$ O), multipletes tau centrados en 0'98 (2H), 1'30
(1H) y 1'70 (2H) (protones o-, p- y m- de piridinio,
respectivamente), 1'46 (1H, d, J 9Hz; CONH), 1'80 (1H,
s, -CHO), 3'90 (1H, dd, J 5 y 9Hz; C₇-H), 4'39 (2H, s;
25 CH₂N), 4'90 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 6'00 y 6'31 (2H, AB-q,

J 18Hz; $-\text{CH}_2\text{SO}$), 8'46 (9H, s; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$). La electroforesis a pH 1'9 mostró una mancha simple o aislada, R_f 2'8, que omigraba hacia el cátodo, y que daba color malva por rociado con yodoplatinato de potasio.

5 (ii) Clorhidrato de 1 beta-óxido de bromuro/cloruro de N-(7 beta-aminocéf-3-em-3-ilmetil)piridinio 4-carboxilato de terc-butilo.

A una suspensión agitada de 1 beta-óxido de bromuro de N-[7 beta-formamidocef-3-em-3-ilmetil]pi-
 10 ridinio 4-carboxilato de terc-butilo (472 mg., 1 mmol) en metanol seco-éter (1:1, 2'5 ml.) a 0-5°C, se le añadió oxiclорuro de fósforo (0'23 ml., 2'5 mmoles) gota a gota, a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla no se elevó por encima de 10°C. La disolución
 15 resultante fué agitada a unos 25°C durante 2 horas, tiempo durante el cual se depositó un aceite. Después se añadió éter (10 ml.) a la mezcla, lo que hizo que el aceite solidificase. El polvo higroscópico pardo fué recogido y lavado con más éter, y después secado, dando
 20 el clorhidrato nominal buscado (349 mg.), p. de f. mayor de 200°C, $[\alpha]_D^{25} -6^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 259 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 192), 275 nm (inflexión, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 117), $\nu_{\text{máx}}$ aprox. 2600 ($-\text{NH}_3$), 1800 (acetidin-2-ona), 1720 ($-\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), y 1030 cm^{-1} (S $\rightarrow$ O), multipletos tau centrados en 0'94 (2H), 1'30 (1H), y 1'73 (2H) (protones o-, p- y m-, respectivamente,
 25



de piridinio), 4'40 (singlete ancho; $-\text{CH}_2\overset{+}{\text{N}}$), 4'61 y 4'82 (dos 1H, d, J 5Hz; $\text{C}_6\text{-H}$ y $\text{C}_7\text{-H}$), approx. 4'0 a 5'5 (envolvente ancha; $-\text{NH}_3^+$ y H_2O), 5'98 (2H, s; $-\text{CH}_2\text{SO}$), y 8'49 (9H, s; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); había también resonancias centradas en 6'60 y 8'88 tau, atribuidas a la presencia de éter (0'5 equiv. mol). La electroforesis a pH 1'9 mostró una mancha que emigraba hacia el cátodo, R_f 4'3, que dió un color malva por rociado con yodoplatinato de potasio; por rociado se puso de manifiesto cierto estrechamiento de la mancha.

Ejemplo D11

Preparación de hidronitrato de N-7 beta-(2tienilacetamido)cof-3-en-3-ilmetil7piridinio-4-carboxilato.

En las partes de este Ejemplo, los productos finales y los subsiguientes materiales de partida se denominan como compuestos de 3-bromometilo y sales con aniones de bromuro. Por la presencia del anión cloruro en las reacciones, se obtienen productos que son materiales mixtos de bromuro/cloruro. Los pesos equivalentes y las propiedades físicas se calculan sobre la base del nombre que se da. El intercambio de halógeno puede estimarse por análisis químico o por absorción de UV. El cambio de bromo por cloro en la posición de 3-metileno va acompañado de un desplazamiento batocrómico de aproximadamente 8 nm en la $\lambda_{\text{máx}}$ (eta-

25



no1).

(a) 1 beta-óxido de 7 beta-amino-3-bromometilcef-3-em-
-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Una mezcla, enfriada con hielo, de tetra-
5 hidrofurano (20 ml.) y ácido clorhídrico concentrado
(5 ml.) se añadió, con agitación magnética, a 1 beta-
-óxido de 3-bromometil-7 beta-formamidocéf-3-em-4-car-
boxilato de 2,2,2-tricloroetilo (2'43 g., 5'2 mmols).
La mezcla fué agitada durante 30 minutos para asegurar
10 una disolución completa, después fué refrigerada (unos
-16°C) durante 7 días, tiempo durante el cual se depo-
sitaron algo de sólido blanco y un gel de color amari-
llo pálido. La mezcla fué distribuida entre acetato de
etilo (75 ml.) y agua (150 ml.), y las fases se separa-
15 ron. La capa de acetato de etilo fué sometida a extrac-
ción con ácido clorhídrico 2N (3 x 30 ml.). Las porcio-
nes acuosas combinadas fueron lavadas con acetato de
etilo (2 x 30 ml.), después mezcladas con acetato de
etilo (250 ml.), y llevadas hasta pH 7'0 con bicarbona-
20 to de sodio sólido. Las capas se separaron, y la fase
acuosa fué sometida a extracción con acetato de etilo
adicional (3 x 50 ml.). Las porciones orgánicas combina-
das fueron lavadas con agua (2 x 50 ml.), secadas y eva-
poradas. El residuo fué tratado con éter (unos 50 ml.)
25 y evaporado de nuevo, dejando el amino-éster (1'15 g.,

6-8-70

- 164 -

383011



50'3%) en forma de un sólido de color amarillo pálido,
de p. de f. mayor de 250°C; $\epsilon_{\text{max}}^{\text{D}} + 20^\circ$, λ_{max} (MeOH)
277'5 nm (epsilon 8.680), ν_{max} (CHBr₃) 3410 y 3330
(NH₂), 1790 (acetidin-2-ona), 1745 (CO₂CH₂CCl₃), y 1045
5 cm⁻¹ (S → O); τ 4'81 y 4'98 (2H, AB-q, J 12Hz; CH₂CCl₃),
4'99 y 5'08 (2H, d, J 5Hz; C₆-H y C₇-H), 5'33 y 5'47
(2H, AB-q, J 13Hz; -CH₂Br), 5'97 y 6'24 (2H, AB-q, J
18Hz; -CH₂Br). La TLC (CH₂Cl₂-Me₂CO (1:1)) reveló sólo
una mancha, R_F 0'48, y el material fué utilizado direc-
tamente para la fase siguiente.

La TLC del extracto en acetato de etilo
a pH aprox. 0 reveló la presencia de material N-formi-
lado inalterado, y también una cantidad adicional de la
anina del título. Una posterior extracción con ácido
15 clorhídrico 2N (3 x 50 ml.), seguida de basificación y
extracción esencialmente como se ha descrito anterior-
mente, dió una cantidad adicional de éster de amina
menos puro (315 mg., 13'7%), en forma de sólido amari-
llo, λ_{max} (MeOH) 275 nm (epsilon 6.830).

20 (b) 1 beta-óxido de 3-bromometil-7beta-(2-tionilaceta-
mido)-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroeti-
lo.

Una solución de 1beta-óxido de 7beta-ami-
no-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-
25 roctilo (1'36 g., 3'08 mmoles) en cloruro de metileno

25 AGO 1970



soco (25 mL.) fué tratada con una solución de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0'67 g., 3'23 mmoles) en cloruro de metileno (13 mL., con 12 mL. de lavados), seguida por ácido 2-tienilacético (0'46 g., 3'23 mmoles) en cloruro de metileno (7 mL. + 7 mL. de lavados). La mezcla se hace rápidamente nebulosa, y se precipitó un sólido blanco. Tras agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla fué refrigerada durante 30 minutos, y el sólido blanco (probablemente N,N'-diciclohexilurea) fué recogido por filtración (0'57 g., 78%). El filtrado fué evaporado bajo vacío, el residuo fué disuelto en acetato de etilo (125 mL.) y fué lavado sucesivamente con hidrógenocarbonato sódico acuoso al 3%, ácido clorhídrico 2N, hidrógenocarbonato sódico acuoso al 3%, y salmuera saturada (50 mL. de cada uno). La solución seca fué evaporada, tratada con éter (aprox. 50 mL.) y evaporada de nuevo, proporcionando el éster sulfóxido en forma de sólido amarillo (1'74 g., aprox. 100%), p. de f. 159-160°C, $[M]_D^{25} +57^{\circ}$ (c 0'26), $\lambda_{\text{máx}}$ 233'5 nm (epsilon 11.100) y 275'5 nm (epsilon 7.510), $\nu_{\text{máx}}$ 3300 (NH), 1780 (acetidin-3-ona), 1738 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 1658 y 1531 (CONH) y 1032 (S $\rightarrow$ O), τ 1'58 (1H, d, J Hz; -NH), 2'65 (1H, t, J 3'5Hz; =CH-S), 3'06 (2H, d, J 3'5Hz; =CH-CH=), 4'10 (1H, dd, J 5 y 9Hz; C₇-H), 4'79 y 4'95 (2H, AB-q, J 12Hz; CH_2CCl_3), 4'98 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5'38 y 5'42



(2H, AB-q, J 11Hz; CH_2Br), 5'98 y 6'26 (2H, AB-q, J 18Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$), y 6'05 y 6'25 (2H, AB-q, J 16Hz; $-\text{CH}_2\text{CONH}$).

La cromatografía en capa delgada ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{Me}_2\text{CO}$ (4:1))
mostró una mancha principal (R_F 0'64), junto con trazas
de impurezas a R_F 0'00 y R_F 0'90. El material fué lle-
vado a la siguiente etapa sin más purificación.

(c) 1beta-óxido de bromuro de N-7beta-(2-tienilaceta-
nido)cef-3-em-3-ilmetil/7piridinio 4-carboxilato de
2,2,2-triclorooctilo.

10

Una solución de 1beta-óxido de 3-bromo-
metil-7beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-4-carboxilato
de 2,2,2-triclorooctilo (1'50 g., 2'66 mmoles) en piri-
dina seca (destilada de gránulos de hidróxido potásico)
(11'5 ml.) fué agitada a temperatura ambiente durante
3'75 horas. Tras aproximadamente 2'75 horas precipitó
de la solución un sólido. La mezcla fué refrigerada
(aprox. 6°C) durante 30 minutos, y el sólido fué reco-
gido con ayuda de éter. El sólido fué suspendido en
éter (100 ml.) y agitado durante 45 minutos, y luego
fué filtrado y secado, dando el éster sulfóxido, en
forma de sólido higroscópico marrón claro (1'12 g.,
66%), p. de f. 156-160°C, $[\alpha]_D^{20} +33'5^\circ$ (c 0'20), $\lambda_{\text{máx}}$
236 nm (epsilon 11.990), 262 nm (epsilon 10.420) y 274
nm (inflexión; epsilon 8.160), $\nu_{\text{máx}}$ 3350 (NH), 1790
(acetidin-2-ona), 1730 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), 1660 y 1510 (CONH)

15

20

25



y 1035 cm^{-1} ($\text{S} \rightarrow \text{O}$), τ multipletos centrados en 0'91 (2H), 1'26 (1H) y 1'71 (2H) (piridinio; protones α -, β - y ϵ -, respectivamente), 1'42 (1H, d, J 9Hz; NH), 2'57 (1H, t, J 3'5Hz; $=\text{CH}-\text{S}$), 3'00 (2H, d, J 3'5 Hz; $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 3'94 (1H, dd, J 5 y 9Hz; C_7-H), 4'19 (2H, anchas; CH_2N), 4'72 y 4'92 (2H, AB-q, J 12Hz; CH_2CCl_3), 4'80 (1H, d, J 5Hz; C_6-H), 5'84 y 6'21 (2H, AB-q, J 18Hz; C_2-H_2), 6'04 y 6'23 (2H, AB-q, J 6Hz; CH_2CONH). (Encontrado: C, 40'1; H, 3'3; N, 6'5; S, 10'5; contenido total de halógeno, 4'2 equiv/mol de compuesto. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrCl}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ (643'8) requiere: C, 39'2; H, 3'0; N, 6'5; S, 10'0%; contenido total de halógeno, 4'0 equiv/mol de compuesto). El éster sulfóxido migró hacia el cátodo en forma de mancha única, R_f 2'3, por electroforesis a pH 1'9, y dió color malva por pulverización con yodoplatinato potásico.

(d) Hidronitrato de 4-carboxilato de N- β -(2-tienil-acetamido)cef-3-om-3-ilmetil/piridinio.

Se suspendió 1beta-óxido de bromuro de N- β -(2-tienilacetamido)cef-3-om-3-ilmetil/piridinio 4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3'85 g., 5'95 mmoles) en cloruro de metileno seco (76 ml.), se añadió N,N-dimetilformamida seca (2 ml.), y la solución resultante fué tratada con tricloruro de fósforo (5 equiv.). La solución fué agitada a temperatura ambiente durante 1'5 horas, durante el cual tiempo precipitó un sólido.



Tras refrigeración durante 30 minutos, el sólido fué recogido, lavado bien con cloruro de metileno seco, y secado, dando bromuro de N- β -(2-tienilacetamido)-cof-3-en-3-ilmetilpiridinio 4-carboxilato de 2,2,2-tri-
5 cloroctilo, en forma de polvo blanco higroscópico (2'42 g., 65%), p. de f. 147-151°C, ϵ_D -16° (c 0'25), $\lambda_{\text{máx}}$ 238 nm (epsilon 11.100) y 260 nm (10.670).

Se añadieron sucesivamente cloruro de zinc (20 mg.), polvo de zinc (2'0 g.) y una solución de
10 una porción del éster anterior (2'0 g. 3'19 mmoles), disuelto en ácido fórmico anhidro (40 ml.) a ácido fórmico anhidro (40 ml.) agitado a 0-5°C. Se retiró el baño de enfriamiento, y la mezcla fué agitada a 22°C durante 2 horas, y luego fué filtrada. El filtrado y los
15 lavados de la masa filtrante, combinados, (ácido fórmico, aprox. 5 ml.) fueron evaporados bajo vacío, y el aceite residual fué disuelto en ácido fórmico-agua (4:1, 10 ml.). Esta solución fué pasada por una columna de intercambio de iones consistente en Do-acidito FF
20 (Cl⁻) sobre Do-acidite FF (OAc⁻) (20 ml de cada resina). La columna fué lavada con ácido fórmico-agua (4:1, 80 ml.). Los primeros 50 ml. de eluido mostraron actividad óptica, y fueron evaporados bajo vacío. El residuo fué disuelto en agua (40 ml.) y ácido acético glacial (3 ml.),
25 y lavado con éter (2 x 40 ml.). Los lavados etéreos con-



binados fueron sometidos de nuevo a extracción con agua (40 ml.). Las porciones acuosas combinadas fueron filtradas, desgasificadas por breve evaporación rotativa, y luego liofilizadas, proporcionando un sólido granular marrón claro (1'145 g.). Una porción de este material (500 mg.) fué disuelta en agua (2'5 ml.) y se añadió gota a gota ácido nítrico concentrado, hasta que tuvo lugar la cristalización. La mezcla fué refrigerada brevemente, y luego filtrada, dando el hidronitrato en forma de prismas blancuzcos (360 mg., 54%), p. de f. 135-136°C, $[\alpha]_D^{25} -6^\circ$ (Me₂CO-H₂O (1:1)), $\lambda_{\text{máx}}$ (H₂O) 238 nm ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 287) y 255 (inflexión; $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 250; R^o 1'15. (R^o = relación de valores de $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ a 238 nm y 255 nm).

El material anterior mostró por electroforesis una sola mancha, que migró hacia el cátodo, exactamente igual que una muestra de hidronitrato preparada añadiendo ácido nítrico concentrado a una solución en ácido acético acuoso (4:1) de 4-carboxilato de N-[7beta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-3-ilmetil]-piridinio (cefaloridina) obtenido por una vía usando cefalosporina C como material de partida), p. de f. 145-146°C, $[\alpha]_D^{25} -20'7^\circ$ (Me₂CO-H₂O (1:1)), $\lambda_{\text{máx}}$ (H₂O) 235 nm (epsilon 14.640), 255 nm (inflexión; epsilon 13.300).

- Ejemplo D12

25 Preparación de hidronitrato de 4-carboxilato de N-[7be-



ta-(2-tienilacetamido)cef-3-em-3-ilmetil/piridinio.

(a) Clorhidrato de 1beta-óxido de 7beta-amino-3-bromo-
metilcef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo.

A una suspensión de 1beta-óxido de 3-bro-
5 monetil-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-
-butilo (982 mg., 2'5 mmoles) en metanol-éter secos
(1:1, 20 ml.), agitada a 0-5°C, se añadió oxiclورو
de fósforo (0'575 ml. 6'3 mmoles) a tal velocidad que
la temperatura de la mezcla no se elevó por encima de
10°C. La adición tuvo lugar durante aproximadamente
10 minutos, y durante este tiempo se disolvió el mate-
rial de partida y casi inmediatamente se depositó un
nuevo sólido cristalino. La mezcla fué agitada durante
30 minutos, y luego refrigerada durante 30 minutos, y
15 se recogió el sólido cristalino blanco, usando éter,
dando el clorhidrato (880 mg., 87'7%), p. de f. >200°C,
 $[\alpha]_D^{+23}$, λ_{nax} (MeOH) 276'5 nm (epsilon 8.680), ν_{nax}
aprox. 2550 (-NH₃), 1796 (acetidin-2-ona), 1712
(CO₂CH₂CCl₃) y 1005 cm⁻¹ (S → O), τ 4'62 (1H, d, J
20 5Hz; C₇-H), 4'85 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 5'36 y 5'01 (2H,
AB-q, J 12Hz; -CH₂Br), 5'99 (2H, s; C₂H₂), aprox. 4'0-
6'0 (protuberancia ancha; -NH₃ y H₂O) y 8'45 (9H, s;
-C(CH₃)₃). La cromatografía en capa delgada (CH₂Cl;
Me₂CO (1:1)) mostró una sola mancha, R_F 0'25.
25 (b) Hidrohidrato de 4-carboxilato de N-7beta-(2-tienil-

25 AGO 1970

acetamido)cef-3-em-3-ilmetil/piridinio.

Una suspensión agitada de clorhidrato de 1beta-óxido de 7beta-amino-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato de tere-butilo (1'325 g., 3'3 mmoles) en cloruro de metileno seco (33 ml.) fué enfriada a 0-5°C y tratada con una solución de cloruro de 2-tienilacetilo (0'58 g., 3'6 mmoles) en cloruro de metileno (5 ml., con 5 ml. de lavados). Se añadió gota a gota N,N-dietilacetamida (40 ml.) durante 30 minutos, y la solución resultante fué agitada durante otros 15 minutos, y luego vertida en agua (100 ml.), y las capas fueron separadas. La capa orgánica fué lavada sucesivamente con agua (100 ml.), hidrógenocarbonato sódico acuoso al 3%, y salmuera saturada (50 ml. de cada uno), y luego fué socada por filtración a través de sulfato de magnesio y fué evaporada hasta obtener un gel marrón (1'57 g.), $\lambda_{\text{máx}}$ 235 nm ($E_1^{1\%}$ cm 219), 273'5 nm ($E_1^{1\%}$ cm 190).

El gel anterior fué disuelto en piridina seca (10 ml.) y agitado durante 3 horas. Se añadió éter (60 ml.) para precipitar un sólido marrón, que tras refrigeración durante 1 hora fué recogido usando éter (1'59 g.) p. de f. aprox. 157°C (descomp.), α_D^{20} +9'9°, $\lambda_{\text{máx}}$ 238 nm ($E_1^{1\%}$ cm 199), 262 nm ($E_1^{1\%}$ cm 203) y 275 nm (inflexión; $E_1^{1\%}$ cm 132), $\nu_{\text{máx}}$ 1792 (acetidin-2-ona), 1710 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1675 y 1510 (CONH) y 1030 cm^{-1}



(S $\rightarrow$ O), τ multipletes centrados en 0'99 (2H), 1'32 (1H) y 1'78 (2H) (piridinio; protones o-, p- y m-, respectivamente), 1'57 (1H, d, J 9Hz; -NH), 2'63 (1H, t, J 3'5Hz; -CH-S), 3'05 (2H, d, J 3'5Hz; -CH-CH=), 4'04 (1H, dd, J 5 y 9Hz; C₇-H), 4'42 (2H, s; -CH₂N), 4'91 (1H, d, J 5Hz; C₆-H), 6'02 y 6'29 (2H, AB-q, J 18Hz; -CH₂SO), 6'07 y 6'23 (2H, AB-q, J 16Hz; -CH₂CONH) y 8'48 (9H, s -C(CH₃)₃). La electroforesis mostró una sola mancha, R_f 2'7, que migraba hacia el cátodo y que
10 dió color malva con el reactivo de pulverización yodoplatinato potásico.

El anterior éster sulfóxido (1'45 g.)
fué disuelto en cloruro de metileno (25 ml.) y se añadió tricloruro de fósforo (0'89 ml., 10'2 mmoles).
15 La mezcla fué agitada durante 2 horas, y luego refrigerada durante 1 hora antes de evaporar hasta sequedad bajo vacío. El residuo fué tratado con acetona (15 ml.) y agua (1 ml.), y tras breve refrigeración el sólido cristalino amarillo claro fué recogido (274
20 mg.), de punto de fusión 142-144°C, $\epsilon_{\text{D}}^{1\%}$ -1°, $\lambda_{\text{máx}}$ 240 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 202) y 259 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 194), $\nu_{\text{máx}}$ 3200 (NH), 1785 (acetidin-2-ona), 1725 (CO₂C(CH₃)₃), 1690 y 1540 cm⁻¹ (CONH), τ 0'86 (1H, d, J 9 Hz; -NH), multipletes centrados en 0'95 (2H), 1'32 (1H) y 1'76 (2H)

25

6-8-70

- 173 -

383011



(piridinio; protones o-, p- y m-, respectivamente),
2'64 (1H, m; -CH-S), 3'08 (2H, m; -CH-CH=), 4'20
(1H, dd, J 5 y 9 Hz; C₇-H), 4'42 (singlete ancho on
la parte superior de la envolvente; -CH₂N y H₂O),
5 4'81 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H), 6'23 (2H, s, -CH₂CONH),
6'37 y 6'55 (2H, AB-q, J 18 Hz; -CH₂S), 8'08 (9H,
s -C(CH₃)₃). La electroforesis mostró una mancha,
R_f 2'5, que migraba hacia el cátodo y que se hizo
malva por pulverización con el reactivo yodopla-
10 tinato potásico. El filtrado fué evaporado hasta
sequedad, y el residuo fué tratado con éter (150
ml.), dando un polvo amarillo (928 mg.), de punto
de fusión 95°C, $\epsilon_{\text{D}} -10^2$, $\lambda_{\text{máx}}$ 240 nm (E₁^{1%}_{1 cm}
188) y 257 nm (E₁^{1%}_{1 cm} 173). La electroforesis mos-
15 tró una mancha principal, R_f 2'5, y una mancha
pequeña, R_f 0'0, que migraban ambas hacia el cátodo
y dieron un color malva por pulverización con yodo-
platino potásico.

Una porción del material de segunda
20 recolección antes obtenido (500 mg.) fué disuelta
en ácido trifluoroacético helado (5 ml.), y la so-
lución resultante fué agitada durante 2 horas a
0-5°C, y luego evaporada bajo vacío. El residuo fué
tratado con ácido acético (aproxinadamente 5 ml.) y

25

6-8-70

- 174 -

383011



evaporado de nuevo. El residuo, aceite amarillo,
 fué suspendido en agua y se ajustó el pH a 4'0
 con solución concentrada de amoníaco. La solución
 resultante fué llevada a través de una columna in-
 5 torcambiadora de iones con De-acidite FF (OAc⁻)
 (5 ml.), siendo lavada la columna con agua (50
 ml.). Los primeros 40 ml. de eluido mostraron ac-
 tividad óptica, y tras desgasificar por breve
 evaporación rotativa fueron liofilizados, dando
 10 un sólido gomoso. Este fué disuelto en agua (4
 ml.), y se llevó el pH de la solución desde pH
 4'5 a pH 1'4, con ácido nítrico concentrado. In-
 mediatamente se depositó un sólido beige, que,
 tras refrigeración (1 hora) fué recogido y la-
 15 vado con agua (1 ml.), dando el nitrohidrato
 (101 mg., 17'4%), de punto de fusión 140-142°C,
 $[\alpha]_D^{25} -9^\circ$, (c 1'00; Me₂CO-H₂O (1:1)), $\lambda_{\text{máx}}$
 (H₂O) 238 nm ($E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 294) y 255 nm (inflexión;
 $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ 271); R⁰ 1'085; el material, por electro-
 20 forosis, fué idéntico al hidronitrato descrito
 en el ejemplo D11 (d).

25
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100

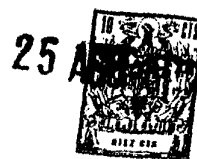
Ejemplo D13

Preparación de lbeta-óxido de bromuro de N- γ beta-(2-tienilacetamido(cef-3-em-3-ilmetil)piridinio 4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Se añadió cloruro de 2-tienilacetilo (1,51 g, 9,405 mmoles), disuelto en cloruro de metileno (20 ml), a una suspensión agitada de clorhidrato del lbeta-óxido de γ beta-amino-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (4,08 g, 8,55 mmoles) en cloruro de metileno (80 ml) a 0-5°C. Se añadió gota a gota N,N-dimetilacetamida (10 ml) hasta que se obtuvo la total disolución (durante esta adición se elevó la temperatura hasta aprox. 10°C). Tras agitar durante otros 20 min a 0-5°C, la solución oscura fue vertida en agua helada (200 ml), y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue sometida a extracción con cloruro de metileno adicional (20 ml). Durante estas extracciones se separó en las interfases una pequeña cantidad de un sólido blanco insoluble, que resultó ser, por cromatografía en capa delgada (CH₂Cl₂-Me₂CO (1:1)), principalmente el éster de partida (R_F 0,37), junto con dos componentes secundarios (R_F 0,81 y 0,89). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con hidrógeno carbonato sódico acuoso al 3% (100 ml) y agua (200

6-8-70

383011



ml), y luego fueron secados (MgSO_4) y evaporados bajo vacío. El gel residual fue tratado con éter (50 ml), que le hizo solidificar parcialmente). El éter fue decantado, dejando un sólido amarillo pálido (4,55 g),
5 $\lambda_{\text{máx}}$ 233 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 188) y 278 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 139). Este fue disuelto en piridina seca (30 ml) con agitación magnética, y casi inmediatamente precipitó un sólido verde fino. Tras agitar durante 30 min a aprox. 23°C, la suspensión fue diluída con éter (100 ml) y agitada
10 durante 1 hora adicional, y luego fue filtrada, dando el éster sulfóxido, en forma de sólido higroscópico verde claro (3,85 g, 59,5%), p.f. 150-151°C, $\lambda_{\text{máx}}$ 237,5 nm (epsilon 11.590), 262 nm (epsilon 10.430) y 275 nm (inflexión; epsilon 7.600); y con movilidad
15 por electroforesis idéntica a la de una muestra del éster sulfóxido descrito en el ejemplo D11(c).

Ejemplo D14

Preparación de lbeta-óxido de 4-carboxilato de N-7beta-formamidocef-3-em-3-ilmetil7piridinio

- 20 (a) A partir del producto del ejemplo B4
(b) A partir del ácido libre del producto del ejemplo B4
(c) A partir de lbeta-óxido del ácido 7beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico
25 (a) Una solución de lbeta-óxido de 3-bromometil-7beta

25468

-formamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (393 mg, 1 mmol) en piridina seca (5 ml) fue mantenida a aproxim. 20°C durante 30 min, momento en que se separó un sólido blanco. Se añadió agua (20 ml), y los disolventes fueron eliminados bajo vacío, eliminándose las últimas trazas de agua por adición de espíritu metilado industrial y re-evaporación. El lbeta-óxido de bromuro de N-[7beta-formamidocef-3-em-3-ilmetil7pi-ridinio 4-carboxilato de terc-butilo crudo residual, obtenido en forma de sólido naranja, fue disuelto en ácido trifluoroacético (5 ml) y dejado a aprox. 20°C durante 30 min. La evaporación dio un aceite que aún contenía éster de betaina sin modificar, por electroforesis a pH 1,9. El aceite fue tratado de nuevo con ácido trifluoroacético (5 ml) durante otros 15 min, y re-evaporado. El aceite residual fue disuelto en agua (20 ml), y la solución fue lavada con éter (25 ml) y llevada por una columna (5 x 1 cm) de resina intercambiadora de iones Deacidite FF (forma OAc⁻), eluyendo con agua. El eluido con rotación óptica positiva fue liofilizado, dando el lbeta-óxido de betaina del título (288 mg, 86% para el anhidro), $\lambda_{\text{máx}}$ (pH 6, fosfato 0,1M) 257 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 331), $\nu_{\text{máx}}$ 1776 (azetidin-2-ona), 1672 (CONH), 1610 (CO₂⁻) y 1020 cm⁻¹ (S → O), τ 0,68 (2H,d, J 5,5 Hz; $\overset{+}{N}=\text{CH}-$), 1,41 (1H,m; $\overset{+}{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 1,69

6.8.70

383011



- (1H,d, J 9 Hz; NH), 1,81 (2H,m; $\overset{+}{N}$ =CH-CH), 1,84 (1H, s; CHO), 4,18 (1H,dd, J 9 4,5 Hz; C₇-H), 4,27, 4,75 (2H, AB-q, J 14 Hz; C₃-CH₂ $\overset{+}{N}$), 5,12 (1H,d, J 4,5 Hz; C₆-H; C₆-H), 6,47 (anchas; C₂-H₂ y H₂O), 8,08 (1H,s; CH₃CO₂H aprox. 0,3M).
- 5 (b) Acido 3-bromometil-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxílico.
- (1) lbeta-óxido del ácido 3-bromometil-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxílico
- 10 Una solución de lbeta-óxido de 3-bromometil-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (393 mg, 1 mmol) en ácido trifluoroacético (2 ml) fue mantenida a aprox. 20°C durante 10 min, y evaporada. El residuo sólido naranja pálido fue triturado con éter
- 15 y sometido de nuevo a extracción, dando el lbeta-óxido de ácido del título (330 mg, 98%), p f. > 200°C, $[\alpha]_D^{25} + 52^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ (disuelto en unas pocas gotas de dimetilformamida y diluido con metanol) 266,5 nm (epsilon 6.050), $\nu_{\text{máx}}$ 3290 (NH), aprox. 2600 y 1718 (CO₂H), 1783 (azetidin-2-ona), 1650 y 1530 (CONH) y 992 cm⁻¹
- 20 (S $\rightarrow$ O), τ 1,66 (1H,d, J 9,5 Hz; NH), 1,88 (1H,s; CHO), 4,06 (1H,dd, J 9,5, 5 Hz; C₇-H), 5,04 (1H,d, J 5 Hz; C₆-H), 5,29, 5,58 (2H, AB-q, J 10 Hz; C₃-CH₂Br), 6,06, 6,29 (2H, AB-q, J 18 Hz; C₂-H₂) (Encontrado: Br, 22,8.
- 25 C₉H₉BrN₂O₅S (337,2) requiere Br, 23,7%).



- (ii) Se suspendió en piridina seca 1beta-óxido del ácido 3-bromometil-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxílico; el sólido se disolvió por reposo durante la noche. Una parte alícuota de esta solución fue examinada por electroforesis a pH 1,9: mostró una mancha principal que migraba hacia el cátodo, con la misma movilidad que el material antes preparado en (a), y que daba el mismo color azul-malva oscuro por pulverización con el reactivo yodoplatinato.
- 5
- 10 (c) Una suspensión de 1beta-óxido del ácido 7beta-formamido-3-metilcef-3-em-4-carboxílico (1,29 g, 5 mmoles) en 1,2-dicloroetano seco (40 ml) fue calentada a reflujo con hexametildisilazano (1,55 ml), aprox. 8 mmoles), dando una solución de color naranja claro, transparente. La solución fue evaporada hasta obtener un sólido gelatinoso que fue secado a 1 mm durante la noche, y disuelto de nuevo en 1,2-dicloroetano seco (200 ml). Se hizo pasar nitrógeno seco por la solución, durante 15 min, y se añadió N-bromosuccinimida
- 15
- 20 (1,335 g, 7,5 mmoles). La solución fue enfriada a 0°C e irradiada durante 3,5 horas, con un arco de mercurio de media presión, Hanovia, de 125 W, con filtro de Pyrex, manteniéndose la temperatura a 0°C. Se añadió piridina (20 ml), la mezcla fue agitada durante
- 25
- 30 min, y se añadió agua (100 ml). La fase acuosa fue

6-8-70

-180-

383011



lavada con acetato de etilo (100 ml), concentrada hasta aprox. 20 ml, y pasada por una columna (2 cm de diámetro interior) de alúmina ácida (5 cm) y resina intercambiadora de iones Deacidite FF (forma (OAc⁻; 5 cm), eluyendo con agua. El eluido, con rotación óptica positiva, fue liofilizado, y el sólido residual fue agitado con acetona (50 ml), dando el lbeta-óxido de betaina del título (1,08 g, 49%),
5 $\lambda_{\text{máx}}$ (pH 6, fosfato 0,1M) 258,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 320),
10 ϵ 7,41 (aprox. 2H,s; succinimida aprox. 0,5M), que por lo demás se parece al anterior producto de (a). (Encontrado: C, 43,7, 43,7; H, 3,9, 3,85; N, 11,4, 11,6; S, 7,7. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O} \cdot \text{C}_4\text{H}_5\text{NO}_2$ 0,5M (438,8) requiere C, 43,8; H, 4,9; N, 11,2; S, 7,3%).

15 El producto de este ejemplo puede ser desformilado por el método siguiente:

Clorhidrato de lbeta-óxido del ácido cloruro de N-
[7beta-aminocef-3-em-3-ilmetil]piridinio 4-carboxí-
lico.

20 Una suspensión de lbeta-óxido de 4-carboxilato de N-(7beta-formamidocef-3-em-3-ilmetil)-piridinio (336 mg) en metanol-éter (1:1, 10 ml) fue enfriada en un baño de hielo, y se añadió gota a gota, con agitación, oxiclорuro de fósforo (0,23 ml, 2,5 mmoles).
25 La solución resultante fue agitada a de 0 a 50°C duran-



te 1 hora, y se añadió éter (10 ml) para precipitar el compuesto del título, en forma de sólido higroscópico amarillo pálido (220 mg), $\lambda_{\text{máx}}$ (pH 6, fosfato 0,1M) 258,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 287). (Encontrado: Cl, 16,4.

5 $C_{13}H_{15}Cl_2N_3O_4S$ (380,3) requiere Cl, 18,65%). Una mancha principal que migraba hacia el cátodo por electroforesis a pH 2,2, que dio un color azul que se revelaba lentamente, por pulverización con el reactivo yodoplatinato.

10

REACCIONES QUE IMPLICAN NUCLEOFILOS DE AZUFRE

Ejemplo D15

15 (i) 1beta-óxido de 3-metiltiometil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Se hizo burbujear metanociol en una solución de 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (0,559 g, 1 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1 mmol),
20 en N,N-dimetilformamida (20 ml), durante 2 min. La solución fue abandonada a 20°C durante 30 min, momento en que la dilución de una parte alícuota con etanol dio una solución con $\lambda_{\text{máx}}$ 274 nm. Se hizo pasar nitrógeno durante 45 min a través de la solución en di-
25 metilformamida, que luego fue diluida con agua y cloruro.

6-8-70

383011



ro de metileno (25 ml de cada uno). La fase acuosa fue separada y sometida a extracción con cloruro de metileno (25 ml). Las capas de cloruro de metileno fueron combinadas y lavadas con agua (3 x 25 ml), ácido clorhídrico 2N (25 ml) y agua (25 ml), y fueron secadas y evaporadas, dando un aceite amarillo (0,64 g). Este aceite fue disuelto en acetona (10 ml), y la solución fue diluida con petróleo ligero (p.eb. 40 a 60°C, 20 ml), dando un sólido gelatinoso de color naranja pálido que fue separado por filtración, lavado con acetona-petróleo ligero (1:2) y secado (0,403 g, 77%), $\lambda_{\text{máx}}$ 273,5 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 155). Parte (0,23 g) de este sólido fue cristalizado con etanol, dando el beta-óxido del éster (0,13 g), p.f. 141 a 143°C, $[\alpha]_D^{25} + 73^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 274 nm (epsilon 7.900), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3384 (NH), 1790 (azetidin-2-ona), 1736 (CO₂R), 1680 y 1500 (CONH) y 1042 cm⁻¹ (S → O), τ 1,63 (1H, d, J 9 Hz; NH), 2,71 (5H, s; C₆H₅), 4,19 (1H, dd, J 9 y 5 Hz; C₇-H), 4,80 y 5,00 (2H, AB-q; CH₂CCl₃), 5,00 (1H, d; J 5 Hz; C₆-H), 5,91 y 6,30 (2H, AB-q, J 18 Hz; C₂-H₂), 6,28 y 6,49 (2H, AB-q, J 14 Hz; C₃-CH₂S), 6,36 (2H, s; fenil-CH₂), 8,00 (3H, s, SCH₃) (Encontrado: C, 42,7; H, 3,6; Cl, 19,7; N, 5,4; S, 12,0. C₁₉H₁₉Cl₃N₂O₅S₂ (525,9) requiere C, 43,4; H, 3,6; Cl, 20,2; N, 5,3; S, 12,2%).

6-8-78

383011

(ii) 3-metiltiometil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

Una solución de 1beta-óxido de 3-metiltio-
 metil-7beta-fenil-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de
 5 2,2,2-tricloroetilo impuro (266 mg, aprox. 0,5 mmol-
 les) y tricloruro de fósforo (0,10 ml, aprox. 5 equiv.)
 fue agitada a 20°C durante 2,5 horas, almacenada a
 0°C durante 64 horas, y calentada luego a reflujo du-
 rante 1 hora, momento en que la cromatografía en capa
 10 dolgada (acetona-cloruro de metileno, 1:25) mostró
 que sólo quedaba una traza de material de partida. El
 disolvente fue evaporado, y el aceite residual fue
 purificado por cromatografía en capa preparativa, en
 Kieselgel (PF₂₅₄₊₃₆₆), eluyendo con acetona-cloruro
 15 de metileno (1:25), obteniéndose el compuesto del
 título en forma de sólido gelatinoso de color naranja
 pálido (42 mg), $\lambda_{\text{máx}}$ 267 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 126), τ (CDCl₃)
 2,72 (5H, s; C₆H₅), 3,87 (1H, d, J 9 Hz; NH), 4,23 (1H,
 dd, J 9 y 5 Hz; C₇-H), 5,02 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H),
 20 5,04 y 5,31 (2H, AB-q, J 12 Hz; CH₂CCl₃), 6,24 y
 6,60 (2H, AB-q, J 14 Hz; C₃-CH₂S), 6,39 (2H, s; fenil-
 CH₂) y 7,97 (3H, s, SCH₃).

(iii) Acido 3-metiltiometil-7beta-fenilacetamido-
 cef-3-em-4-carboxílico

25 Una solución de 3-metiltiometil-7beta-



-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tri-
cloroetilo (aprox. 2,7 g, 5 mmoles) en cloruro de me-
tileno (20 ml) fue enfriada a 0°C, y se añadió ácido
fórmico (40 ml). Se añadió polvo de cinc (4 g, activa-
5 do por lavado con ácido clorhídrico 2N), y la mezcla
de reacción fue mantenida a 0°C durante 1 hora, momen-
to en que la cromatografía en capa delgada (acetona-
cloruro de metileno; (1:5) mostró que había tenido lu-
gar porca reacción.

10 La mezcla de reacción fue agitada a 20°C
durante 5 horas, momento en que la cromatografía en
capa delgada indicó que sólo quedaba de 5 a 10% del
material de partida. La mezcla de reacción fue filtra-
da, y el filtrado fue evaporado bajo vacío. El aceite
15 residual fue disuelto en acetato de etilo (100 ml) y
sometido a extracción con solución de hidrógeno-carbo-
nato sódico al 3% (2 x 100 ml). Los extractos acuosos
fueron lavados con acetato de etilo (50 ml), acidifi-
cados hasta pH 2,3 con ácido clorhídrico 10N, bajo
20 una capa de acetato de etilo (75 ml). La fase acuosa
fue sometida de nuevo a extracción con acetato de eti-
lo (2 x 50 ml), y los extractos en acetato de etilo
combinados fueron lavados con agua (100 ml), secados
y evaporados bajo vacío, dando el ácido del título en
25 forma de espuma de color amarillo pálido (1,54 g,

6-8-70

383011

25 APR 1970

81,5%), $\lambda_{\text{máx}}$ (pH, 6, fosfato) 263,5 nm (epsilon 8.470), τ (D_2O , $NaHCO_3$) 2,66 (5H, s; C_6H_5), 4,49 (1H, d, J 5 Hz; C_7-H), 4,98 (1H, d, J 5 Hz; C_6-H), 6,33 y 6,73 (2H, AB-q, J 14 Hz; C_3-CH_2S), 6,35 y 6,75 (2H, AB-q, J 18Hz; C_2-H_2), 6,36 (2H, s; fenil- CH_2), 8,01 (3H, s; $SOCH_3$).

(iv) Acido 7beta-amino-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxílico.

Se añadió cloruro de trimetilsililo (3,27 ml, 27,65 mmoles) a una solución de ácido 3-metiltio-
metil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxílico (1,325 g, 3,5 mmoles) y piridina (2,11 ml, 26,25 mmoles) en cloruro de metileno seco (130 ml). La
mezcla de reacción fue agitada a aprox. 30°C duran-
te 1,75 horas, y luego enfriada a -12°C. Se añadieron
piridina (4,09 ml, 55 mmoles) y pentacloruro de fós-
foro (2,865 g, 13,8 mmoles) en cloruro de metileno
seco (20 ml), y la mezcla fue agitada a -12°C duran-
te 40 min. momento en que se añadió metanol frío
(55 ml) lentamente, de manera que la temperatura no
excediese de -10°C. La mezcla fue agitada a -10°C du-
rante 30 min, momento en que se retiró el baño de en-
friamiento y se continuó la agitación durante otra
hora más. La solución de reacción fue añadida a
ácido fórmico acuoso (50%, 7,5 ml) y el pH fue ajus-

6-8-70

-186-

383011



tado a 2,0 con trietilamina. Al agitar a este pJ durante 45 min, precipitó de la solución un sólido fino. Este sólido fue separado por filtración y secado, dando el aminoácido del título (140 mg, 15%),
5 $\lambda_{\text{máx}}$ (pH, 6, fosfato) 265 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 303), τ (D_2O , $NaHCO_3$) 6,80, 8,74 (señales típicas de $HN(C_2H_5)_3^+$; 1/6 moles) contaminado con, probablemente, clorhidrato de trietilamina. El pH del filtrado fue ajustado a 3,5 con trietilamina, momento en que empezó a separarse más sólido. La mezcla fue mantenida a 4°C durante la noche, momento en que el sólido fue separado por filtración, lavado con cloruro de metileno y secado, dando una segunda recolección del aminoácido (98 mg, 11%) $\lambda_{\text{máx}}$ (pH 6, fosfato) 266,5 nm (epsilon 9.500).
10
15

(v) Hidrógeno-p-toluensulfonato y clorhidrato de 7beta-amino-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 3-metiltiometil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (aprox. 2,7 g, 5mmoles) en cloruro de metileno (25 ml) fue enfriada hasta 0°C, y se añadieron piridina (593 mg, 7,5 mmoles) y pentacloruro de fósforo (1,56 g, 7,5 mmoles). La mezcla de reacción fue dejada calentar hasta 20°C durante 15 min,
20
25

6-8-70

383011



y luego fue agitada a esta temperatura durante 2 horas. Esta solución fue añadida gota a gota durante un período de 15 min, a metanol seco (12 ml) enfriado a -25°C , de manera que esta temperatura fuese mantenida durante toda la adición. Se continuó la agitación durante 15 min a de -20 a -25°C , y los disolventes fueron evaporados bajo vacío. El aceite residual fue distribuido entre acetato de etilo y agua (25 ml de cada uno). La capa acuosa fue separada y sometida de nuevo a extracción con acetato de etilo (25 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas con agua y ácido clorhídrico 0,5N (25 ml de cada uno). Las capas acuosas combinadas fueron concentradas bajo vacío hasta aprox. 50 ml, y ajustadas de pH 0,5 a 5,8, con solución de hidróxido sódico N, bajo una capa de acetato de etilo (25 ml). La fase acuosa fue sometida de nuevo a extracción con acetato de etilo (25 ml) y las capas de acetato de etilo combinadas fueron lavadas con agua (25 ml), secadas, concentradas bajo vacío hasta aprox. 25 ml, y tratadas con una solución de ácido p-toluensulfónico monohidratado (0,95 g, 5 mmoles) en acetato de etilo (25 ml). Se separó inmediatamente un aceite naranja, seguido por un sólido blanco; el aceite solidificó al mantenerlo a 4°C durante la noche. El sólido fue sepa-

25 MAR 1970

rado por filtración, lavado con acetato de etilo frío y secado, dando el hidrógeno-p-toluensulfonato del título (196 mg, 7,0%), p.f. 195 a 196°C (desc.), $[\alpha]_D^{25} +1,2^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 272 nm (epsilon 6.370).

5 De las capas combinadas de acetato de etilo procedentes de la separación inicial se separó un sólido, en dos recolecciones. Estas recolecciones fueron separadas por filtración y secadas, dando el
10 clorhidrato del título: (i) (84 mg, 3,9%), p.f. de 155 a 157°C (desc.), $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 275 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 153); (ii) (58 mg, 2,7%), p.f. 173-178°C (desc.), $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 275 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 151).

EJEMPLO D16

15 1-beta-óxido de 7beta-fenilacetamido-3-n-propiltio-
metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-
20 tricloroetilo (56 mg, 0,1 mmoles), n-propanotiol (0,18ml, 2 mmoles) y trietilamina (0,01 ml, aprox, 0,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml) fue mantenida a aprox. 25°C durante 45 min, diluída con acetato de etilo (30 ml), lavada con salmuera (6 x 30 ml) y
25 evaporada. Se añadió acetato de etilo (3 x 30 ml) al

6-8-70

383011



residuo, y se evaporó tras cada adición, para elimi-
nar las trazas de tiol. El aceite residual (61,5 mg)
fue purificado por cromatografía en capa preparativa,
usando acetona-cloruro de metileno (1:9) como eluyen-
te, dando el lbeta-óxido de éster del título (25 mg,
42%), $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm (epsilon 7.650), η 1,63 (1H,d,
J 9 Hz; NH), 2,70 (5H, s; C₆H₅), 4,20 (1H, dd, J
9,5 Hz; C₇-H), 4,81, 5,04 (2H, cuartete AB, J 12
Hz; CH₂CCl₃), 5,02 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H), 5,92,
6,29 (2H, cuartete AB, J 18 Hz; C₂-H₂), 6,29, 6,49
(2H, cuartete AB, J 14 Hz; C₃-CH₂S), 6,36 (2H, s;
C₆H₅CH₂), 7,56 (2H, t; SCH₂CH₂), 8,5 (2H, m;
SCH₂CH₂CH₃), 9,10 (3H, t; CH₂CH₃).

Ejemplo D17

(i) lbeta-óxido de 7beta-formamido-3-metiltiometil-
cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de lbeta-óxido de 3-bromome-
til-7beta-formamido-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo (14,06 g, 30 mmoles) en N,N-dimetil-
formamida (200 ml) fue enfriada hasta -20°C y trata-
da con una solución de metanotiol (2,2 ml, 41 mmo-
les) en N,N-dimetilformamida fría (aprox. -20°C)
(50 ml). Se añadió trietilamina (4,2 ml, 30 mmoles)

25 AGO



y se retiró el baño de enfriamiento. La solución agitada llegó a 17°C en 1 hora, y luego fue barrida con una rápida corriente de nitrógeno, durante la noche, para eliminar el exceso de metanotiol. La solución fue

5 dividida después en dos porciones iguales, una de las cuales fue usada directamente para reducción de la función lbeta-óxido [véase B517, siendo elaborada la otra como sigue. La solución fue vertida en agua (600 ml) y sometida a extracción con cloruro de metileno (1 x 200 ml, 2 x 100 ml). Los extractos combinados fueron lavados con ácido clorhídrico 2N y agua

10 (200 ml de cada uno), secados y evaporados, dando un sólido céreo de color amarillo pálido. La cristalización con metanol (20 ml) proporcionó agujas blancas que fueron recogidas usando metanol frío adicional (20 ml), dando el éster sulfóxido (5,25 g, 80,4%), p.f. de 178 a 179°C, $[\alpha]_D^{25} +36,3^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 274 nm (epsilon 8.250), $\nu_{\text{máx}}$ 3358 (NH), 1756 (azetidin-2-ona), 1727 (CO₂CH₂CCl₃), 1690 y 1492 (CONH) y 1010

15 cm⁻¹ (S → O), τ 1,60 (1H,d, J 9 Hz; NH), 1,84 (1H, s; CHO), 4,03 (1H,dd, J 5 y 9 Hz; C₇-H), 4,78 y 4,99 (2H AB-q, J 12 Hz; CH₂CCl₃), 4,92 (1H,d, J 5 Hz; C₆-H), 5,86 y 6,23 (2H, AB-q, J 18 Hz; C₂-H₂), 6,32 (2H, s; CH₂SCH₃) y 8,01 (3H, s; SCH₃). La evaporación

20 de los líquidos, seguida por cristalización del resi-

25

6-8-70

-191-

383011

duo con metanol (10 ml) dio una segunda recolección de material similar (0,32 g, 4,9%), p.f. de 175 a 176 °C.

5 Se obtuvieron datos analíticos con una muestra recristalizada a partir de un experimento preliminar a pequeña escala, agujas blancas (con metanol), p.f. de 176 a 177°C, $[\alpha]_D^{25} +41,0^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm (epsilon 8.600). (Hallado: C, 33,3; H, 3,0; Cl, 24,1; N, 6,6; S, 14,4.

10 $C_{12}H_{13}Cl_3N_2O_5S_2$ (435,7) requiere C, 33,1; H, 3,0; Cl, 24,4; N, 6,4; S, 14,7%).

(ii) 7beta-formamido-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo.

(a) Se disolvió en ácido acético glacial
15 (100 ml) 1beta-óxido-7beta-formamido-3-metiltio-metilcef-3-em-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (2,18 g 5 mmoles), y se añadió yoduro potásico (15,0 g, 90 mmoles), seguido por cloruro de acetilo (2,5 ml, 35 mmoles). Inmediatamente se liberó yodo. La mezcla
20 fue agitada a aprox. 20°C durante 10 min, enfriada en un baño de agua de hielo y tratada con tiosulfato sódico acuoso 0,5M, para destruir el yodo. La solución transparente de color amarillo claro fue concentrada bajo vacío, para eliminar la mayor parte del ácido
25 acético, y el residuo fue repartido entre cloruro de

25 AGO



metileno (250 ml) y agua (250 ml).

La porción acuosa fue sometida a extrac-
ción con cloruro de metileno (2 x 100 ml), y los ex-
tractos orgánicos combinados fueron lavados con hi-
drógenocarbonato sódico acuoso al 3% (2x 100 ml) y
5 agua (200 ml), secados y evaporados, dando una espuma
blanca. El tratamiento con acetona (50 ml) dejó un
sólido amarillo insoluble (azufre), que fue eliminado
por filtración. El filtrado fue evaporado y cristali-
10 zado con metanol-agua (10:1, 16,5 ml). Las agujas blan-
cas finas resultantes fueron recogidas, lavadas con
metanol-agua (10:1, 11 ml) y éter (5 ml) y secadas,
dando el éster del título (1,16 g, 55,2%), p.f. de
100 a 102°C, $[α]_D^{20} +30,02$, $λ_{máx}$ 270,5 nm (epsilon
15 7.650); $ν_{máx}$ 3290 (NH), 1770 (azetidín-2-ona), 1715
(CO₂CH₂CCl₃), 1660 y 1505 cm⁻¹ (CONH), $τ$ 0,95 (1H,
d, J 9 Hz; NH), 1,86 (1H,s; NCHO), 4,24 (1H, dd, J 5
y 9 Hz; C₇-H, 4,75 (1H,d, J 5Hz; C₆H), 4,85 y 5,05
(2H, AB-q, J 12 Hz; CH₂CCl₃), 6,26 y 6,46 (2H, AB-q,
20 J 5 Hz; CH₂SCH₃), 6,29 (2H, s; C₂-CH₂), 7,96 (3H,s;
-SCH₃). (Encontrado: C, 34,3; H, 3,1; Cl, 25,0; N,
6,6; S, 15,6. C₁₂H₁₃Cl₃N₂O₄S₂ (419,7) requiere C,
34,3; H, 3,2; Cl, 25,3; N, 6,7; S, 15,3%). La evapora-
ción del filtrado y lavados combinados dio un residuo
25 que, tras ser disuelto en metanol-agua (10:1, 5,5 ml)

6-8-70

-193-

383011

25 AUG 1970

y tras una breve refrigeración, dio una segunda recolección de cristales (117 mg, 5,6%), p.f. de 97 a 98 °C, $[\alpha]_D^{20} +30,0^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 270,5 nm (epsilon 7.650).

(b) Se añadió gota a gota, durante 4 min, tricloruro de fósforo (2,75 ml, 31,5 mmoles) a una solución agitada magnéticamente de 1beta-óxido de 7beta-formamido-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (2,59 g, 5,95 mmoles) en cloruro de metileno seco (90 ml) y tetrahidrofurano seco (10 ml). La solución de color amarillo claro fue agitada a aprox. 22°C durante 5 horas, durante el cual tiempo se hizo progresivamente oscura y nebulosa. Tras refrigeración durante la noche (-16°C), la solución fue vertida en agua (200 ml), y se separaron las capas. La porción acuosa fue sometida a extracción con cloruro de metileno (2x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 2N, agua, hidrógenocarbonato sódico acuoso al 3% y agua (100 ml de cada uno), fueron secados y divididos en dos porciones iguales. Una porción fue evaporada, y el residuo aceitoso oscuro fue disuelto en metanol (10 ml) y agua (1 ml), y refrigerado. Se depositó un sólido marrón gomoso; éste fue recogido y agitado con éter (20 ml), dando el éster del título en forma de prismas de color marrón claro (117 mg, 9,4%),

6-8-70

-194-

383011

25 AGO 1970

p.f. de 95 a 98°C, $[\alpha]_D +22,7^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 270 nm (epsilon 7.250). La evaporación de los líquidos metanólicos acuosos dio un residuo parcialmente cristalino que fue triturado con metanol acuoso (1:1; 2 ml),
5 dando una segunda recolección de prismas de color amarillo claro (366 mg; 29,3%), p.f. de 95 a 101°C, $[\alpha]_D +22,0^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 270 nm (epsilon 7.250).

(iii) Clorhidrato de 7beta-amino-3-metiltionetilcef-
3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

10 Se añadió gota a gota, durante 3 min, oxícloruro de fósforo (0,5 ml, 5,47 mmoles) a una suspensión agitada de 7beta-formamido-3-metiltionetilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (1,05 g, 2,5 mmoles) en metanol seco (10 ml). Durante la adición,
15 el material de partida se disolvió, y la temperatura de la mezcla llegó a un máximo de aprox. 45°C. Tras 1 min precipitó un sólido blanco, y la mezcla solidificó rápidamente. La mezcla fue diluida con éter (10 ml), agitada brevemente, y el producto fue recogido,
20 lavado con éter (aprox. 25 ml) y secado, suministrando el clorhidrato del título en forma de sólido blanco plumoso (941 mg, 88%), p.f. de 169 a 172°C (desc.), $[\alpha]_D +5,25^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 272,5 nm (epsilon 6.640), $\nu_{\text{máx}}$ aprox. 2600 (NH_3^+), 1775 (azetidin-2-ona) y 1720 cm^{-1} ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$), τ 4,69 (1H,d, J 5 Hz;
25

383011



- C_7-H), 4,88 y 5,01 (2H, AB-q, J 12 Hz; CH_2CCl_3), 4,90
 (1H,d, J 5 Hz; C_6-H), 6,14 y 6,39 (2H, AB-q, J 17 Hz;
 C_2-CH_2), 6,23 (2H,s; CH_2SCH_3) y 7,97 (3H,s; SCH_3).
 (Encontrado: C, 31,2; H, 3,3; Cl, 33,0; N, 6,6; S,
 5 15,0. $C_{11}H_{14}Cl_4N_2O_3S_2$ (428,2) requiere C, 30,85, H,
 3,3; Cl, 33,1; N, 6,55; S, 15,0%). La electroforesis
 mostró una mancha única, R_X 1,56, que migró hacia el
 cátodo, y que dió color malva por pulverización con
 0,5% (peso/vol.) de ninhidrina en etanol.
 10 (iv) 3-metiltiometil-7beta-D-2-fenil-2-(2,2,2-tri-
cloroetoxicarbonilamino-acetamido 7cef-3-em-4-carboxi-
lato de 2,2,2-tricloroetilo.

A una suspensión de clorhidrato de 7beta-
 amino-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-
 15 tricloroetilo (1,60 g, 3,735 mmoles) en cloruro de
 metileno (30 ml) se añadió una solución de hidrógeno-
 carbonato sódico (0,63 g, 7,5 mmoles) en agua (30 ml).
 La mezcla fue agitada hasta que se completó la diso-
 lución. Las capas fueron separadas, y la porción acuo-
 20 sa fue sometida de nuevo a extracción con cloruro de
 metileno (15 ml). Los extractos orgánicos combinados
 fueron lavados con agua (15 ml), secados y concentra-
 dos hasta aprox. 20 ml. La solución agitada fue en-
 friada en un baño de agua de hielo, y se añadió una
 25 solución de óxido de etileno (2 ml) en cloruro de me-

25 AGO 1970



tileno (3 ml), seguida por una solución de cloruro de D(-)-(N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-amino-2-fenilacetilo (1,42 g, 4,11 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml + 10 ml de lavados). La mezcla coaguló inmediatamente en forma de gel, que se redisolvió casi completamente durante 30 min, agitando a esta temperatura. Luego se retiró el baño de enfriamiento, y se añadió isobutilmetilcetona (25 ml). Tras 30 min de agitación a aprox. 25°C, la solución amarilla transparente fue lavada con ácido clorhídrico N (50 ml), que a su vez fue sometido de nuevo a extracción con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Los extractos en cloruro de metileno combinados fueron lavados sucesivamente con agua, hidrógenocarbonato sódico acuoso al 3% y agua (50 ml de cada uno), y luego fueron secados y evaporados hasta formar una espuma amarilla. El tratamiento con petróleo ligero (p.eb. de 60 a 80°C) (30 ml) y éter (10 ml) proporcionó el éster del título, en forma de sólido microcristalino de color amarillo claro (2,54 g, 97%), $[\alpha]_D -30,3^\circ$ (CHCl₃), $\lambda_{\text{máx}}$ 268,5 nm (epsilon 7.070), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3436 (NH), 1781 (azetidin-2-ona), 1736 (CO₂CH₂CCl₃), 1693 y 1510 cm⁻¹ (CONH), τ 0,66 (1H,d, J 9 Hz; C₇-NH), 1,52 (1H,d, J 9 Hz; -OCO.NH), 2,3 a 2,7 (5H,m, C₆H₅), 4,24 (1H,dd, J 5 y 9 Hz; C₇-H), 4,50 (1H,d, J 9 Hz;

25 AGO 1973

C_6H_5CH-), 4,79 y 5,02 (2H, AB-q, J 13 Hz; $C_4-CO_2CH_2CCl_3$), 4,81 (1H,d, J 5 Hz; C_6-H), 5,16 (2H,s, $NH.CO.OCH_2CCl_3$), 6,24 y 6,49 (2H, AB-q, J 14 Hz; CH_2SCH_3), 6,38 (2H,s; C_2-CH_2), 7,99 (3H,s; SCH_3 , 8,7 y 9,1 (multipletes; potróleo ligero); la cromatografía en capa delgada (Me_2CO al 2,5% en CH_2Cl_2) mostró una sola mancha, R_F 0,44.

(v) Acido 7beta-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-3-metil-tiometilcef-3-em-4-carboxílico

Una solución de 3-metiltiometil-7beta-
[D-2-fenil-2-(2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino)aceta-
mido]cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo
(3,39 g, 4,84 mmoles) en ácido fórmico al 99% (66 ml)
fue enfriada en un baño de agua de hielo, y se añadió
polvo de cinc (3,39 g) con agitación. Se retiró el ba-
ño de enfriamiento, y la mezcla fue agitada a aprox.
25°C durante 90 min, y luego fue filtrada a través de
una masa de Celite. La masa fue lavada con ácido fór-
mico al 90% (25 ml), y el filtrado y lavados, combina-
dos, fueron puestos en una columna de intercambio de
iones con De-acidite FF (Cl^-) (50 ml; lavado con agua
(250 ml) y ácido fórmico de 90% (70 ml) antes de usar).
La columna fue eluída con ácido fórmico al 90% (150
ml). El filtrado fue concentrado hasta aprox. 5 ml, y
diluido con éter (10 ml), y luego fue añadido gota a

25 AGO 1970

gota a éter (200 ml) agitado magnéticamente, durante de 5 a 10 min.

El sólido precipitado fue recogido, lavado con éter y secado, dando el aminoácido del título en forma de sólido blanco fino (1,48 g, 77%), $[\alpha]_D^{+87,5^\circ}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$). La mayor parte de este material (1,42 g) fue purificada más, disolviéndolo en una mezcla de ácido clorhídrico 2N (2,5 ml) y acetona acuosa al 50% (20 ml), y ajustando el pH de la solución enfriada (baño de agua de hielo) de aprox. 1 a 5,5, con trietilamina. La mezcla solidificó inmediatamente, y se añadió acetona (10 ml). Tras refrigeración durante 1 hora, el sólido blanco fue recogido, lavado con acetona fría (10 ml) y secado (951 mg, 52%), $[\alpha]_D^{+92,0^\circ}$ ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), $\lambda_{\text{máx}}$ (tampón fosfato 0,1M, pH 6) 263 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 200). Tanto la espectroscopía r.m.p. y la electroforesis mostraron la presencia de algo de cefalexina (aprox. 7%), mientras que la primera mostró que el material contenía aprox. 10% en peso de clorhidrato de trietilamina.

Ejemplo D18

(i) 1beta-óxido de 3-metiltiometil-7beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloro-

25 AGO 1970

etilo

Se añadió metanotiol (0,60 ml, 11,15 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (5 ml), a -20°C, con agitación, a una solución de lbeta-óxido de 3-bromometil-7beta-
5 fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (5,48 g, 9,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml), también a -20°C. Se añadió trietilamina (1,42 ml, 10,2 mmoles; 1,07 eq.), causando una coloración marrón que se aclaró lentamente hasta amarillo claro,
10 a medida que la mezcla fue agitada y dejada calentar hasta 25°C durante 1 hora. Se añadió cloruro de metileno (100 ml), y la mezcla fue sometida a extracción con agua (6 x 50 ml), secada y evaporada hasta formar un sólido marrón que fue tripurado con éter-metanol (30
15 ml; 6:1), dando el compuesto del título en forma de sólido balncuzco (3,18 g, 61,8%), p.f. de 175 a 183°C, $[\alpha]_D^{+02}$ (CO. 75), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 172), inflexión a 264 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 150). Una pequeña muestra fue recrystallizada con metanol, proporcionando una muestra analítica, p.f. de 178 a 182°C, $[\alpha]_D^{+0,22}$ (c, 0,75),
20 $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 9.250) y 275 nm (epsilon 9.350), inflexión a 264 nm (epsilon 8.250), $\nu_{\text{máx}}$ 3387 (NH), 1770 (azetidin-2-ona), 1738 (CO₂R), 1698 y 1522 (CONH), 1024 cm⁻¹ (S → O), τ 1,84 (1H,d, J 9 Hz; NH), 2,60 a
25 3,10 (5H,m; C₆H₅), 3,94 (1H,dd, J 9 Hz; y 4,5 Hz;

25 AGO 1970

5 C_7-H), 4,77 y 4,97 (2H, AB-q, J 12 Hz; CH_2OCl_3), 4,87 (1H,d, J 4,5 Hz; C_6-H), 5,30 (2H,s; $C_6H_5OCH_2$), 5,82 y 6,21 (2H, AB-q, J 18 Hz; C_2-H_2), 6,24 y 6,42 (2H, AB-q, J 12Hz; CH_2SCH_3), 7,99 (3H,s; CH_2-SCH_3). (Encontrado: C, 42,1; H, 3,5; Cl, 19,6; N, 5,2; S, 11,8. $C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_6S_2$ (541,9) requiere C, 42,1; H, 3,5; Cl, 19,7; N, 5,2; S, 11,8%).

(ii) 3-metiltiometil-7beta-fenoxiacetamidocef-3-en-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

10 Una solución de 1beta-óxido de 3-metiltio-
metil-7beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de
2,2,2-tricloroetilo (1,08 g, 2 mmoles) en N,N-dimetil-
formamida (10 ml) fue agitada a 26°C con yoduro potá-
sico (2 g, 12 mmoles) y cloruro de acetilo (1 ml, 14
15 mmoles). Pronto apareció una solución de metabisulfito
sódico en N,N-dimetilformamida acuosa, hasta que el
color fue amarillo muy claro. La mezcla de reacción
fue repartida entre agua (50 ml) y cloruro de metile-
no (100 ml). La capa acuosa fue sometida a extracción
20 con cloruro de metileno (10 ml), y las capas orgánicas
combinadas fueron lavadas con agua (3 x 50 ml), seca-
das y evaporadas. El aceite residual fue disuelto en
éter (25 ml) y lavado con agua (3 x 10 ml), secado y
evaporado, dando el compuesto del título en forma de
25 espuma de color amarillo pálido (1,00 g, 95%), $[\alpha]_D$

25 AGO 1970

+37,5°, $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm (epsilon 8.300) y 275 nm (epsilon 8.050), inflexión a 264 nm (epsilon 7.600), $\nu_{\text{máx}}$ (CHBr₃) 3460 (NH), 1790 (azetidin-2-ona), 1740 (CO₂R), 1695 y 1525 cm⁻¹ (CONH), τ 0,85 (1H,d, J 8 Hz; NH), 2,60 a 3,14 (5H,m; C₆H₅), 4,26 (1H,dd, J 8 y 4,5 Hz; C₇-H), 4,72 (1H,d, J 4,5 Hz; C₆-H), 4,80 y 5,00 (2H, AB-q, J 13 Hz; CH₂CCl₃), 5,38 (2H,s; C₆H₅OCH₂), 6,20 y 6,42 (2H, AB-q, J 13 Hz; CH₂SCH₃), 6,24 (2H,s; C₂-H₂), 7,97 (3H,s; CH₂SCH₃). (Hallado: C, 43,6; H, 3,7; Cl, 19,9; N, 5,1; S, 12,2. C₁₉H₁₉Cl₃N₂O₅S₂ (525,8) requiere C, 43,4; H, 3,6; Cl, 20,2; N, 5,3; S, 12,2%).

(iii) Hidrógeno-p-toluensulfonato de 7beta-amino-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 3-metiltiometil-7beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (3,72 g del ejemplo D21), en cloruro de metileno seco (20 ml), fue añadida a una suspensión de pentacloruro de fósforo (2,36 g, 11,3 mmoles; aprox. 1,60 eq.) en piridina (0,92 ml, 11,5 mmoles, aprox. 1,6 eq.), a -20°C, y fue agitada a -20°C durante 2 horas, y luego a 0°C durante 1 hora, y después a 18°C durante 2 horas. La mezcla fue añadida a metanol (50 ml) y agitada durante 10 min. Se añadieron agua (100

6-8-70

-202-

383011

25 AGO



ml) y acetato de etilo (150 ml), y el pH fue ajustado a 7,1 con bicarbonato sódico sólido. La capa orgánica fue lavada con agua, secada y evaporada, y el residuo fue disuelto en metanol-éter (10 ml, 2:1). Se añadió a esta solución una solución de ácido p-toluensulfónico monohidratado (2 g, 10,5 mmoles) en metanol (15 ml) y éter (5 ml). La siembra de la solución con un cristal de material auténtico causó la cristalización inmediata del compuesto del título. La mezcla fue enfriada a -15°C durante 2 horas, filtrada, y el sólido fue secado bajo vacío, proporcionando el producto en forma de cristales blancuzcos (1,83 g, 47%), p.f. de 184 a 187°C (desc.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +3,4^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 268 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 120). Se obtuvo una segunda recolección del compuesto del título por evaporación de las aguas madres y recristalización del residuo con metanol-éter. El sólido fue aislado y secado, dando cristales blancuzcos (0,95 g, 25%), p.f. de 186 a 188°C (desc.), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7,1^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 268 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 116), τ 2,50 y 2,90 (dos 1H,d, J 8 Hz; $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3^-$), 4,68 y 4,80 (2H, AB-q, J 5 Hz; C_6-H y C_7-H), 4,85 y 5,00 (2H, AB-q, J 13 Hz; CH_2CCl_3), 6,18 y 6,23 (2H, AB-q, J 13 Hz; CH_2SCH_3), 6,24 (2H,s, C_2-H_2), 7,69 (3H,s, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) y 7,95 (3H,s, CH_2SCH_3). Los espectros rmp de las dos muestras de producto identificaron al compuesto del



título.

Ejemplo D19

5 Preparación de clorhidrato de 7beta-amino-3-metiltio-
metilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo,
a partir del producto del ejemplo B3, sin aislamiento
de compuestos intermedios

10 Una solución de 1beta-óxido de 3-bromone-
til-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo (23,43 g, 50 mmoles) en N,N-dimetilfor-
mamida (300 ml) fue enfriada hasta -5°C, y se intro-
dujo por lavado metanotiol condensado (3,0 ml, aprox.
56 mmoles), usando N,N-dimetilformamida (50 ml) pre-
viamente enfriada (-20°C). Se añadió trietilamina (7,0
15 ml, 50 mmoles), y se dejó que la solución llegase a
15°C en 30 min, y luego se desgasificó a 15 mm duran-
te otros 30 min. Había tenido lugar una pequeña can-
tidad de cristalización, por lo que se añadió N,N-di-
metilformamida (50 ml) adicional, y la solución re-
20 sultante fue enfriada hasta -5°C. Se añadió yoduro
potásico (16,6 g, 100 mmoles), seguido por cloruro
de acetilo (7,2 ml, 100 mmoles), durante un período
de 2 min. Después de aprox. 2 min se liberó yodo. Se
retiró el baño de enfriamiento, y la solución fue agi-
25 tada durante 1 hora, y refrigerada luego durante la

6-8-70

-204- 383011

25 AGO 1970

noche a -17°C . La solución fue calentada hasta temperatura ambiente, durante 1 hora, y se añadió una solución de metabisulfito sódico (16,6 g, aprox. 75 mmoles) en agua (80 ml). La solución, de color naranja
5 claro, fue vertida en agua (1500 ml) y sometida a extracción con cloruro de metileno (1000 ml, 500 ml, 250 ml). Los extractos combinados fueron lavados sucesivamente con agua, ácido clorhídrico 2N, agua, hidrógenocarbonato sódico acuoso al 3% (100 ml de cada uno),
10 secados y evaporados, dando una goma ámbar. Esta goma fue disuelta en metanol seco (160 ml), y la solución fue enfriada en un baño de agua de hielo. Se añadió oxiclорuro de fósforo (4,6 ml, 50 mmoles) durante 4 min, y tras agitar durante aprox. 30 min comenzó la
15 cristalización de un sólido coposo blanco. Tras otros 15 min, la mezcla había solidificado y fue diluida con éter (75 ml), y refrigerada durante 1 hora, y el sólido fue recogido, lavado con éter (100 ml) y secado, dando el clorhidrato del título (13,49 g, 63,2%),
20 p.f. de 170 a 172°C (desc.), $[\alpha]_D^{25} +7,0^{\circ}$, $\lambda_{\text{máx}}$ (MeOH) 272,5 nm (epsilon 6.630). La concentración progresiva de los líquidos proporcionó tres recolecciones adicionales de un sólido idéntico (1,87 g, 1,82 g, 0,19 g; total, 18,15%). Todas las recolecciones mostraron por
25 electroforesis una movilidad igual a la del producto

6-8-70

383011

25 AGO.



descrito en el ejemplo D17 (iii).

Ejemplo D20

Preparación de 3-metiltioetil-7beta-fenilacetamidocef-
5 3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, a partir del
producto del ejemplo B2, sin aislamiento de compuesto
intermedio

10 Se añadieron trietilamina (0,70 ml, 5 mmoles) y una solución de metanotiol (2,8 ml, aprox. 10 equiv.) en dimetilformamida (10 ml), previamente enfriada a -30°C , a una solución de 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (2,79 g, 5 mmoles) en dimetilformamida (40 ml) enfriada a -30°C . Se dejó calentar
15 la solución de reacción hasta 20°C , y luego se agitó a esta temperatura durante 30 min, y después la dilución de una parte alícuota con etanol dio una solución con $\lambda_{\text{máx}}$ 274 nm. Se hizo pasar nitrógeno a través de la solución en dimetilformamida durante 45 min, para eliminar el exceso de tiol, y se añadieron yoduro potásico (5 g) y cloruro de acetilo (5 ml). Tras 4 horas a 20°C , la cromatografía en capa delgada (acetona-cloruro de metileno, 1:15) mostró que la reducción era total. La solución fue enfriada en un baño de hielo, y
20 se añadió solución 0,1N de tiosulfato sódico hasta que
25

6-8-70

-206-

383011



25 AGO 1970

la solución se hizo de color amarillo pálido. Se añadieron cloruro de metileno y agua (80 ml de cada uno), y la capa acuosa fue separada y sometida de nuevo a extracción con cloruro de metileno (100 ml). Las capas de cloruro de metileno combinadas fueron lavadas con agua (3 x 100 ml), secadas y evaporadas, dando el éster del título en forma de sólido gelatinoso amarillo solvatado (2,76 g), $\lambda_{\text{máx}}$ 268 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 133).

10 Ejemplo D21

Preparación de 3-metiltiometil-7beta-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo, a partir del producto del ejemplo B5, sin aislamiento de compuestos intermedios

15 Se hizo reaccionar 1beta-óxido de 3-bromo-metil-7beta-fenoxi-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (11,48 g, 20 mmoles) con metanol, como en el ejemplo D18(i), y la solución resultante en N.N-dimetilformamida es usada directamente en una etapa de reducción, como se describe en el ejemplo D18(ii), para proporcionar el compuesto del título, solvatado, en forma de espuma de color amarillo claro (10,90 g), $[\alpha]_D^{25} +37,5^\circ$ (c, 1,25), $\lambda_{\text{máx}}$ 269 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 165) y 276 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 160), inflexión a 263 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 151). El espectro rmp de este producto se

20

25

6-8-70

-207-

383011

25 AGO 1970

parecía mucho al del producto del ejemplo D18(ii).

Ejemplo D22

Preparación de ácido 7beta-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-3-metiltiometilcef-3-em-4-carboxílico, a partir del producto del ejemplo B6

(a) 3-metiltiometil-7beta-[D-2-(2,2,2-tricloroetoxycarbonilamino)-2-fenilacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

- 10 Una solución de metanotiol (0,28 ml, aprox. 5 equiv.) en dimetilformamida (10 ml) (enfriada previamente hasta -30°C), y trietilamina (0,14 ml, 1 mmol), fueron añadidas a una solución de 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-[D-2-fenil-2-(2,2,2-tricloroetoxycarbonilamino)acetamido]cef-3-em-4-carboxilato de 15 2,2,2-tricloroetilo (0,75 g, 1 mmol) en dimetilformamida (10 ml), enfriada hasta -30°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 20°C, y luego se agitó a esta temperatura durante 1,5 horas, momento en que la 20 dilución de una parte alícuota con etanol dio una solución con $\lambda_{\text{máx}}$ 272 nm. Se hizo pasar nitrógeno por la solución durante 30 min, para eliminar el exceso de tiol, y se añadieron yoduro potásico (1,0 g) y cloruro de acetilo (3,0 ml). La mezcla de reacción fue 25 agitada durante 1,5 horas, fue diluida con agua (100

383011

25 AGO 1970

ml) y cloruro de metileno (100 ml), y se añadió meta-
bisulfito sódico para destruir el yodo. La fase acuosa
fue sometida de nuevo a extracción con cloruro de me-
tileno (2 x 50 ml), y el extracto orgánico combinado
5 fue lavado con agua (4 x 100 ml), secado y evaporado,
dando el compuesto del título en forma de espuma anari-
lla (0,71 g, 101%), $\lambda_{\text{máx}}$ 266 nm ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 103), ϵ 2,04,
7,08, 7,15 (Me_2NCHO 0,5M).

10 (b) Ácido 7beta-(D-2-amino-2-fenilacetamido)-3-metil-
tiometilcef-3-en-4-carboxílico

El producto de (a) (36 mg, 0,05 mmoles) fue
disuelto en ácido fórmico al 98-100%, y tratado con
polvo de cinc (0,2 g, activado por lavado con ácido
clorhídrico 2N, agua y ácido fórmico). Tras 12 min, la
15 electroforesis a pH 2,2 mostró la formación de una nue-
va mancha que daba el mismo color malva, por pulveri-
zación con solución de ninhidrina (0,5% en peso/vol
en etanol), y que tenía la misma movilidad que una
muestra auténtica de ácido 7beta-(D-2-amino-2-fenil-
20 acetamido)-3-metiltiometilcef-3-en-4-carboxílico.

6-8-70

-209- 383011

25 AGO 1978

Ejemplo D23

1beta-óxido de 3-benzofiltiometil-7beta-fenilacetamido-
cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de 1beta-óxido de 3-bromometil-
5 7beta-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-
tricloroetilo (56 mg, 0.1 mmoles) en N,N-dimetilforma-
mida (3 ml) fue agitada con tiobenzato sódico (160
mg, 1 mmol) durante 15 min. La mezcla fue diluida con
acetato de etilo y salmuera (30 ml de cada uno), y la
10 fase orgánica fue lavada con salmuera (3 x 30 ml) y
evaporada hasta obtener un aceite amarillo. Este acei-
te fue purificado por cromatografía en capa preparati-
va, en Kieselgel G, usando acetona-cloruro de metileno
(1:9) como eluyente, dando el 1beta-óxido de éster del
15 título (46 mg, 75%), $\lambda_{\text{máx}}$ 239,5 nm (epsilon 13.700)
y 278 nm (epsilon 15600), χ (CDCl₃) 2,1 a 2,7 (5H, m;
SCOC₆H₅), 3,33 (1H, d, J 10 Hz; NH), 4,00 (1H, dd, J 10,
4,5 Hz; C₇-H), 4,96, 5,20 (2H, AB-q J 12 Hz; CH₂CCl₃),
5,50, 6,09 (2H, AB-q J 14 Hz; C₃-CH₂SCO), 5,56 (1H, d,
20 J 4,5 Hz; C₆-H), 5,22, 6,70 (2H, AB-q, J 18 Hz; C₂-H₂),
6,43 (2H, s; C₆H₅CH₂).

6-8-70

-210-

383011



Ejemplo D24

1beta-óxido de 7beta-formamido-3- / 2-(5-metil-1,3,4-tiaziazolil-tiometil) 7-cef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

5 Una solución de 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (2,34 g, 5 mmoles) y trietilamina (0,70 ml, 5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) fue tratada con 2-mercapto-5-metil-1,3,4-tiadiazol (0,66 g, 5 mmoles) durante 45 min, a 25°C, momento en que la dilución de una parte alícuota con etanol dio una solución con $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm. La solución fue diluída con agua (75 ml) y sometida a extracción con cloroformo (1 x 75 ml, 1 x 50 ml). Los extractos combinados fueron lavados con ácido clorhídrico 2N (100 ml), agua (3 x 100 ml), y secados y evaporados. El sólido naranja residual fue disuelto en cloroformo (25 ml), y la solución fue diluída con éter (25 ml), dando un sólido naranja claro que fue separado por filtración, lavado con cloroformo-éter (1:1) y secado, dando el 1beta-óxido de éster del título (2,27 g, 87%), p.f. de 127 a 128°C, $[\alpha]_D^{25} -58^\circ$, $\lambda_{\text{máx}}$ 275 nm (epsilon 11.800), $\nu_{\text{máx}}$ 3300 (NH), 1787 (azetidin-2-ona), 1732 (CO₂R), 1673 y 1510 (CONH), 1630 (C=N) y 1030 cm⁻¹ (S + O), τ 1,56 (1H, d, J 10 Hz; NH), 1,80 (1H, s; CHO), 3,98 (1H, dd, J 10 Hz y 5 Hz; C₇-H), 4,78 y 4,95 (2H, AB-q, J 12 Hz; CH₂CCl₃),

25 AGO 1970

- 4,98 (1H, d, J 5 Hz; C₆-H), 5,11 y 5,83 (2H, AB-q, J 14 Hz; C₃-CH₂S), 5,84 y 6,13 (2H, AB-q, J 18 Hz; C₂-CH₂), 7,32 (3H, s; -CH₃). (Encontrado: C, 31,6; H, 2,6; Cl, 21,3, 21,4; N, 10,5; S, 17,6, 18,0.
- 5 C₁₄H₁₃Cl₃N₄O₅S₃ (519,8) requiere C, 32,3; H, 2,5; Cl, 20,5; N, 10,8; S, 18,5%).

REACCIONES QUE IMPLICAN NUCLEÓFILOS DE ALCOHOL

Ejemplo D25

10

lbeta-6xido de 3-metoximetil-7beta-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

15

Se añadió trietilamina (1 gota) a una solución a reflujo de lbeta-óxido de 3-bromometil-7beta-fenilacetamidocéf-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (56 mg, 0,1 mmoles) en metanol (5 ml). Se continuó el reflujo durante 4 horas. El metanol fue evaporado, y el residuo fue purificado por cromatografía en capa preparativa, usando acetona-cloruro de metileno

20 (1:9) como eluyente, dando el lbeta-óxido de éster del título, en forma de aceite amarillo (17 mg, 35%), τ (CDCl₃) 2,75 (5H,s; C₆H₅), 3,24 (1H,d, J 10 Hz; NH) 3,99 (1H,dd, J 10,5 Hz; C₇-H), 5,04 5,24 (2H, AB-q, J 12 Hz; CH₂CCl₃), 5,53, 5,80 (2H, AB-q, J 12 Hz; C₃-CH₂OCH₃), 5,56 (1H,d, J 5 Hz; C₆-H), 6,08, 6,43 (2H

25

6-8-70

-212- 383011

25 AGO 1981

AB-q, J 18 Hz; C_2-H_2), 6,42 (2H,s; $C_6H_5CH_2$), 6,71 (3H, s; OCH_3).

Ejemplo D26

5 1beta-óxido de 7beta-formamido-3-metoximetilcef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo

Una solución de perclorato mercuríco (400 mg, 1 mmol) en metanol seco (8 ml) fue añadida a una suspensión de 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-formamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2,2-tricloroetilo (459 mg, 1 mmol) en metanol seco (12 ml), momento en que el material de partida se disolvió. Tras agitar durante 5 min, la solución fue vertida en agua (50 ml) y sometida a extracción con acetato de etilo (1 x 50 y 1 x 30 ml). El extracto combinado en acetato de etilo fue secado y evaporado. El residuo fue cristalizado con etanol, dando el 1beta-óxido de éster del título (134 mg, 32%), p.f. 176°C, $[\alpha]_D^{+20}$ +92°, λ_{max} 269,5 nm (epsilon 7.250), ν_{max} 3280 (NH), 1778 (azetidín-2-ona), 1740 (CO_2R), 1660 y 1527 (CONH) y 1039 cm^{-1} (S & O), τ 1,57 (1H,d, J 10 Hz; NH), 1,82 (1H,s; CHO), 3,99 (1H,dd, J 10,5 Hz; C_7-H), 4,78, 4,96 (2H, AB-q, J 12 Hz; CH_2CCl_3), 4,96 (1H,d, J 5 Hz; C_6-H), 5,61, 5,79 (2H, AB-q, J 13,5 Hz; $C_3-CH_2POCH_3$), 5,95, 6,35 (2H, AB-q, J 18 Hz; C_2-H_2), 6,79 (3H,s, OCH_3). (Encontrado: C, 33,1; H, 3,0; Cl

6.8.70

-213-383011

25 AGO 1970



23,55; N, 6,6; S, 7,6. $C_{12}H_{13}Cl_3N_2O_6S$ (419,7) requiere
C, 34,3; H, 3,1; Cl, 25,3; N, 6,7; S, 7,6%).

Ejemplo D27

5 1beta-óxido de 3-metoximetil-7beta-fenoxiacetamidocef-
3-em-4-carboxilato de terc-butilo

Una solución de perclorato mercurico (400
mg, 1 mmol) en metanol seco (8 ml) fue añadida a una
suspensión de 1beta-óxido de 3-bromometil-7beta-fenoxi-
10 acetamidocef-3-em-4-carboxilato de terc-butilo (500 mg,
1 mmol) en metanol seco (12 ml), momento en que el
material de partida se disolvió. La solución fue agita-
da durante 5 min, y se pasó una corriente de sulfuro de
15 hidrógeno, dando un precipitado amarillo, y luego ne-
gro. La mezcla fue filtrada a través de Celite, y el fil-
trado fue diluido con acetato de etilo y agua. La fase
acuosa fue sometida de nuevo a extracción con acetato
de etilo (25 ml), y las fases orgánicas combinadas
20 fueron lavadas con agua y salmuera saturada (25 ml de
cada una), secadas y evaporadas. La trituración con
petróleo ligero dio el 1beta-óxido de éster del título
(349 mg, 77%), p.f. de 67 a 69°C, $[\alpha]_D^{+36}$, $\lambda_{máx}$
264 nm (epsilon 7.650), 268 nm (epsilon 7.850) y 273
nm (epsilon 6.500), $\nu_{máx}$ 3370 (NH), 1783 (azetidín-2-
25 ona), 1720 (CO₂R), 1692 y 1530 (CONH), y ancha 1040

6-8-70

25 AUG 1970

cm^{-1} (S - O), 1,85 (1H,d, J 10 Hz; NH), 2,5 a 3,1
 (5H,m; $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$), 3,97 (1H,dd, J 10,5 Hz; $\text{C}_7\text{-H}$), 5,02
 (1H,d, J 5 Hz; $\text{C}_6\text{-H}$), 5,32 (2H,s; $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2$), 5,70, 5,90
 (2H,AB-q, J 13 Hz; $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{OCH}_3$), 6,05, 6,46 (2H, AB-q,
 5 J 18 Hz; $\text{C}_2\text{-H}_2$), 6,79 (3H,s; OCH_3), 8,49 (9H,s;
 $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

6.8.70

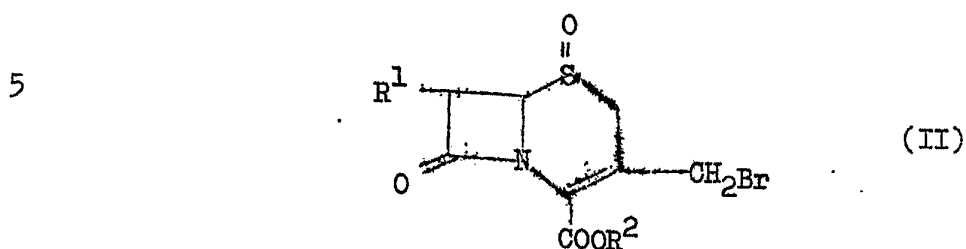
-215-

383011

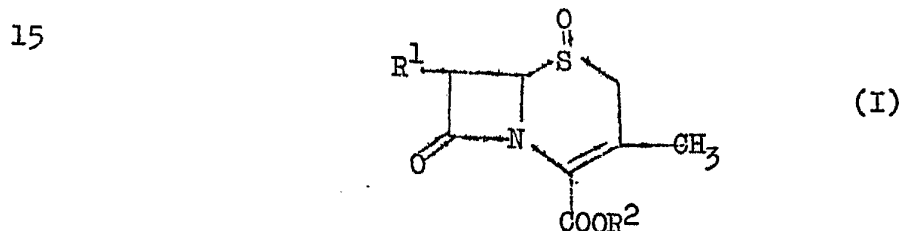


REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general:



10 donde R^1 es un grupo amino protegido y R^2 es hidrógeno o un grupo bloqueador de carboxilo, que comprende someter a bromación un compuesto de fórmula general:



20 donde R^1 y R^2 tienen los significados antes definidos.

2.- Un procedimiento según la reivindicación

6-8-70

-216-**383011**



ción 1, donde R^2 es el residuo de un alcohol o fenol formador de éster, R^2OH .

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, donde la bromación se efectúa mediante un agente de bromación elegido de entre bromo, una N-bromoamida, una N-bromoimida o 1,3,5-tribromo-1,2,4-triazol.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde la N-bromoimida o N-bromoamida es un sistema cíclico en el que el enlace imida o amida forma parte del sistema cíclico.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde la N-bromoimida es una 1,3-dibromohidantoina.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, donde la N-bromoimida es 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina; 1,3-dibromo-5-etil-metilhidantoina; ó 1,3-dibromo-5-isopropil-5-metilhidantoina.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde el agente de bromación es N-bromosuccinimida, N-bromoacetamida, N-bromoftalimida ó N-bromocaprolactama.

8.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, donde el agente de bromación es iniciado por un iniciador de radicales libres.

25 AUG 1970

9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, donde el iniciador de radicales libres es azobisisobutironitrilo o un peróxido.

5 10.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, donde la bromación es iniciada por irradiación por luz ultravioleta o visible, o por rayos gamma.

10 11.- Un procedimiento según la reivindicación 10, donde la fuente de luz es un arco de mercurio o una lámpara de wolframio.

12.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 11, donde el agente de bromación es añadido en forma de una solución en un hidrocarburo o en un hidrocarburo clorado.

15 13.- Un procedimiento según la reivindicación 12, donde el agente de bromación es añadido en forma de una solución en benceno o cloroformo.

20 14.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula (I) es usado en solución o suspensión en un hidrocarburo clorado, o en un hidrocarburo.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 14, donde el disolvente es cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o benceno.

25 16.- Un procedimiento según cualquiera de

6-8-70

-218-

383011



las reivindicaciones precedentes, donde la bromación se efectúa a una temperatura de -80 a $+150^{\circ}\text{C}$.

5 17.- Un procedimiento según la reivindicación 16, donde la bromación se efectúa a una temperatura de -20 a $+150^{\circ}\text{C}$.

18.- Un procedimiento según la reivindicación 16, donde la bromación se efectúa a una temperatura de -40 a $+85^{\circ}\text{C}$.

10 19.- Un procedimiento según la reivindicación 18, donde la bromación se efectúa a de -20 a $+85^{\circ}\text{C}$.

15 20.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la bromación se efectúa mediante N-bromosuccinimida o una 1,3-dibromo-5,5-dialcoholo inferiorhidantoína, iniciada por radiación ultravioleta, a una temperatura de -20 a $+10^{\circ}\text{C}$.

20 21.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la bromación se efectúa en presencia de hasta 5% en volumen de agua, o de una solución o suspensión acuosa de una base débil.

22.- Un procedimiento según la reivindicación 21, donde la base débil es acetato sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico o carbonato cálcico.

25 23.- Un procedimiento según la reivindicación

6-8-70

-219-

383011

25 AGO 1970

ción 21 ó 22, donde la solución acuosa de la base débil está a un pH de 7 a 11.

5 24.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el grupo acilo de R^1 se elige de las clases (i) a (xvi) indicadas en la memoria.

25.- Un procedimiento según la reivindicación 24, donde R^1 es fenilacetamido o fenoxiacetamido.

10 26.- Un procedimiento según la reivindicación 24, donde R^1 es formamido.

27.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el grupo $-COOR^2$ es un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo.

15 28.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, donde $-COOR^2$ es un grupo sililoxicarbonilo.

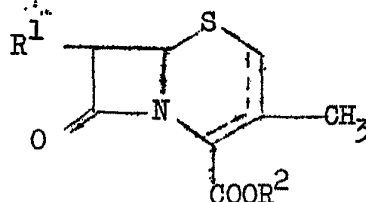
20 29.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el compuesto de fórmula general (I) se prepara por oxidación de un compuesto de fórmula general:

6-8-70

-220-

383011

25 AGO 1971



(III)

donde R^1 y R^2 tienen el significado definido en la reivindicación 1, y la línea de trazos entre las posiciones 2-, 3- y 4- indica que el compuesto puede ser un compuesto Δ^2 ó Δ^3 , o una mezcla de ellos.

5 30.- Un procedimiento según la reivindicación 29, donde la oxidación se efectúa mediante ácido metaperyódico, ácido peracético, ácido permonoftálico o ácido m-cloroperbenzoico.

10 31.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende la etapa adicional de convertir el compuesto 3-bromometílico resultante en un compuesto 3-yodometílico o 3-clorometílico análogo.

15 32.- Un procedimiento según la reivindicación 31, donde la conversión se efectúa mediante el haluro de metal alcalino apropiado.

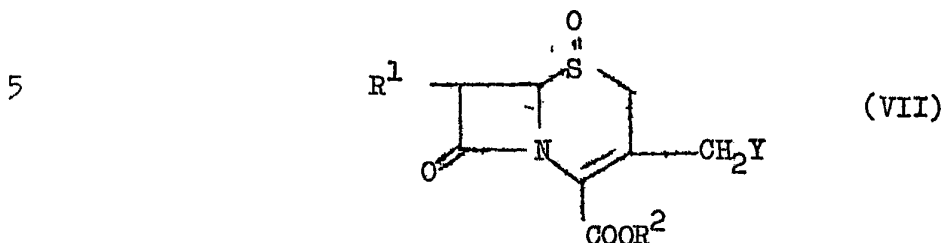
33.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el grupo 1-óxido es un grupo 1beta-óxido.

6-8-70

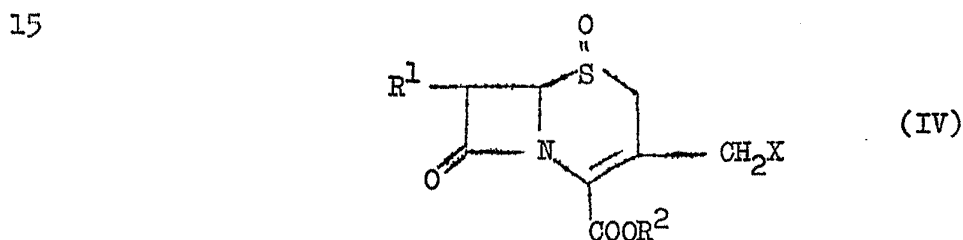
-221- 383011

25 AGO 1970

34.- Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general:



10 donde R¹ es un grupo amino protegido, R² es hidrógeno o un grupo bloqueador de carboxilo, e Y es el residuo de un nucleófilo, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



20 donde R¹ y R² tienen los significados antes definidos, y X es bromo, yodo o cloro, con nucleófilo.

35.- Un procedimiento según la reivindicación 58, donde R² es el residuo de un alcohol o fenol R²OH formador de éster.

25

6-8-70

-222-

383011



36.- Un procedimiento según la reivindicación 58, donde el grupo -COOR^2 es un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o terc-butoxicarbonilo.

5 37.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 36, donde el grupo acilo de R^1 se elige de las clases (i) a (xvi) indicadas en la memoria.

38.- Un procedimiento según la reivindicación 37, donde R^1 es fenilacetamido o fenoxiacetamido.

10 39.- Un procedimiento según la reivindicación 37, donde R^1 es formamido.

15 40.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 39, donde el átomo nucleófilo de dicho nucleófilo es un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre.

41.- Un procedimiento según la reivindicación 40, donde el nucleófilo es una amina terciaria.

42.- Un procedimiento según la reivindicación 41, donde dicha amina es una trialcoholamina.

20 43.- Un procedimiento según la reivindicación 42, donde dicha trialcoholamina es trietilamina.

44.- Un procedimiento según la reivindicación 41, donde dicha amina es una amina heterocíclica.

25 45.- Un procedimiento según la reivindicación 68, donde dicha amina heterocíclica es una piri-

6-8-70

-223-

383011

25 AGO 1970

midina, purina, piridazina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol o tiazol.

46.- Un procedimiento según la reivindicación 68, donde dicha amina heterocíclica es una piridina de fórmula:



10 donde n es 0 ó un entero de 1 a 5, y R^d , que cuando n es de 2 a 5 puede ser el mismo o distinto, es un grupo alifático, arilo, aralifático, alcoximetilo, aciloximetilo, formilo, carbamoilo, aciloxi, carboxilo esterificado, alcoxi, ariloxi, alcoholitio, ariltio, 15 aralcoholitio, ciano, hidroxilo, N-monoalcoholo inferior-carbamoilo, N,N-dialcoholo inferior-carbamoilo, N-(hidroxialcoholo inferior)carbamoilo o carbamoilalcoholo inferior.

47.- Un procedimiento según la reivindicación 46, donde dicha amina heterocíclica es piridina.

48.- Un procedimiento según la reivindicación 40, donde el nucleófilo es un fenol o un alcohol.

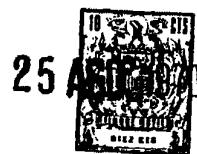
49.- Un procedimiento según la reivindicación 48, donde el nucleófilo es un alcohol inferior.

50.- Un procedimiento según la reivindicación

6-8-70

-224-

383011



ción 40, donde dicho alcanol inferior es metanol.

51.- Un procedimiento según la reivindicación 40, donde el nucleófilo es un carboxilato inferior de metal alcalino.

5 52.- Un procedimiento según la reivindicación 40, donde el nucleófilo es un compuesto de fórmula:



10 donde R^a es un grupo alifático, aralifático, alicíclico, aromático o heterocíclico.

15 53.- Un procedimiento según la reivindicación 52, donde R^a es alcohol inferior, fenilalcohol inferior, fenilo sustituido-alcohol inferior, cicloalcohol, fenilo, fenilo sustituido o 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo.

54.- Un procedimiento según la reivindicación 52, donde dicho nucleófilo es metanotiol.

20 55.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 48 a 50, efectuado en presencia de una sal de mercurio, plata u oro.

56.- Un procedimiento según la reivindicación 55, efectuado en presencia de perclorato, nitrato, trifluoroacetato o tetrafluoroborato mercúrico.

25 57.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 56, efectuado manteniendo

6-8-70

-225-

383011

25 AGO 1970



los reaccionantes en solución, a una temperatura de -40 a +120°C.

58.- Un procedimiento según la reivindicación 57, efectuado a de 0 a +120°C.

5 59.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 56, efectuado manteniendo los reaccionantes en solución a una temperatura de -20 a +35°C.

10 60.- Un procedimiento según la reivindicación 59, efectuado a de 0 a +35°C.

15 61.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 60, donde la reacción se efectúa usando de 1 a 10 equivalentes molares del nucleófilo por equivalente molar de dicho compuesto de fórmula (IV).

62.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 61, donde la reacción se efectúa en un disolvente orgánico.

20 63.- Un procedimiento según la reivindicación 62, donde dicho disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado, un éter cíclico, una amina de fórmula general $R^5.CO.NR^6.R^7$, donde R^5 es un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol que contiene de 1 a 5 átomos de carbono, y R^6 y R^7 son, cada uno, un átomo de
25 hidrógeno o un grupo alcohol que contiene de 1 a 5

6-8-70

-226-

383011

25 AGO 1970

átomos de carbono.

64.- Un procedimiento según la reivindicación 62, donde el disolvente orgánico es el propio nucleófilo.

5 65.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 64, que comprende la etapa adicional de reducir el grupo 1-sulfinilo ($>S \rightarrow O$) al correspondiente sulfuro ($>S$).

10 66.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 65, que comprende la etapa adicional de eliminar el grupo R^2 para formar el compuesto 4-carboxílico.

15 67.- Un procedimiento según la reivindicación 66, donde el grupo R^2 es eliminado tras haber efectuado el procedimiento definido en la reivindicación 46, y el compuesto resultante es recuperado como sal por adición de ácido.

20 68.- Un procedimiento según la reivindicación 67, donde dicha sal por adición de ácido es el hidronitrato.

25 69.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 68, que comprende las etapas adicionales o preliminares de N-desacilar el compuesto resultante, y reacilar el compuesto 7-amínico obtenido.

6-8-70

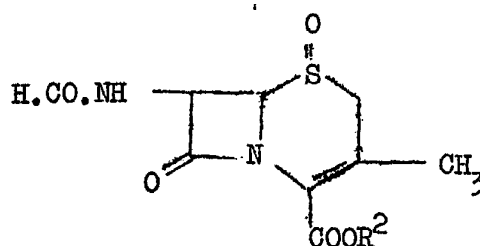
-227-

383011

25 AGO 1970

70.- Un procedimiento según la reivindicación 34, que comprende la secuencia de etapas siguiente: a) bromar un compuesto de fórmula:

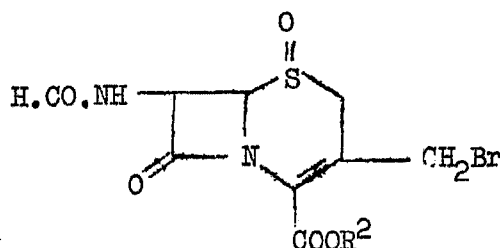
5



10

para formar un compuesto de 3-bromometilo de fórmula:

15



20

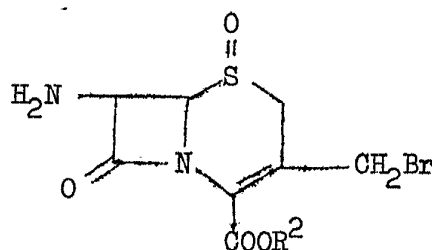
N-desformilar el 3-bromometilo, para producir el compuesto 7beta-amínico de fórmula:

6-8-70

-228-

383011

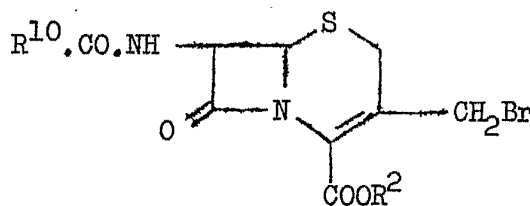
25 AUG 1970



5

o una sal por adición de ácido del mismo; reaccilar el compuesto 7beta-amínico, para formar el compuesto de fórmula:

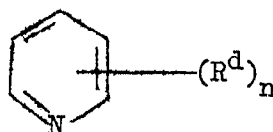
10



15

hacer reaccionar este último con un nucleófilo de fórmula:

20



para formar el compuesto de fórmula:

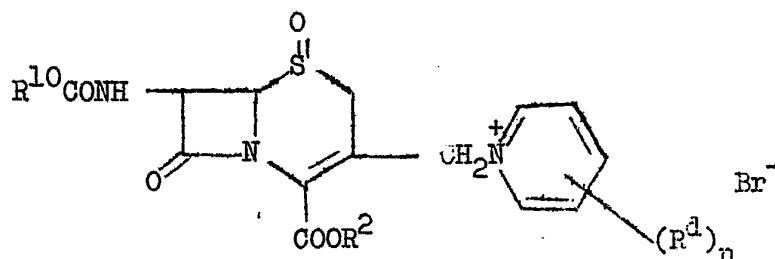
6-8-70

-229-

383011

25 AGO 1970

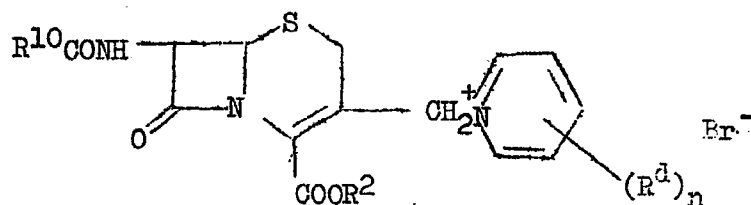
5



10

y reducir este último, para formar el compuesto de fórmula:

15



20

on las cuales fórmulas R^2 tiene el significado definido en la reivindicación 34, $R^{10}CO$ es el grupo acilo final, y R^d y n tienen los significados definidos en la reivindicación 46.

71.- Un procedimiento según la reivindicación 34, que comprende la secuencia de etapas siguientes: a) bromar un compuesto de fórmula:

6-8-70

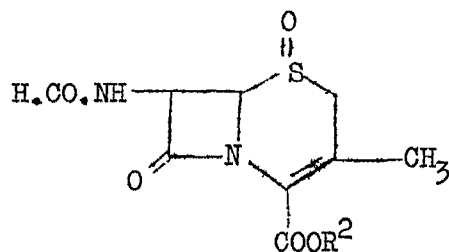
-230-

383011

25 AGO 1970

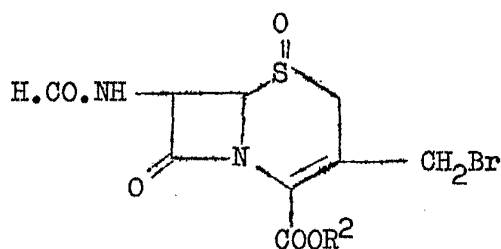


5



para formar un compuesto 3-bromometílico de fórmula:

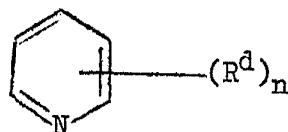
10



15

hacer reaccionar el compuesto 3-bromometílico con un nucleófilo de fórmula:

20



para formar el compuesto de fórmula:

6-8-70

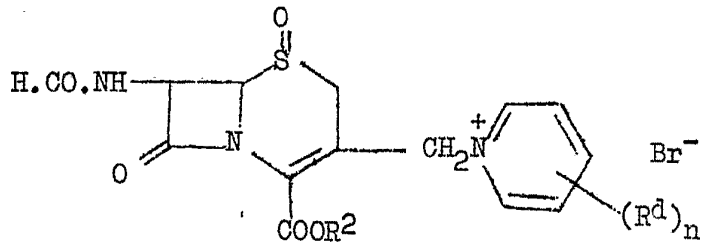
-231-

383011

[Handwritten signature]

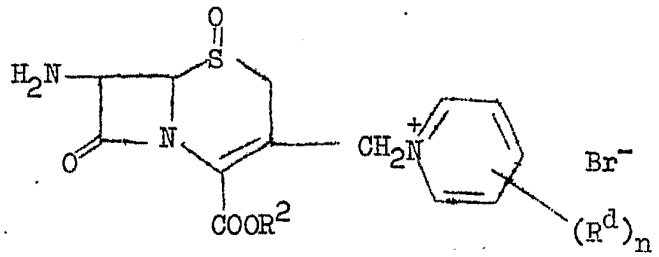
25 AGO 1970

5



N-desformilar este último, para producir el compuesto
7beta-amínico de fórmula:

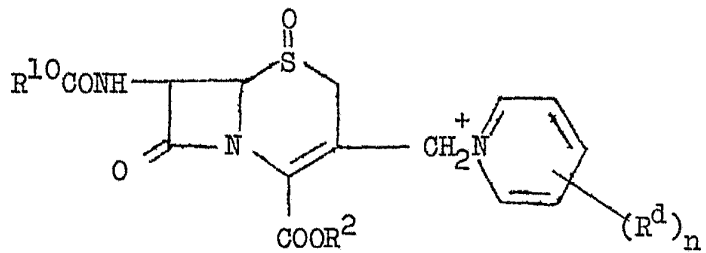
10



15

o una sal de adición de ácido del mismo; reacilar el
compuesto 7beta-amínico para formar el compuesto de
fórmula:

20



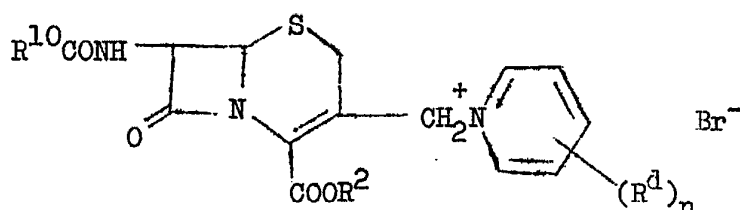
25

6-8-70

-232- 383011



y reducir este último para formar el compuesto de fórmula:



en las cuales fórmulas R^2 tiene el significado definido en la reivindicación 34, $R^{10}CO$ es el grupo acilo final, y R^d y n tienen los significados definidos en la reivindicación 46.

72.- Un procedimiento según la reivindicación 70 ó 71, donde $R^{10}CO$ es 2-tienilacetilo, y n es 0.

73.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 34 a 72, donde el compuesto de fórmula (IV) se prepara por un método según cualquiera de las reivindicaciones 33

383011

25 AGO 1970

74.- "UN PROCEDIMIENTO PARA LA TRANSFORMACION
DE COMPUESTOS DE CEFALOSPORINA".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de doscientas treinta y
cuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 AGO. 1970

P.a.

Alberto de Alencar
Por Poder

383011