



Int. Cl.² C07D

402958

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road,
BRENTFORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UNA AZETIDIN-2-ONA"

Prioridad: Patentes Británicas n.º 33629 del 16-7-71
" 00141 " 3-1-72
" 18692 " 21-4-72

MP.

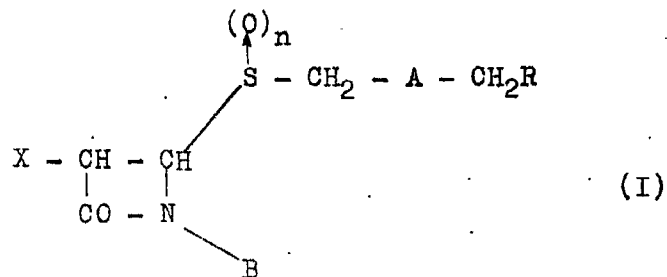
POOR
QUALITY



1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
 obtención de azetidín-2-onas sustituidas que son valiosas
 como intermediarios en la síntesis de cef-3-emas sustituidas
 con actividad antimicrobiana. La invención también se
 5 refiere a nuevas azetidín-2-onas obtenibles por este proce-
 dimiento y también a un método para la preparación de cef-
 3-emas sustituidas utilizando azetidín-2-onas como produc-
 tos intermedios.

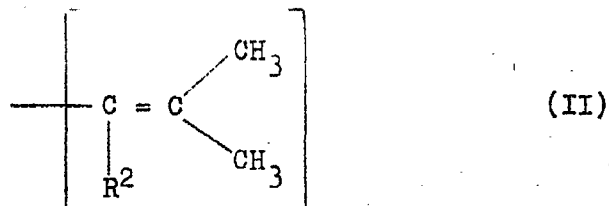
PARTE A

10 De acuerdo con un aspecto de esta invención, se pro-
 porciona un procedimiento para la preparación de azetidín-
 2-onas sustituidas de fórmula (I):



15 donde n representa 0 ó 1; X representa un grupo amino o un
 grupo amino sustituido; R representa hidrógeno o un radical
 orgánico; A representa un grupo carbonilo >C=O o un gru-
 20 po cetal

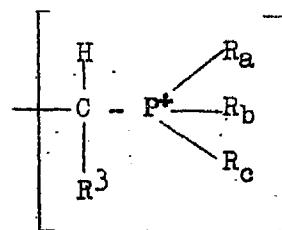
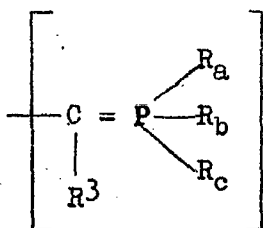
$\begin{array}{c} \text{OR}^1 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{OR}^1 \end{array}$
 donde R^1 representa un grupo alquilo
 $\text{C}_1\text{-C}_3$; y B representa (1) hidrógeno, (2) un grupo de fórmu-
 la (II):



25 donde R^2 representa un grupo ácido carboxílico esterificado
 (3) un grupo de fórmula (III) o (IIIA)



1



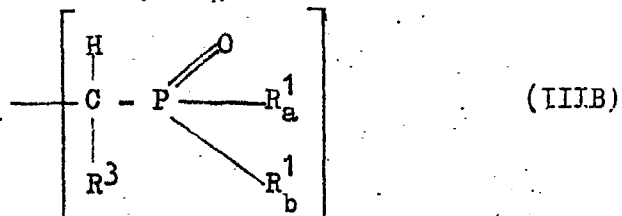
5

(III)

(IIIA)

donde R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a , R_b y R_c son cada uno un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o (4) un grupo de fórmula (IIIB):

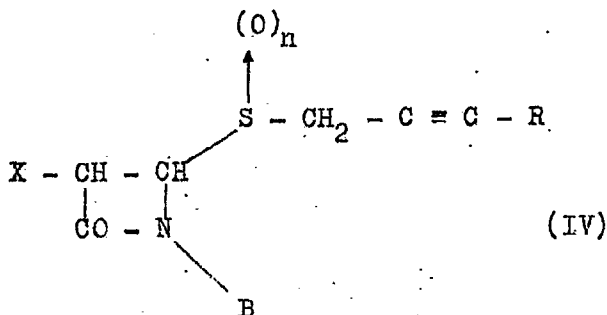
10



15

donde R_a^1 y R_b^1 son grupos alcoxi o aralcoxi sustituidos o sin sustituir; cuyo procedimiento consiste en: (1) (cuando se va a preparar un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo carbonilo) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

20



25

donde n, X, B y R son los definidos al tratar de la fórmula (I), con una amina primaria o secundaria y, si la enamina intermedia resultante no se hidroliza espontáneamente, someter después la enamina intermedia resultante a hidrólisis ácida para formar el compuesto deseado de fórmula (I) o (2) (de nuevo cuando se va a preparar un compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo carbonilo) hacer reaccionar

30

402958

- 5 -

10 MAY



1 tituidos.

Los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir de compuestos de fórmula (IV) como materiales de partida. El grupo X en los compuestos (IV) debe sobrevivir a las condiciones de reacción para terminar como grupo X en los compuestos (I). Como los grupos amino libres y los grupos amino protonados tienen tendencia a ser algo reactivos, no siempre es conveniente efectuar la reacción utilizando los compuestos (IV) donde X es cualquiera de estos grupos. Preferiblemente, el material de partida (IV) es aquél en el que el grupo X es un grupo amino sustituido. La identidad de los sustituyentes no es crítica pero, naturalmente, debe ser tal que el grupo amino sustituido X completo sea estable en las condiciones particulares de reacción elegidas. Si el grupo amino sustituido particular elegido puede ser convertido en un grupo amino libre sin descomponer el anillo de β -lactama de los compuestos (I), entonces puede ser preferible preparar los compuestos (I) donde X es un grupo amino libre partiendo del compuesto (IV) donde X es un grupo amino sustituido y posteriormente separando los sustituyentes. Son ejemplos de grupos amino sustituidos X que pueden encontrarse presentes en los materiales de partida (IV) y que, después de la reacción para producir los compuestos (I), pueden ser convertidos en grupos amino libres los siguientes: trifenilmetilamino (el grupo trifenilmetilo se puede separar por hidrólisis ácida o hidrogenación catalítica); terc-butoxicarbonilamino (separable por tratamiento con un ácido anhídrico); tricloroetoxicarbonilamino (separable por reducción con cinc y ácido acético); grupos acilamino, v.g. fenilacetilamino o fenoxiacetilamino (separables, si se desea, enzimáticamente o por procedimien-

402958

- 6 -

10



1 tos químicos conocidos).

5 Refiriéndonos de nuevo a los productos del procedi-
miento antes descrito, es decir las azetidín-2-onas susti-
tuidas (I), se observará que el grupo B es hidrógeno o uno
de los grupos (II), (III), (IIIA) o (IIIB). Cuando B es un
grupo de fórmula (II), (III), (IIIA) o (IIIB), los grupos
 R^2 y R^3 han sido definidos como grupos ácido carboxílico
esterificado. De nuevo este grupo ácido carboxílico esterifi-
cado no toma parte en la reacción antes descrita y su
10 identidad en este aspecto no es crítica. Sin embargo, los
compuestos (I) más versátiles se obtienen cuando R^2 y R^3 son
grupos ácido carboxílico esterificado que pueden ser con-
vertidos fácilmente en grupos ácido carboxílico libres sin
dañar al resto de la molécula. Son ejemplos de estos éster-
15 res los ésteres terc-butílico y p-metoxibencílico (ambos
separables con un ácido fuerte anhídrico como ácido trifluor-
acético). Sin embargo, en ocasiones pueden emplearse otros
ésteres quizá menos fácilmente separables, por ejemplo éster-
res o tioésteres alquílicos inferiores (v.g. ésteres o tio-
20 ésteres metílicos, etílicos o propílicos); ésteres o tio-
ésteres aralquílicos (v.g. ésteres o tioésteres bencílicos,
bencílicos sustituidos o benzohidrílicos); ésteres o tioés-
teres arílicos (v.g. ésteres o tioésteres fenílicos o fení-
licos sustituidos); ésteres aciloxialquílicos (v.g. ésteres
25 acetoximetílicos o pivaloiloximetílicos).

30 El grupo R en los materiales de partida de fórmula
(IV) (y por lo tanto también en los productos finales de
fórmula (I)) ha sido ampliamente definido como hidrógeno o un
grupo orgánico. Hemos encontrado que seleccionando las con-
diciones de reacción y los materiales de partida cuidadosa-



1 mente, la reacción antes descrita puede ser llevada a cabo
con una amplia gama de grupos orgánicos R presentes en los
materiales de partida. Diremos más sobre la relación entre
el grupo R y las condiciones de reacción más adelante, pero
5 por el momento será suficiente indicar que, en general, R
puede ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir,
aralquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin
sustituir o un grupo heterocíclico que puede llevar sustitu-
yentes en el anillo. En particular, R puede ser un grupo al-
10 quilo o cicloalquilo C₁ a C₆ sin sustituir; un grupo fenilo;
un grupo fenilalquilo en el que el radical alquilo contiene
de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos
de carbono o un grupo heterocíclico monocíclico.

En los párrafos anteriores, se ha hecho referencia a
15 la relación entre las condiciones de reacción y la identidad
de varios grupos situados sobre el material de partida (IV).
Antes de discutir con cierta profundidad esta relación, de-
be observarse que las "fuentes de iones mercúricos" adecua-
das útiles en las etapas (2) y (3) del procedimiento antes
20 descrito son sulfato mercúrico en ácido sulfúrico diluido;
cloruro mercúrico en piperidina, morfolina o pirrolidina,
acetato mercúrico, acetamida mercúrica, p-toluensulfonamida
mercúrica y una resina de poliestireno impregnada de mercurio
en ácido acético acuoso. Con agua como reactivo, es de-
25 cir en la etapa (2) del procedimiento antes descrito, es con-
veniente incluir en la mezcla de reacción un disolvente orgá-
nico del material de partida (IV) tal como un alcohol infe-
rior, ácido acético, acetona, dioxano, acetato de etilo, di-
metilformamida, dimetilsulfóxido o tetrahidrofurano. En ge-
30 neral, la adición de agua al triple enlace ocurre más rápi-

76
402958⁻⁸⁻



1 damente que la de un alcohol. Por lo tanto, cuando se en-
cuentran presentes agua y alcohol, habitualmente el producto
principal es la cetona (I: A = $\text{>C} = \text{O}$), aunque también pue-
de formarse algo de cetal (I: A = $\text{>C} \begin{matrix} \text{OR}^1 \\ \text{OR}^1 \end{matrix}$), especialmente
5 si la cantidad de alcohol presente es muy superior a la de
agua.

Cuando se desea obtener el cetal como producto princi-
pal, la cantidad de agua presente debe ser mínima y es con-
veniente emplear el alcohol como disolvente así como sustan-
cia reaccionante. La adición del alcohol al triple enlace
10 del compuesto (IV) puede ser catalizada por los compuestos
de mercurio previamente mencionados. Alternativamente, puede
formarse un catalizador específico que reduce al mínimo el
riesgo de hidrólisis calentando juntos momentáneamente una
mezcla de óxido mercuríco rojo, un complejo de éter-trifluo-
15 ruro de boro, ácido tricloroacético y el alcohol inferior
apropiado.

La adición de agua o de alcohol inferior al triple
enlace puede ser realizada a temperaturas comprendidas en-
20 tre 0°C y 100°C pero transcurre más deprisa a las temperatu-
ras más altas.

Se observará que el procedimiento antes descrito de-
riva dos métodos para la preparación de compuestos de fórmu-
la (I) donde A es el grupo carbonilo. En el primero de ellos,
25 se hace reaccionar el sulfuro o sulfóxido acetilénico (IV)
con una amina primaria o secundaria para formar un compuesto
de enamina que después se hidroliza espontáneamente para for-
mar el producto deseado o es sometido a hidrólisis ácida pa-
ra formar el producto deseado. Algunas veces la hidrólisis
se efectúa simplemente sometiendo el compuesto de enamina a
30



1 cromatografía en gel de sílice. En el segundo método, el
sulfuro o sulfóxido acetilénico (IV) es hidratado con agua
en presencia de iones mercurícos.

5 Cuando se hace reaccionar el sulfuro o sulfóxido (IV)
con una amina primaria o secundaria, encontramos que la
reacción transcurre mucho más deprisa con el sulfóxido (IV :
n = 1) que con el sulfuro (IV: n = 0). Las aminas preferidas
son las aminas secundarias cíclicas como piperidina, morfo-
lina y pirrolidina pero pueden utilizarse en ocasiones, es-
10 pecialmente con los sulfóxidos, otras aminas secundarias co-
mo dimetilamina, dietilamina, dialquilamina y aminas prima-
rias como etilamina, n-butilamina, bencilamina, ciclohexil-
amina y terc-butilamina.

15 Cuando se hace reaccionar con agua el sulfuro o el
sulfóxido (IV), en presencia del catalizador mercuríco, ya
se ha indicado que la identidad de los grupos X, B y R en
los materiales de partida influye en la elección del cata-
lizador.

20 Cuando el catalizador es sulfato mercuríco/ácido
(en metanol, por ejemplo), la presencia de ácido hace esen-
cial que los grupos X y R en los compuestos (IV) sean esta-
bles a los ácidos. La resina de poliestireno impregnada de
mercurio en un ácido acuoso parece útil en circunstancias
prácticamente iguales a las de utilidad del HgSO_4/H^+ , aunque
25 es menos activa.

30 Cuando el catalizador es acetato mercuríco, acetamida
de mercurio o p-toluensulfonamida de mercurio, no es neces-
ario que los grupos X y R del material de partida (IV) sean
estables a los ácidos pero estos catalizadores solo parecen
eficaces cuando R = H.

402958

-10-



1 El catalizador formado calentando momentáneamente
una mezcla de óxido mercúrico rojo, complejo de éter-tri-
fluoruro de boro, ácido tricloroacético y el alcohol infe-
rior apropiado parece eficaz solamente con los compuestos
5 (IV) donde X es estable a los ácidos y R es H.

Si se desea, también pueden incluirse sales mercurí-
cas en el procedimiento que consiste en tratar el derivado
acetilénico (IV) con una amina primaria o secundaria para
dar una enamina, que a su vez experimenta hidrólisis a ceto-
10 na (I: A = CO). Este procedimiento es ilustrado por el uso
de cloruro mercúrico en piperidina. En ciertos casos, espe-
cialmente cuando R es H y n es 0, las reacciones que sola-
mente ocurren al calentar cuando se utiliza sólo piperidina,
tienen lugar a la temperatura ambiente cuando se incluye
15 cloruro mercúrico. En otros casos, especialmente cuando R
es un radical orgánico, el uso de una sal mercuríca en com-
binación con una amina primaria o secundaria ofrece poca o
ninguna ventaja sobre el uso de la amina sola.

Para resumir, el procedimiento de mayor utilidad ge-
20 neral para convertir el derivado acetilénico (IV) en la co-
rrespondiente cetona (I, A = CO) es la reacción con una ami-
na primaria o secundaria, sólo o en presencia de una sal de
mercurio, seguido de hidrólisis ácida muy suave de la enami-
na intermedia. Este procedimiento es especialmente ventajo-
so cuando X es un grupo lábil a los ácidos, tal como tritil-
25 amina. La adición al triple enlace ocurre más rápidamente
cuando n = 1 que cuando n = 0 y, en ciertos casos, como cuan-
do R es metilo, etilo o bencilo, solamente se produce a una
velocidad apreciable cuando n = 1.

30 La adición directa de agua al triple enlace en pre-



402958

1 corrientemente con alcóxidos terciarios de metales alcali-
nos que con otras bases, pero todavía es imposible genera-
lizar.

5 El átomo o grupo reactivo Z presente en el compuesto
(VI) puede ser un átomo de halógeno, especialmente bromo o
yodo. El medio anhidro en el cual se lleva a cabo la reac-
ción puede ser tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetil-
sulfóxido o una mezcla de terc-butanol y tetrahidrofurano.
10 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde $n = 1$,
B = un grupo de fórmula (II) y X y R son los definidos al
referirnos a la fórmula (I) pueden ser obtenidos por oxida-
ción del correspondiente compuesto sulfuro ($n = 0$). Esta
oxidación puede realizarse utilizando las técnicas conoci-
das para convertir las penicilinas en penicilinsulfóxido,
15 por ejemplo por tratamiento del sulfuro con H_2O_2 o con un
perácido (particularmente ácido m-cloroperbenzoico).

Los materiales de partida de fórmula (IV) donde
 $n = 0$, B = hidrógeno y X y R son los definidos en la fór-
mula (I), pueden ser preparados tratando el correspondiente
20 compuesto donde B = un grupo de fórmula (II) con un reacti-
vo capaz de adicionarse oxidativamente a un doble enlace,
v.g. tetróxido de osmio o, preferiblemente, permanganato
potásico. Esta reacción elimina el grupo (II) del átomo de
nitrógeno del anillo de azetidín-2-ona y da el compuesto de-
seado (IV) donde B = H. [Una reacción secundaria que puede
25 tener lugar es la oxidación en el átomo de azufre para for-
mar una sulfona. Esta reacción secundaria puede ser reduci-
da al mínimo utilizando condiciones de reacción suaves].
Cuando el reactivo es permanganato potásico, la reacción
30 puede llevarse a cabo en varios disolventes como acetona,

402958

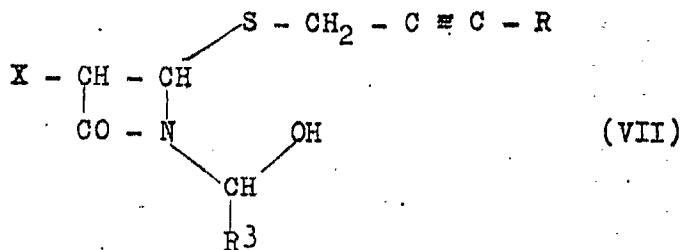
- 14 -



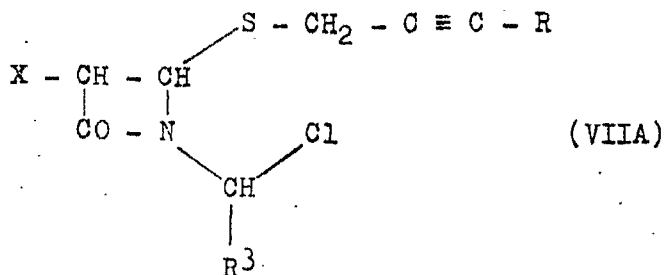
1 acetona acuosa, piridina y piridina acuosa, a una temperatura comprendida entre -20°C y $+10^{\circ}\text{C}$.

Los materiales de partida de fórmula (IV) donde $n = 1$, B = hidrógeno y X y R son los definidos al referirnos a la fórmula (I) pueden ser obtenidos por oxidación del correspondiente sulfuro utilizando H_2O_2 o un perácido como ácido m-clóroperbenzoico.

10 Los materiales de partida de fórmula (IV) donde $n = 0$, B = un grupo de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB) y X y R son los definidos al referirnos a la fórmula (I), pueden ser preparados por un procedimiento que consiste en hacer reaccionar los correspondientes compuestos (IV) donde $n = 0$, B = hidrógeno y X y R son los definidos al referirnos a la fórmula (I) con un éster de ácido glioxílico, con lo que se produce un compuesto de fórmula (VII):



20 donde X y R son los definidos al referirnos a la fórmula (I) y R^3 es un grupo ácido carboxílico esterificado; hacer reaccionar el compuesto (VII) con cloruro de tionilo para producir un compuesto de fórmula (VIIA):



30



402958

1 donde X, R y R³ son los definidos anteriormente y después
 hacer reaccionar el compuesto de fórmula (VIIA) con una fos-
 fina de fórmula (IIIC):

5



donde R_a, R_b y R_c son los definidos al referirnos a la fór-
 mula (III) o (IIIa) o con una fosfina de fórmula (IIID):

10



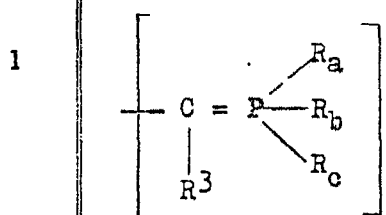
donde R_a¹, R_b¹ y R_c¹ son grupos alcoxi o aralcoxi con o sin
 sustituyentes.

15

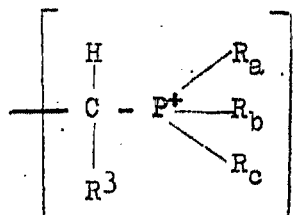
La primera etapa en el procedimiento anterior, es de-
 cir la reacción con el éster de ácido glioxílico, puede ser
 efectuada calentando a reflujo los componentes de la reac-
 ción en benceno seco, teniendo cuidado de eliminar continua-
 mente el agua. La segunda etapa, es decir la reacción con
 20 cloruro de tionilo, debe ser efectuada en un disolvente iner-
 te, por ejemplo tetrahidrofurano seco y/o dioxano en presen-
 cia de un aceptor de ácidos como piridina, en atmósfera iner-
 te. El cloruro de tionilo debe ser agregado a la mezcla de
 reacción gota a gota. La tercera etapa, es decir la reac-
 ción con la fosfina (IIIC) o (IIID), también debe ser efec-
 tuada en un disolvente inerte como tetrahidrofurano y/o
 25 dioxano, en presencia de un aceptor de ácido. Pueden encon-
 trarse más detalles de estas etapas en la memoria de la pa-
 tente inglesa nº 1.248.130.

30

Los materiales de partida de fórmula (IV) donde

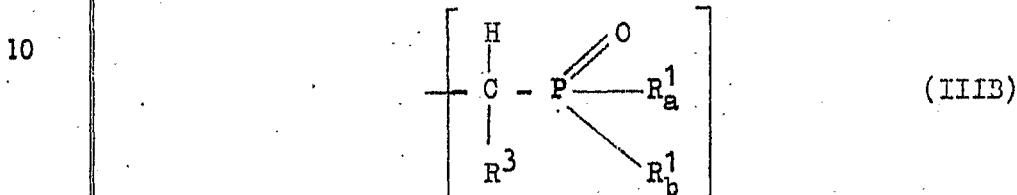


(III)



(IIIA)

5 donde R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a, R_b y R_c son cada uno de ellos un grupo alquilo inferior, arilo o aralquilo, cualquiera de los cuales puede llevar sustituyentes, o (4) un grupo de fórmula (IIIB):



15 donde R_a¹ y R_b¹ son grupos alcoxi o aralcoxi sustituidos o sin sustituir.

Las definiciones de los símbolos de las fórmulas anteriores (I), (II), (III), (IIIA) y (IIIB) han sido dadas con alguna profundidad en la Parte A de esta memoria y el método de preparación de los compuestos (I) también ha sido discutido.

20 Sin embargo, aunque todos los compuestos de fórmula (I) son útiles como intermediarios en la síntesis de cef-3-emas sustituidas, algunos son útiles en etapas de la síntesis diferentes de otros. Así, solamente los compuestos de fórmula (I) donde X es amino o amino sustituido, n = 0, A = >C = O, R = un grupo orgánico y B = un grupo de fórmula (III), (IIIA) o (IIIB), son útiles como precursores directos de las cef-3-emas deseadas. Los compuestos restantes de fórmula (I) son útiles para su conversión en estos precursores directos y, por lo tanto, son intermediarios en una fase anterior de la síntesis como resultará evidente en los

25

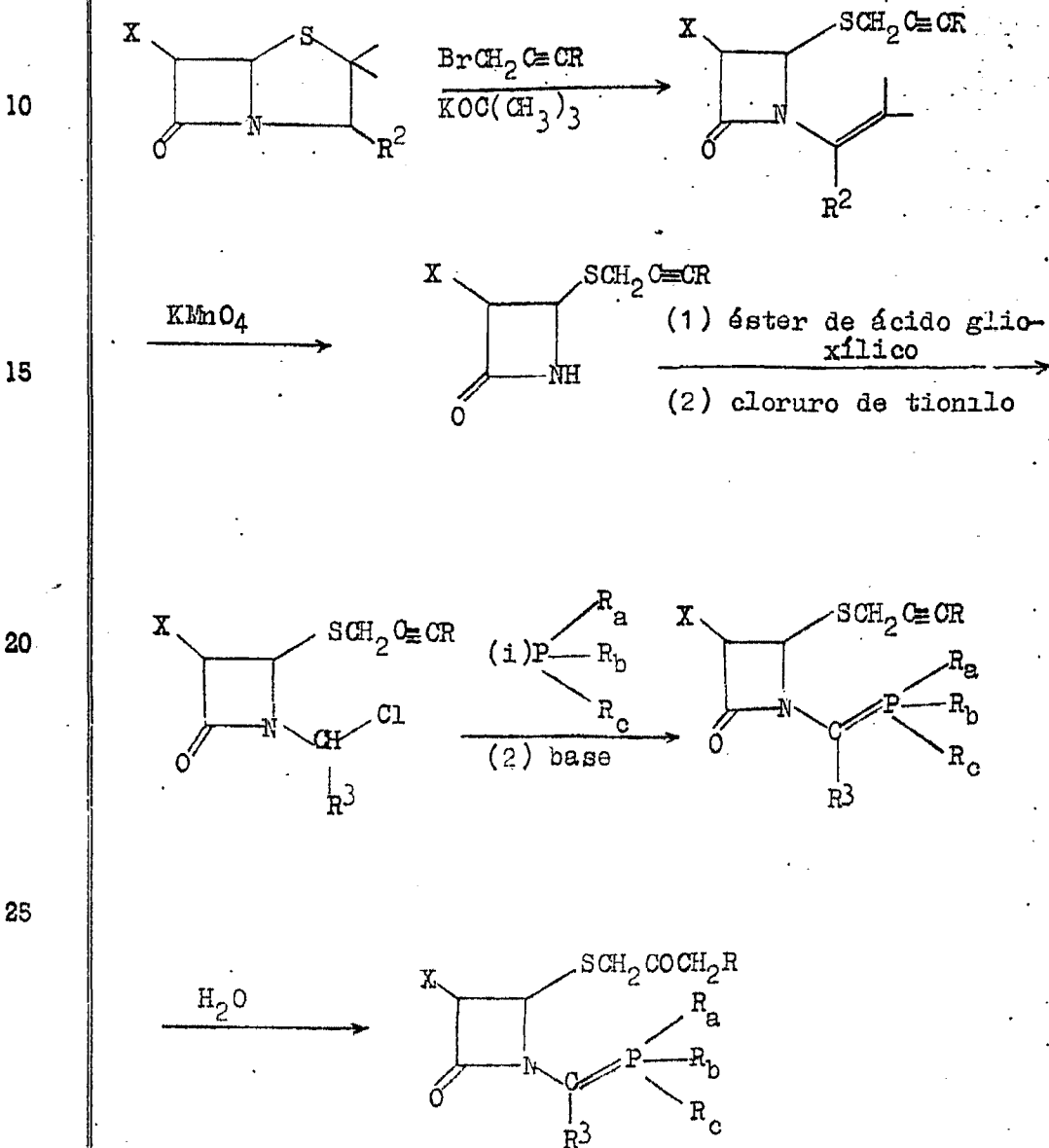
30

402958



1 siguientes esquemas típicos de reacción. Tanto el Esquema I
como el Esquema II dados a continuación son solamente ilus-
trativos y debe entenderse que el orden en el que se lle-
van a cabo las diversas etapas puede ser alterado, según la
5 identidad de los diversos productos intermedios.

ESQUEMA I

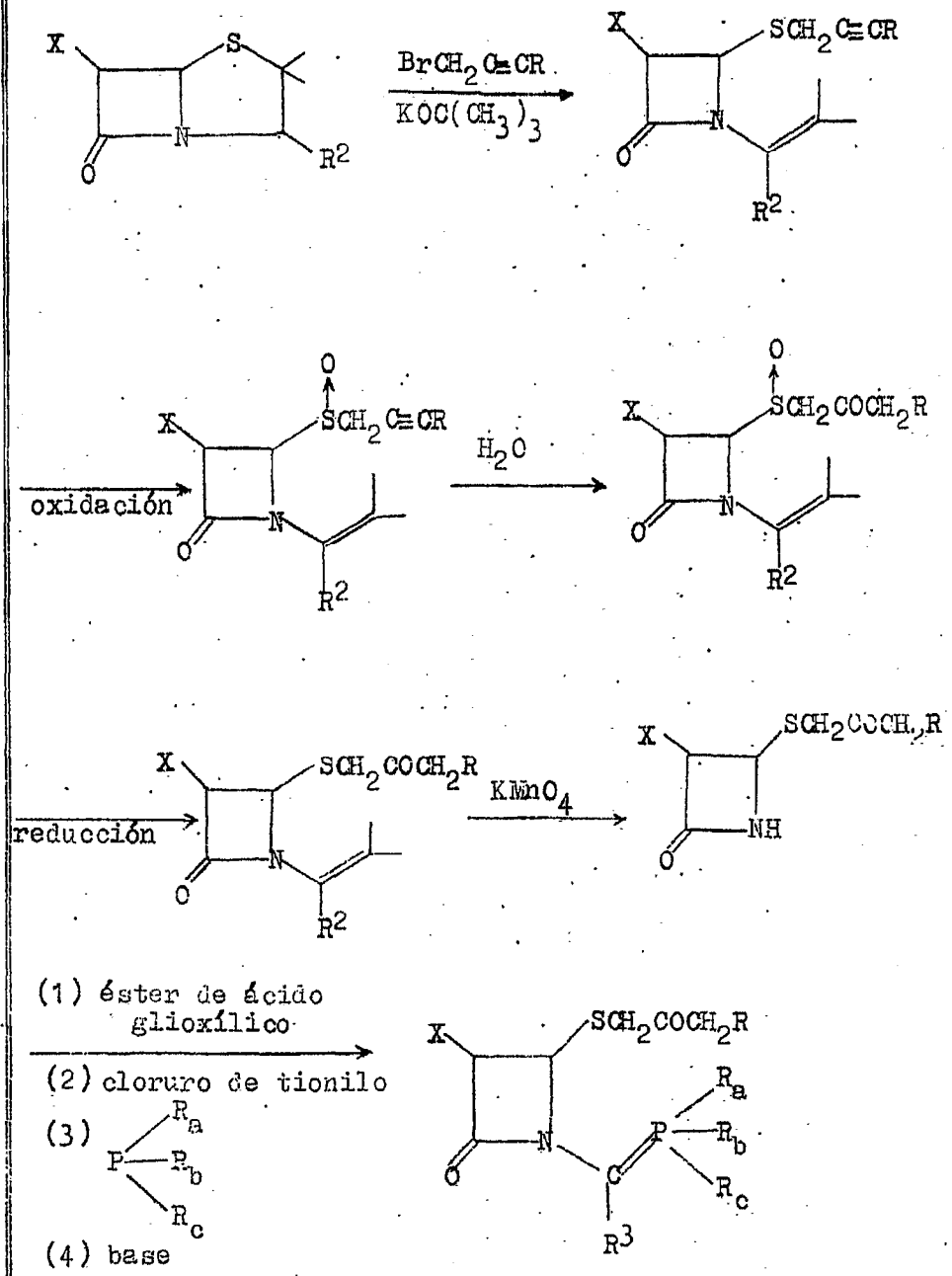


402958

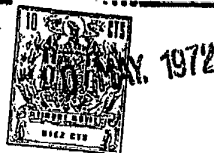


ESQUEMA II

1
5
10
15
20
25
30

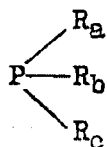


En cada uno de los esquemas anteriores, las etapas individuales han sido descritas generalmente en la Parte A de esta memoria. En ambos casos, las etapas finales han sido representadas como la reacción del intermediario clorado (formado después de la adición del cloruro de tionilo) con



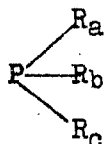
402958

1 el compuesto de fosfina



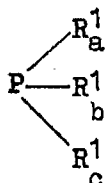
5 (aquí R_a , R_b y R_c tienen el mismo significado que en las fórmulas (III), (IIIA) y (IIIB)) seguido de la adición de una base (siendo necesaria la base para convertir cualquiera de los compuestos de fosfonio en el fosforano neutro deseado). Si en lugar del compuesto de fosfina

10



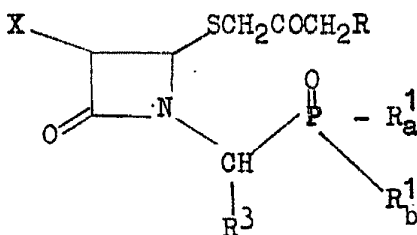
se ha utilizado otro compuesto de fosfina

15



(siendo R_a^1 , R_b^1 y R_c^1 grupos alcoxi o aralcoxi), el producto final responderá a la fórmula:

20



25

Además de las etapas mostradas en los Esquemas (I) y (II), sería posible, si así se deseara, modificar la identidad del grupo X. Por ejemplo, si X era originalmente un grupo amino sustituido adecuado, tal como tritilo, sería posible separar el grupo tritilo casi en cualquier etapa, para producir un grupo amino libre que después, si se deseaba, podría ser acilado, por ejemplo para producir el grupo feno-

30

402958

10 MAY 1958

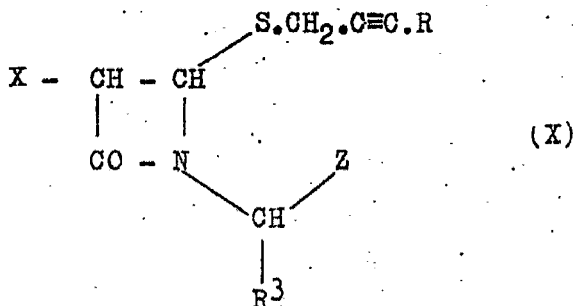


1 sulfoniloxi orgánico, v.g. p-toluensulfoniloxi.

Los radicales R_a , R_b y R_c en el compuesto de fosfina de fórmula (IIIC) pueden ser radicales alquilo inferior o opcionalmente sustituidos, v.g. n-butilo, o radicales fenilo y los radicales R_a^1 , R_b^1 y R_c^1 en el compuesto de fosfina (IIID) pueden ser radicales alcoxi inferior opcionalmente sustituidos, v.g. metoxi o etoxi.

Si se obtiene un compuesto de fosfonio como producto intermedio durante la preparación de los compuestos (IA), los elementos del ácido HX pueden ser eliminados por tratamiento con una base débil, por ejemplo piridina.

En un segundo método para la preparación de compuestos de fórmula (IA) o (IB), un compuesto de fórmula (X):



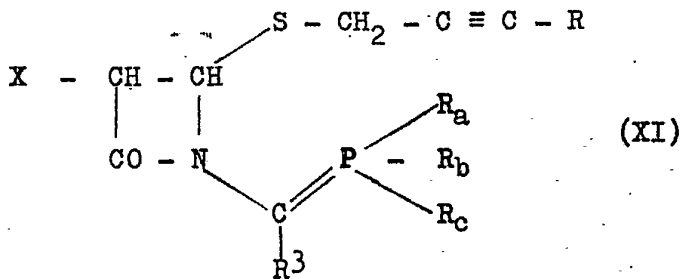
20 donde X, R y R^3 son los definidos al referirnos a la fórmula (VIII) y Z es el definido al referirnos a la fórmula (IX), se hace reaccionar con un compuesto de fosfina de fórmula (IIIC) o (IIID) y, si es necesario, la sal de fosfonio resultante como producto intermedio se convierte por eliminación de los elementos del ácido HZ en un compuesto de fórmula (XI) o (XIA) según el caso:

30

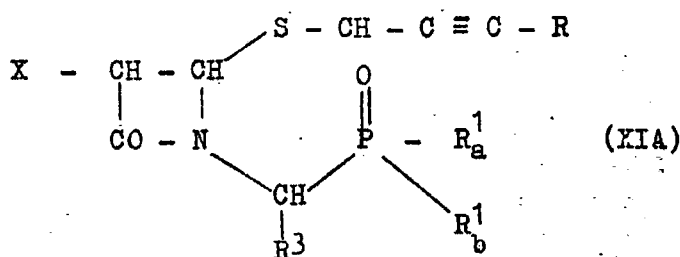


402958

1



5



10

donde X, R, R³, R_a, R_b, R_c, R_a¹ y R_b¹ son los definidos anteriormente y después el compuesto de fórmula (XI) o (XIA) es tratado con agua en presencia de una fuente de iones mercúricos o, alternativamente, con un alcohol inferior en presencia de una fuente de iones mercúricos seguido de tratamiento con un ácido. Naturalmente, se observará que el procedimiento descrito en el párrafo anterior es simplemente el procedimiento descrito en la Parte A de esta memoria, aplicado a los compuestos (XI) o (XIA).

15

20

En los compuestos (IA) y (IB), el grupo X es amino ó amino sustituido. El término "grupo amino" incluye también el grupo amino protonado tal como se encuentra en las sales de adición con ácidos de los compuestos amínicos. El término "grupo amino sustituido" comprende los grupos amino monosustituídos y disustituídos. Después de la ciclación de (IA) o (IB), ya sea espontáneamente o por calentamiento, el grupo X permanece inalterado hasta terminar en la posición 7 de la cef-3-ema sustituida (VIII). Como las cefalosporinas antibacterialmente activas conocidas contienen grupos acilamino en

25

30

402958



1 la posición 7, es evidente que es deseable que el grupo X
en los compuestos (VIII) sea un grupo acilamino. Esto puede
conseguirse por ciclación de los compuestos (IA) o (IB) don-
de X es el grupo acilamino deseado o (cuando el grupo acilami-
5 no deseado o bien no sobrevive a la ciclación o interfiere
con la eficacia de la etapa de ciclación) por ciclación del
compuesto (IA) o (IB) donde X es un grupo amino protegido,
formando con ello un compuesto (VIII) donde X es un grupo
amino protegido y después separación del grupo protector y
10 acilación del grupo amino libre por cualquiera de los méto-
dos conocidos para acilar el ácido 7-aminocefalosporánico.
Un tercer método, algunas veces menos satisfactorio, de for-
mación de los compuestos (VIII) cuando X es acilamino, con-
siste en ciclar (IA) o (IB) donde X es un grupo amino, for-
mando con ello (VIII) donde X es un compuesto amínico libre
15 y después acilar (VIII) en la forma habitual.

Como ejemplos de grupos X amino sustituidos que no
son grupos acilamino y que pueden encontrarse en los compues-
tos (IA) o (IB) y que habitualmente sobreviven a la etapa de
20 ciclación, podemos citar el trifenilmetilamino, el terc-buto-
xicarbonilamino y el tricloroetoxicarbonilamino. Los grupos
acilamino que sobreviven a la ciclación son fenoxiacetilami-
no y 2-tienilacetilamino, aunque teóricamente no hay ninguna
razón por la cual no se encuentre presente en los compuestos
25 (IA) o (IB) prácticamente cualquiera de los grupos acilamino
conocidos en las penicilinas y cefalosporinas antibacterial-
mente activas.

El grupo R³ en los compuestos (IA) y (IB) es un gru-
po ácido carboxílico esterificado. Aunque puede emplearse
30 casi cualquier grupo ácido carboxílico esterificado, hemos



402958

1 observado una tendencia de los ésteres fuertemente acepto-
res de electrones a reducir el rendimiento del producto ci-
clado (VIII). Por lo tanto, en general, es preferible evi-
tar los ésteres fuertemente aceptores de electrones tales
5 como el éster tricloroetílico. Por analogía con las penici-
linas y cefalosporinas antibacterially activas conocidas,
es de esperar que los compuestos de fórmula (VIII) donde R³
es un grupo ácido carboxílico esterificado sean probablemen-
te menos activos que los correspondientes compuestos donde
10 R³ es un grupo ácido libre o una sal del grupo ácido libre.
Por lo tanto, se prefiere que el grupo R³ de los compuestos
(IA) o (IB) (que naturalmente permanece inalterado durante
la etapa de ciclación) sea fácilmente convertible en un gru-
po ácido carboxílico libre. Aunque muchos ésteres pueden ser
15 desesterificados fácilmente, los tipos preferidos son los
ésteres terc-butílico y p-metoxibencílico.

El grupo R en los compuestos (IA) y (IB) es hidró-
geno o un grupo orgánico. Como el grupo CH₂R termina en la
posición 3 de los compuestos (VIII) y como se sabe que la
20 identidad de los grupos en la posición 3 de las cefalosporinas
conocidas ejerce un efecto sobre la actividad antibacteriana
de las cefalosporinas, es evidente que el procedimiento de
esta invención es de gran importancia y versatilidad. Permi-
te introducir en la posición 3 del anillo de cef-3-ema un
25 grupo CH₂R donde R es hidrógeno o casi cualquier grupo orgá-
nico, cuando los métodos previamente existentes para modifi-
car los grupos en esta posición solamente permitían la sus-
titución del grupo 3-acetoxi de las cefalosporinas naturales
por hidrógeno o por grupos nucleofílicos. Entre los grupos
30 orgánicos R que pueden encontrarse en los compuestos (IA) o



402958

1 (IB) (y, por lo tanto, en el compuesto (VIII)) se encuen-
tran los grupos alquilo y alquilo sustituido, v.g. metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-
butilo, ciclopentilo, ciclohexilo; grupos alcoxialquilo,
5 v.g. metoxietilo, etoxietilo; grupos aciloxi, v.g. acetoxi;
grupos arilo, v.g. fenilo, naftilo; grupos fenilo y nafti-
lo sustituidos, v.g. aquellos en los que los sustituyentes
son hidroxilo, alcoxi, aralcoxi, ácido carboxílico, sales, és-
teres o amidas de grupos ácido carboxílico, nitro, amino,
10 amino sustituido, halógeno o grupos alquilo inferior; gru-
pos aralquilo, v.g. bencilo, bencilo sustituido, feniletilo
y feniletilo sustituido.

Como el proceso de ciclación antes indicado está des-
tinado a producir cef-3-emas antibacteriamente activas, la
15 configuración preferida de los materiales de partida (IA) y
(IB) es la encontrada en las cefalosporinas activas natura-
les, a saber las descritas por las fórmulas (IA') y (IB').

Resultará evidente de la discusión anterior que el
procedimiento de ciclación señalado permite la formación de
20 un gran número de cef-3-emas sustituidas. Muchos de los com-
puestos que pueden ser formados por este procedimiento son
ésteres de cefalosporinas conocidas pero algunos de los com-
puestos (VIII) son compuestos nuevos por su propio derecho,
no accesibles previamente por los métodos conocidos. La si-
25 guiente Parte D de esta memoria trata de estas nuevas estruc-
turas.

PARTE D

En la Parte C de esta memoria hemos descrito un pro-
cedimiento para la preparación de algunas cef-3-emas susti-
30 tuídas. Algunas de estas cef-3-emas son compuestos nuevos por

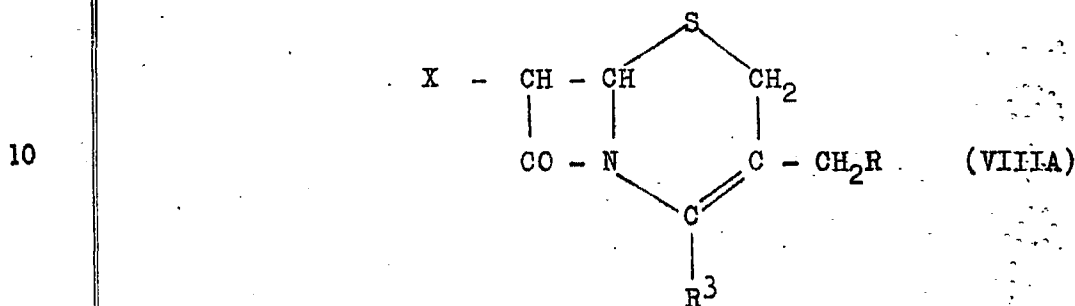


MAY 1972

402958

1 su propio derecho, teniendo algunas de ellas una actividad antimicrobiana y siendo útil el resto como intermediarios para la conversión en compuestos antimicrobianamente activos.

5 Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto de esta invención, se proporciona una clase de compuestos de fórmula (VIII A):



15 donde X es un grupo amino sustituido; R³ es un grupo ácido carboxílico o una sal, éster o tioéster de un grupo ácido carboxílico y R es un grupo alquilo inferior, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

20 En la fórmula (VIII A) anterior, X es un grupo amino sustituido. Los sustituyentes preferidos son los que se separan fácilmente para dejar un grupo amino no sustituido, sin afectar al resto de la molécula. Son ejemplos de grupos amino sustituidos de este tipo el trifenilmetilamino (el grupo trifenilmetilo puede separarse por hidrogenación catalítica o por tratamiento con ácido), el terc-butoxicarbonilamino (separable por tratamiento con un ácido anhídrido) y el tricloroetoxicarbonilamino (separable por reducción con cinc y ácido acético).

25 Otro grupo preferido de grupos amino sustituidos es el grupo acilamino, especialmente los que, como el fenoxi-

30

10



402958

1 acetamido, se encuentran en las penicilinas y cefalosporinas antibacterialmente activas.

5 También en la fórmula (VIII A) el grupo R es un grupo alquilo inferior o alquilo sustituido, v.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo y ciclohexilo; fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido, siendo ejemplos de los sustituyentes que pueden encontrarse presentes los átomos de halógeno, los grupos amino y amino sustituido, nitro, ácido carboxílico y ácido sulfónico, formilo, acilo, hidroxilo, alcoxi y grupos hidroxilo esterificados.

10 Los compuestos de fórmula (VIII A) donde R³ es un grupo ácido carboxílico, una sal del mismo o un éster que sea fácilmente hidrolizable en el organismo, v.g. acetoximetilo o pivaloiloximetilo y donde X es un grupo acilamino, habitualmente presentan actividad antibacteriana. Algunos de los compuestos restantes de fórmula (VIII A), donde la estereoquímica del anillo de acetidina es la indicada en la fórmula (IA¹) poseen un pequeño grado de actividad antibacteriana pero su principal aplicación es como productos intermedios para la conversión en análogos de la cefalosporina antibacterialmente activos (cef-3-emas sustituidas).

20 La principal novedad de los compuestos de fórmula (I) reside en la identidad del grupo R. Hasta ahora, la gama de reacciones que permitía la modificación del núcleo de las cefalosporinas naturales en la posición 3 del anillo sulfurado estaba gravemente limitada. Ninguna de las reacciones hasta ahora conocidas permitía la preparación de compuestos de fórmula (VIII A) donde R fuera el definido.

30



402958

PARTE E

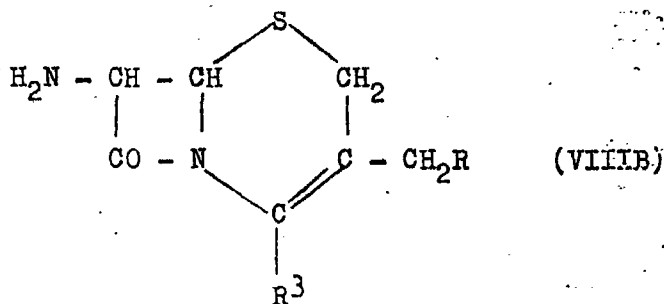
1

En la Parte D de esta memoria hemos descrito una clase de nuevos derivados sustituidos de cef-3-emas que contienen un grupo amino sustituido en la posición 7 del anillo de cefe-3-ema.

5

De acuerdo con otro aspecto de esta invención, se proporciona una clase de compuestos de fórmula (VIII B) y sales de adición con ácidos de los mismos:

10



15

donde R³ es un grupo ácido carboxílico o una sal, éster o tioéster de un grupo ácido carboxílico; y R es un grupo alquilo inferior, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido.

20

También en la fórmula (VIII A) el grupo R es un grupo alquilo inferior o alquilo sustituido, v.g. metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo y ciclohexilo; fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido, siendo ejemplos de sustituyentes que pueden encontrarse presentes los átomos de halógeno o los grupos amino, amino sustituido, nitro, ácido carboxílico, ácido sulfónico, formilo, acilo, hidroxilo, alcoxi e hidroxilo esterificado.

25

30

Los compuestos de fórmula (VIII B) pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (VIII A) (descritos en la Parte D) por separación del sustituyente del grupo

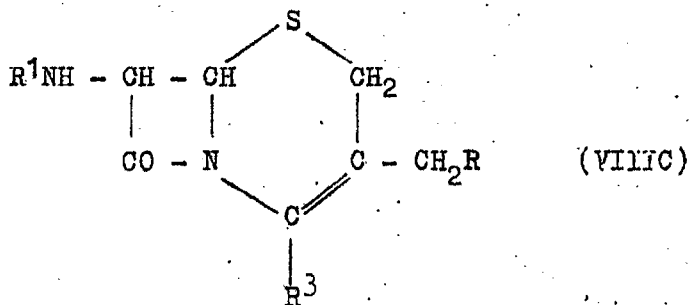
402958

10



1 amino sustituido X y, si se desea, nueva modificación del grupo R³. Las modificaciones que están permitidas sobre el grupo R³ de los compuestos de fórmula (VIII A) y (VIII B) re-
 5 sultarán fácilmente evidentes para los familiarizados con la química de la penicilina y de la cefalosporina, por ejemplo separación del grupo éster o tioéster para dar un ácido libre, y conversión del grupo ácido libre en una sal o en un nuevo éster.

10 También está incluido dentro de los límites de esta invención un procedimiento para la preparación de análogos de cefalosporina de fórmula (VIII C):



15 donde R¹ es un grupo acilo orgánico; R es un grupo alquilo inferior, alquilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, bencilo o bencilo sustituido; R³ es un grupo ácido carboxílico o una sal, éster o tioéster de un grupo ácido carboxílico; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII B) o una sal de adición con
 20 ácidos o un derivado sililado del mismo, con un derivado acilante reactivo del ácido apropiado (XII):



25 y, si se emplea un derivado sililado de un compuesto de fórmula (VIII B), separación del grupo sililo para formar el compuesto deseado de fórmula (VIII B).

30 En las fórmulas (VIII B), (VIII C) y (XII), el grupo



402958

1 R¹ es un grupo acilo orgánico. Los grupos acilo adecuados
son los encontrados en las penicilinas y cefalosporinas an-
tibacterially activas (comprendidas las penicilinas y
5 cefalosporinas semisintéticas). Estos son fenilacetilo,
3-tienilacetilo y fenoxiacetilo.

Las condiciones de reacción para llevar a cabo el
procedimiento de esta invención son todas ellas análogas
a las condiciones utilizadas en la preparación de las peni-
cilinas y cefalosporinas semisintéticas. Así, los derivados
10 reactivos adecuados del ácido (IV) son los haluros de áci-
do, v.g. el cloruro o el bromuro, los anhídridos, los an-
hídridos mixtos y los productos intermedios reactivos for-
mados a partir del ácido y una carbo-di-imida o un carbonil-
di-imidazol. Es evidente que si se encuentra en el radical
15 R¹ un grupo reactivo tal como un grupo amino, éste tendrá
que ser protegido durante el curso de la reacción. En este
caso, puede emplearse cualquiera de los grupos protectores
conocidos en la bibliografía sobre la síntesis de α -amino-
bencilpenicilina o α -aminobencilcefalosporinas. Los siguien-
20 tes ejemplos ilustran esta invención. En todos los ejemplos
donde se encuentre un anillo de azetidín-2-ona, la configu-
ración estereoquímica del anillo es la misma encontrada en
las penicilinas naturales antibacterially activas (es
decir, la configuración mostrada en la fórmula (IA¹) ante-
rior).



MAY 1972

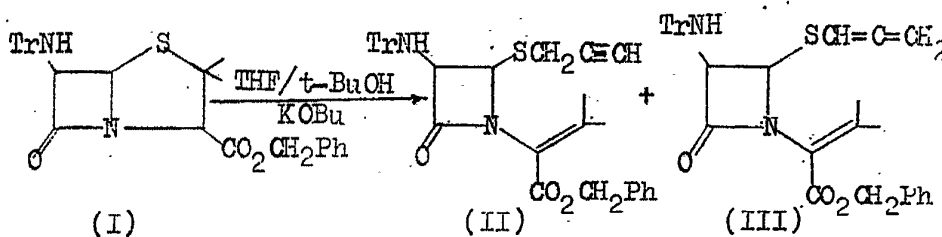
402958

EJEMPLO 1

(A) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidina-2-ona (II)

y

1-(1-Benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(aleniltio)azetidina-2-ona (III)



En 100 ml. de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco y terc-butanol, bajo nitrógeno, se agitan 5,48 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilinato de bencilo (I) y se añaden 2,38 g de bromuro de propargilo. A lo largo de media hora se añade gota a gota una solución de 1,30 g de terc-butóxido potásico en 12 ml de terc-butanol y 12 ml de tetrahidrofurano. Después de transcurridos 15 minutos más, la mezcla de reacción se evapora a vacío hasta volumen reducido y se añade acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía sobre 150 g de sílice, eluyendo con 2 litros de acetato de etilo/éter de petróleo 1:9 para dar 1,58 g de (III) en forma de espuma.

ν_{\max} (CHCl₃): 1940 (aleno), 1760 (β-lactama), 1715 (éster), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

δ ppm (CDCl₃): 2,16 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,84 (b.s. 1H, intercambiado con D₂O) 4,43 (señal ensanchada,

402958



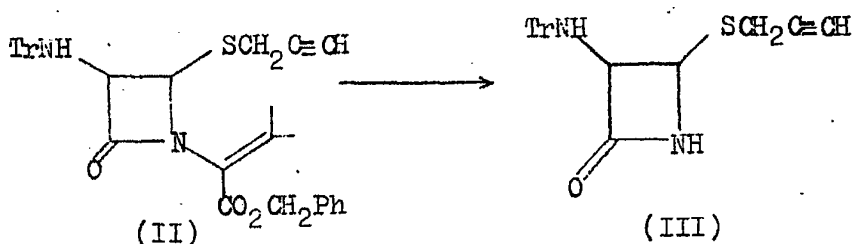
1 que se aplasta a un doblete 1H, J = 5 Hz después de inter-
cambio con D₂O), 4,76 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,07 (cuartete AB,
2H, J = 12 Hz), 4,63 - 5,5 (m, 3H), 7,10 - 7,66 (m, 2OH).

5 Mediante una nueva elución de la columna con 500 ml
de acetato de etilo/éter de petróleo (2:8) se obtienen
2,85 g de (II), p.f. 86-88°. (Encontrado: C, 75,45; H, 6,19;
N, 4,45; S, 5,23 %; C₃₆H₃₄N₂O₃S requiere: C, 75,25; H, 5,96;
N, 4,88; S, 5,58 %).

10 ν_{max} (CHCl₃): 3250 (triple enlace C-H); 1759
(β-lactama), 1718 (éster), 1622 (doble enlace) cm⁻¹.

δ ppm (CDCl₃): 1,98 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), (el
C-H acetilénico queda debajo de estas dos señales), 2,67
(t, 2H), 3,6 (m, 1H), 4,53 (d, 1H, J = 5Hz), 4,83 (d, 1H,
J = 5 Hz), 5,08 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,0-7,7 (m, 5H).

15 (B) Preparación de 3-(trifenilmetilamino)-4-(propargilitio)-
azetidín-2-ona (IV)



25 (i) Se disuelven 288 mg de la lactama (II) en 3 ml
de piridina y la solución se enfría a unos 0-5°C en un baño
de hielo. Se añaden 0,2 ml de agua seguidos de 118 mg de
permanganato potásico y la mezcla se agita durante 1 hora
a 0-5°C. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y 20 ml de
salmuera y la mezcla se sacude fuertemente para coagular el
dióxido de manganeso. Este último se separa por filtración
a través de kieselguhr, lavándose bien la torta del filtro
30 con acetato de etilo. Se separa la capa orgánica, se lava



402958

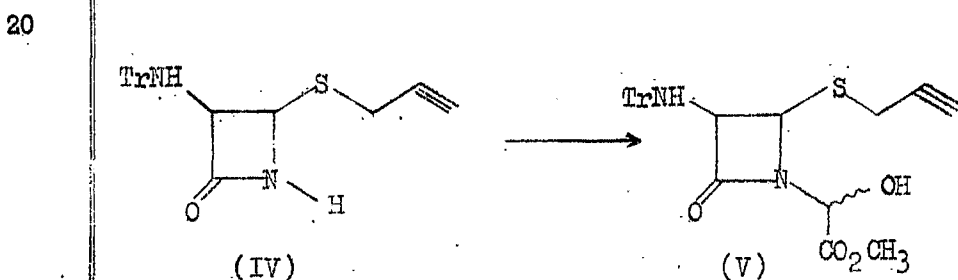
1 con ácido clorhídrico N y agua, se seca y se evapora para dar 244 mg de un aceite. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 95 mg de material de partida inalterado y 62 mg de (IV) en forma de espuma.

5 ν_{\max} : 3395 (NH), 3295 (C-H acetilénico), 1768 (β -lactama) cm^{-1} .

δ ppm (CDCl_3): 2,22 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,03 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz), 3,00 (bs, 1H, intercambiado con D_2O), 4,62 (bs, 2H), 6,43 (bs, 1H, intercambiado con D_2O), 7,3 (m, 15H).

10 (ii) Se disuelven 288 mg de la β -lactama (II) en 7 ml de acetona que contienen 0,25 ml de piridina y la solución se enfría en un baño de hielo a $0-5^\circ\text{C}$. Se añaden gota a gota, a lo largo de 3 horas, 118 mg de permanganato potásico disueltos en 5 ml de agua. Trabajando como en (i) y cromatografiando sobre sílice se obtienen 43 mg de material de partida y 23 mg de (IV).

15 (C) Preparación de 1-(1-hidroxi-1-metoxicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona (V)



25 Se calientan a reflujo en 3 ml de benceno 56 mg de 3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona (IV) y 177 mg de glioxalato de metilo, teniendo cuidado de separar el agua. Al cabo de hora y media se evapora el disolvente y el residuo se cromatografía sobre sílice para dar

30

402958

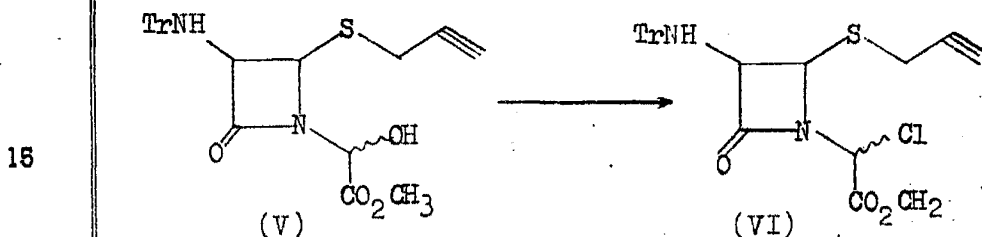


1 49 mg de (V) en forma de sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 3450 (-OH), 3250 (C-H acetilénico), 1770 (β -lactama), 1750 (éster) cm⁻¹.

5 RMN (CDCl₃): Este espectro indica claramente que el producto es una mezcla de dos epímeros cuya configuración difiere en el átomo de carbono asimétrico recién introducido. Las señales a 4,62 δ y 4,70 δ (después del intercambio con D₂O) son atribuidas al protón metínico adyacente al grupo hidroxilo en cada isómero.

10 (D) Preparación de 1-(1-Cloro-1-metoxicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargilitio)azetidín-2-ona (VI)



20 Se enfrían a -10°, bajo nitrógeno, 188 mg de la lactama (V) en 6 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco y dioxano. Después se añaden 98 mg de piridina y 1,5 ml de dioxano seco, seguido de la adición gota a gota de 0,09 ml de cloruro de tionilo en 1,5 ml de dioxano seco a lo largo de 2-3 minutos. Después de 15 minutos más, se filtra el sólido precipitado y el filtrado se evapora a se-

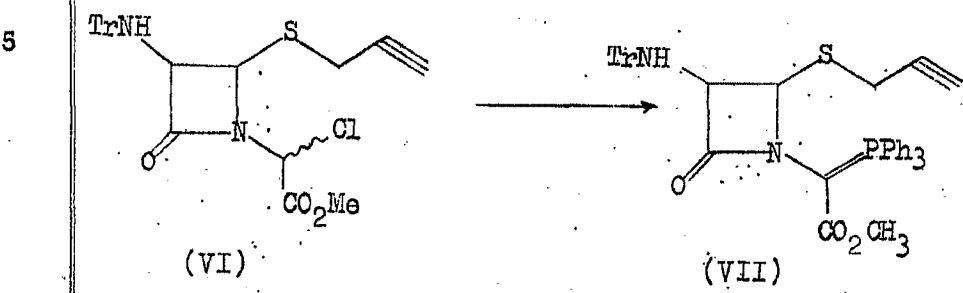
25 quedad. Se añade tolueno seco y se separa del sólido por decantación. La solución orgánica se evapora para dar 190 mg de (VI) en forma de sólido amorfo.

ν_{\max} 3280 (C-H acetilénico), 1770 (ancho, β -lactama y éster) cm⁻¹.

402958



1 (E) Preparación de 1-(1-metoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidimetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(propargiltio)azetidina-2-ona (VII)

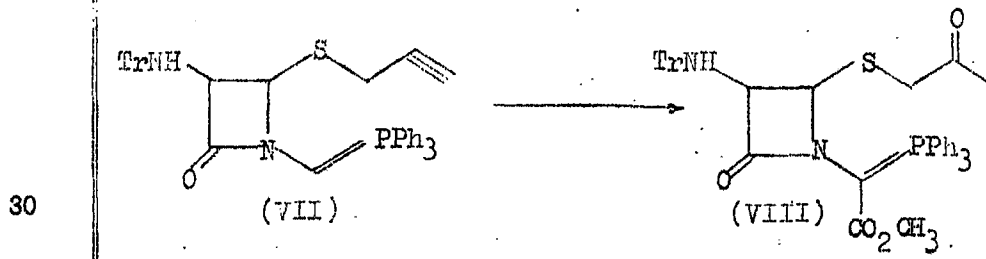


10 Se disuelven 190 mg del producto crudo (VI) procedente de (D) en 6 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco y dioxano y se añaden, bajo nitrógeno seco, 210 mg de trifenilfosfina y 65 mg de piridina. La mezcla se calienta a 50° durante 7 horas y después se evapora a sequedad. El residuo se recoge en tolueno seco y se evapora de nuevo. El residuo se cromatografía sobre sílice para dar 158 mg de (VII) en forma de sólido amorfo.

15 ν_{max} (CHCl₃): 3260, 1750 (ancha), 1610 (ancha), cm⁻¹.

20 δ_{ppm} (CDCl₃): 7,9 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 7,6 (m, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,48 (s, 3H), 5,6 (m, 1H), 5,1 (m, 1H), 2,3 (m, 3OH).

25 (F) Preparación de 1-(metoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidimetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(acetontio)azetidina-2-ona (VIII)



402958



1 Se tratan 124 mg de la lactama (VII) en 2 ml de pi-
peridina húmeda con 88 mg de cloruro mercúrico, bajo nitró-
geno. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
16 horas y después se filtra a través de Celite, lavando
5 bien la torta del filtro con acetato de etilo y agua. Se la-
va la capa orgánica con ácido clorhídrico diluido y salmue-
ra, se seca y se evapora para dar 137 mg de un sólido amor-
fo. Por cromatografía sobre sílice se obtienen 117 mg del
producto (VIII) en forma de sólido amorfo.

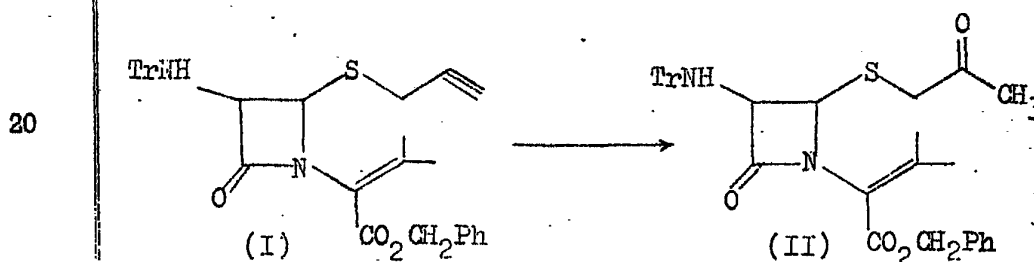
10 ν_{max} (CHCl₃): 1750, 1740, 1720, 1615 cm⁻¹.

Se repite exactamente el procedimiento anterior a
excepción de que se emplea piperidina seca y se omite el
cloruro mercúrico. Se obtiene el producto (VIII).

EJEMPLO 2

15 1-(1-Benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilme-
tilamino)-4-(acetontio)azetidina-2-ona (II)

METODO 1



25 Se agitan 574 mg de la lactama (I) preparada en el
Ejemplo 1 (A) y 544 mg de cloruro mercúrico en 4,5 ml de pi-
peridina húmeda, a la temperatura ambiente durante 16 horas.
Se filtra la mezcla a través de Celite y la torta del filtro
se lava bien con acetato de etilo y agua. La solución en ace-
tato de etilo se lava con ácido clorhídrico diluido y sal-
muera, se seca y evapora para dar 618 mg de un sólido amorfo.

30



402958

1

Por cromatografía sobre sílice se obtienen 534 mg del producto (II) en forma de sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (β -lactama), 1710 (ancha, éster y cetona), 1620 (doble enlace) cm⁻¹.

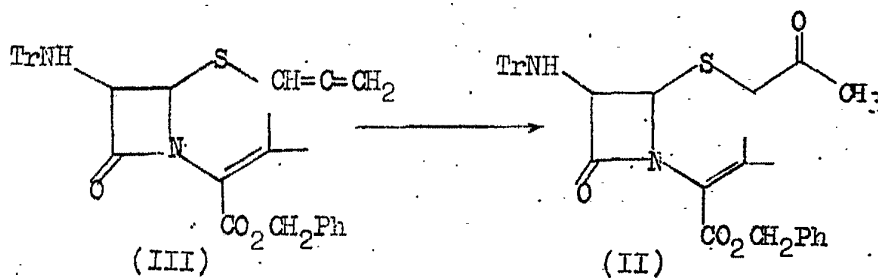
5

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,98 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,70 (2H, cuartete AB, J = 16 Hz), 2,94 (b.s., 1H, intercambiado con D₂O), 4,6 (multiplete, 2H, que se aplasta a dos dobletes a 4,48, J = 5 Hz y 4,63, J = 5 Hz por intercambio con D₂O), 5,12 (cuartete AB, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (m, 2OH).

10

METODO 2

15



20

Se agitan 288 mg de la lactama (III) preparada como en el Ejemplo 1 (A) y 272 mg de cloruro mercúrico en 2 ml de piperidina húmeda a la temperatura ambiente, durante 22 horas. Trabajando como en el método 1 se obtiene un sólido amorfo que se cromatografía sobre sílice para dar 26 mg de (III) inalterado y 195 mg del producto (II) en forma de sólido amorfo.

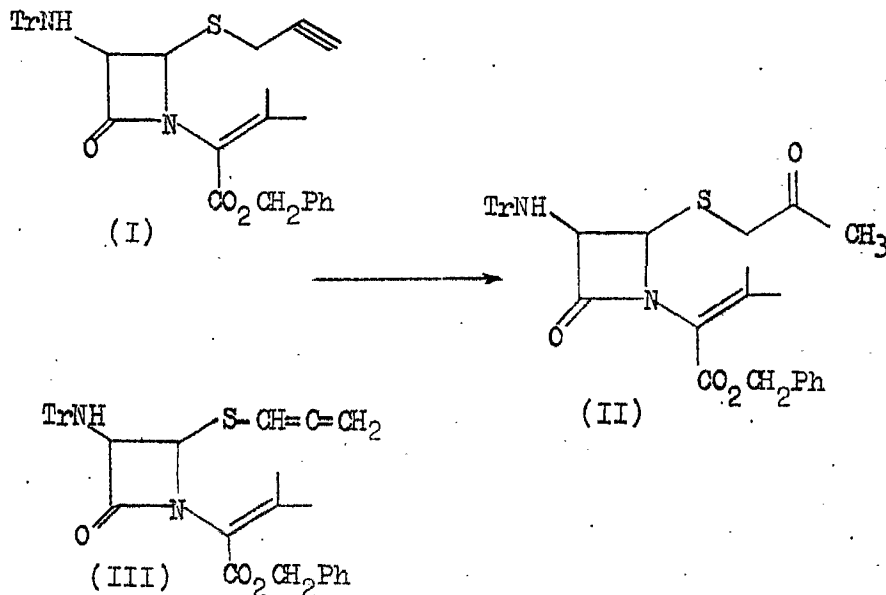
25

30



402958

1 METODO 3



15 La mezcla cruda de (I) y (III) preparada como en el Ejemplo 1 (A) por reacción de 6 β -trifenilmetilaminopenicilاناتo de bencilo con bromuro de propargilo/terc-butóxido potásico en terc-butanol/tetrahidrofurano se agita en 4,5 ml de piperidina húmeda conteniendo 544 mg de cloruro mercúrico, durante 20 horas a la temperatura ambiente. Tra-

20 bajando como en el método 1 y cromatografiando el producto crudo sobre sílice se obtienen 17 mg de (III) inalterado y 410 mg de la cetona requerida (II) en forma de sólido amorfo.

25 METODO 4

Se disuelven 585 mg de la lactama (I) preparada como en el Ejemplo 1 (A) en 20 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de agua y se añaden 1,6 g de acetato mercúrico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 48 horas, se añade acetato de etilo y se hace pasar sulfuro de hidrógeno durante 2 minutos. El precipitado negro se agita a la tempera-

30



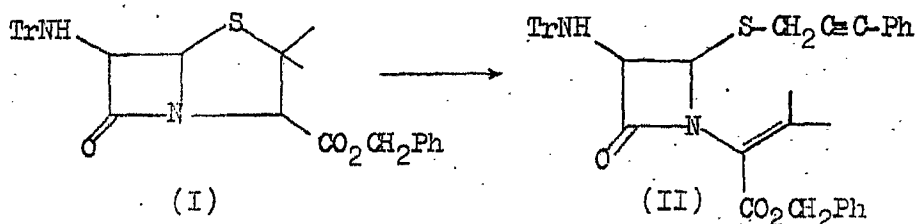
1972

402958

1 tura ambiente durante 20 minutos y después se filtra a tra-
 vés de Celite, lavando bien con acetato de etilo. La capa
 orgánica se lava con agua, se seca y evapora. El residuo se
 cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al
 5 10 % en éter de petróleo para dar 117 mg del material de
 partida (I) inalterado y 140 mg del producto (II) en forma
 de sólido amorfo.

EJEMPLO 3

(A) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propene-
 10 nil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-inoiltio)-
azetidín-2-ona (II)



METODO 1

20 Se agitan 2,74 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicil-
 lanato de bencilo en 50 ml de tetrahidrofurano seco conte-
 niendo 1 g de 1-bromo-3-fenilprop-2-ino, bajo nitrógeno. Se
 añaden 0,48 g de hidruro sódico (dispersión al 60 % en acei-
 te) y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante
 48 horas. Después se diluye la mezcla de reacción con ace-
 25 tato de etilo y la capa orgánica se lava con salmuera y
 agua. El extracto en acetato de etilo secado se evapora a
 sequedad y el residuo se tritura con acetato de etilo. Por
 filtración se obtienen 1,05 g de material de partida inal-
 terado. Por cromatografía de las aguas madres sobre sílice,
 30 eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) se ob-



402058

1 tienen 230 mg del éster inicial inalterado (I) y 905 mg del producto (II) en forma de espuma.

ν_{\max} (CHCl_3): 1760 (β -lactama), 1715 (éster), 1625 (doble enlace).

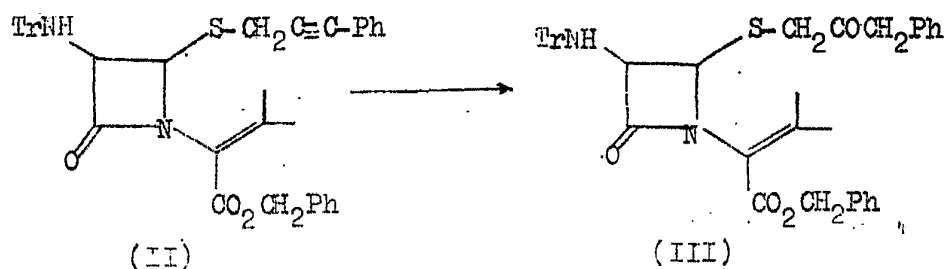
5 δ_{ppm} (CDCl_3): 2,07 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,95 (cuartete AB, $J = 17$ Hz), 2,95 (b, 1H, intercambiado con D_2O), 4,55 (señal ensanchada que se aplasta a un doblete, 1H, $J = 5$ Hz, después de intercambio con D_2O), 4,93 (d, $J = 5$ Hz), 4,98 (s, 2H), 7-7,7 (m, 25H).

10 METODO 2

Se agitan 2,74 g de 6- β -(trifenilmetilamino)penicilinato de bencilo (I) en 50 ml de una mezcla 1:1 de tetrahydrofurano seco y terc-butanol y se añade 1 g de 1-bromo-3-fenilprop-2-ino. Se añade gota a gota, a lo largo de 2 horas, una solución de 0,65 g de terc-butóxido potásico en 6 ml de terc-butanol y 6 ml de tetrahydrofurano. Después de 15 10 minutos más de tratamiento como en el Ejemplo 1, se obtiene una espuma. Esta última se cromatografía sobre 100 g de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para dar 260 mg del material de partida inalterado y 2,15 g del producto (II) en forma de espuma.

20 (B) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-onatio)azetidín-2-ona

25





1
5
10
15
20
25
30

Se disuelven 326 mg de la lactama (II) en 2 ml de piperidina húmeda y se añaden 272 mg de cloruro mercúrico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 48 horas y después a 85° durante 2 horas y media. Se filtra la mezcla a través de Celite y la torta del filtro se lava bien con acetato de etilo y agua. La solución en acetato de etilo se lava con ácido clorhídrico diluido y salmuera, se seca y evapora para dar 310 mg de un sólido amorfo. Por cromatografía sobre 10 g de sílice se obtienen 192 mg de la cetona (III) en forma de espuma.

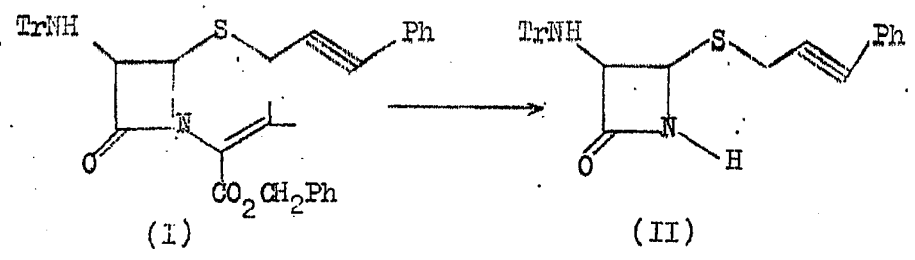
ν_{max} (CHCl₃): 1765 (β -lactama), 1720 (éster y cetona), 1630 (doble enlace) cm⁻¹.

δ ppm (CDCl₃): 1,97 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,72 (cuartete AB, J = 15 Hz), 2,84 (b.s., 1H, intercambiado con D₂O), 3,62 (s, 2H), 4,45 (m, 1H, que se aplasta a un doblete, J = 5 Hz, por intercambio con D₂O), 4,65 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,08 (cuartete AB, J = 12 Hz), 6,9-7,6 (m, 25H).

Se repite el procedimiento anterior empleando piperidina seca y en ausencia de cloruro mercúrico. De nuevo se obtiene el producto (III).

EJEMPLO 4

(A) Preparación de 3-(Trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-enil)azetidina-2-ona (II)



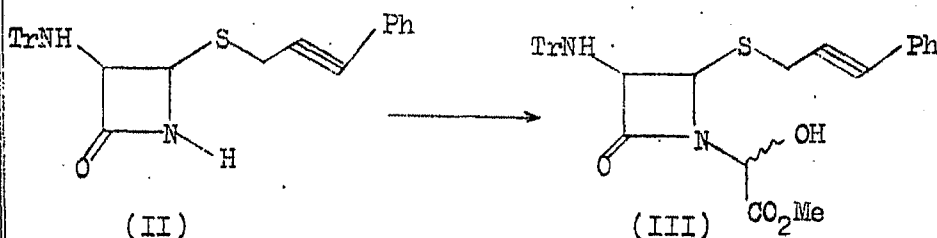
Se disuelven 3,24 g de la lactama (I) preparada en

46-
402958

1 el Ejemplo 2 (A) en 30 ml de piridina y 2 ml de agua y la
mezcla se enfría en un baño de hielo. Se añaden 1,19 g de
permanganato potásico sólido y la mezcla se agita durante
5 se sacude fuertemente para coagular el dióxido de mangane-
so. Este último se separa por filtración a través de kie-
selguhr, lavando bien la torta del filtro con acetato de
etilo. Se separa la capa orgánica, se lava con ácido clor-
hídrico N y agua, se seca y evapora hasta formar 2,67 g de
10 una espuma. Por cromatografía sobre sílice se obtienen
826 mg de material de partida (I) inalterado y 674 mg de
(II) en forma de espuma. Por trituración de esta última
con acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo (60-80°)
se obtienen 576 mg de un sólido blanco. Una muestra recris-
15 talizada en acetato de etilo/éter de petróleo (60-80°) tie-
ne un punto de fusión de 109-110°.

ν_{\max} (CHCl₃): 3300, 3230, 1765 cm⁻¹

(B) Preparación de 1-(1-hidroxi-1-metoxicarbonilmetil)-3-
(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)-
20 azetidín-2-ona (III)



30 Se calientan a reflujo 526 mg de la lactama (II) y
1,17 g de glioxilato de metilo en 25 ml de benceno seco,
proporcionando los medios para separar el agua. Al cabo de
hora y media se evapora el disolvente y el residuo se cro-

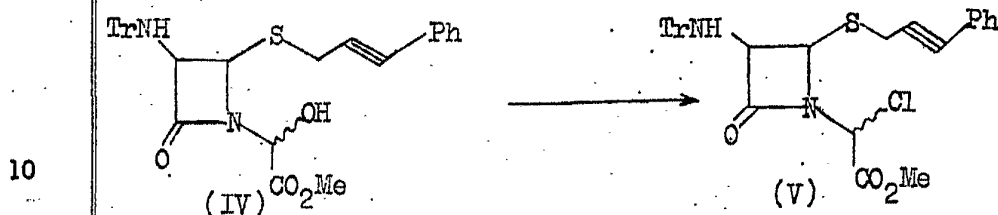


402958¹⁰

1 matografía sobre sílice para dar 399 mg de (III) en forma de sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 3475 (-OH), 1770 (β -lactama), 1750 (éster) cm⁻¹.

5 (C) Preparación de 1-(1-cloro-1-metoxicarbonilmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidina (IV)

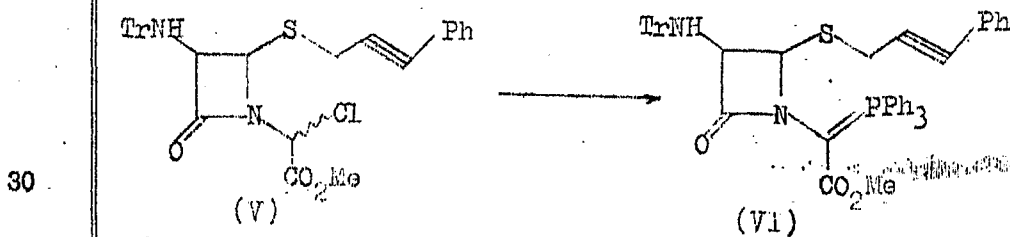


15 Se disuelven 395 mg de la lactama (IV) en 14 ml de una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco y dioxano y la solución se enfría a -10° bajo nitrógeno. Después se añaden 176 mg de piridina en 1 ml de dioxano seco, seguido de adición

20 gota a gota de 0,153 ml de cloruro de tionilo en 4 ml de dioxano seco a lo largo de 2-3 minutos. Transcurridos 15 minutos más, se separa por filtración el precipitado sólido y el filtrado se evapora a sequedad. Se añade tolueno seco y se decanta de cualquier sólido formado. La solución orgánica se evapora para dar 419 mg de (V) en forma de sólido amorfo, después de secar durante la noche a vacío.

ν_{\max} (CHCl₃): 1770 (ancho, β -lactama y éster) cm⁻¹.

25 (D) Preparación de 1-(1-metoxicarbonil-1-trifenilfosforanilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidina (VI)



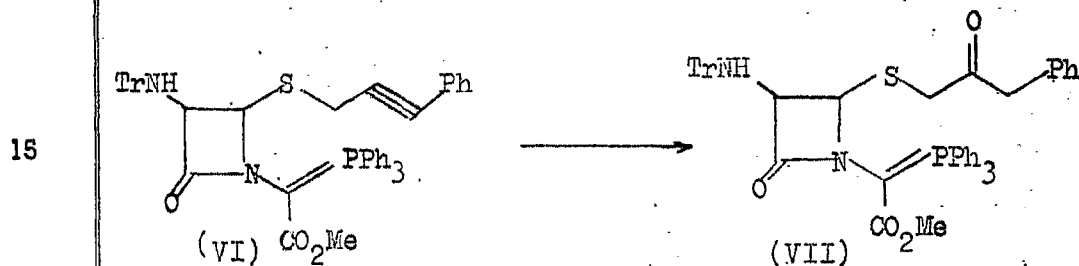
402958



1 Se disuelven 419 mg del cloruro (V) en 12 ml de una
mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco y dioxano, bajo nitro-
geno. Se añaden 370 mg de trifenilfosfina y 111 mg de piri-
dina seca y la mezcla se calienta a 55° durante 13 horas.
5 Se filtra la mezcla de reacción y se evapora el filtrado.
El residuo se recoge en tolueno seco y se evapora de nuevo.
Por cromatografía sobre sílice se obtienen 429 mg de (VI)
en forma de sólido blanco.

ν_{\max} (CHCl₃): 1750 (ancha), 1615 (ancha) cm⁻¹.

10 (E) Preparación de 1-(1-metoxicarbonil-1-trifenilfosforani-
lidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-ona-
tio)azetidín-2-ona (VII)



Se calientan a reflujo 346 mg de la lactama (VI) en
8 ml de piperidina húmeda conteniendo 242 mg de cloruro mer-
cúrico, durante 8,5 horas. Trabajando como en el Ejemplo 1
20 (F), se obtiene un aceite. Por cromatografía sobre sílice
se obtienen 245 mg de (VII) en forma de sólido blanco.

ν_{\max} (CHCl₃): 1755 (ancha), 1720 (ancha), 1615
(ancha) cm⁻¹.

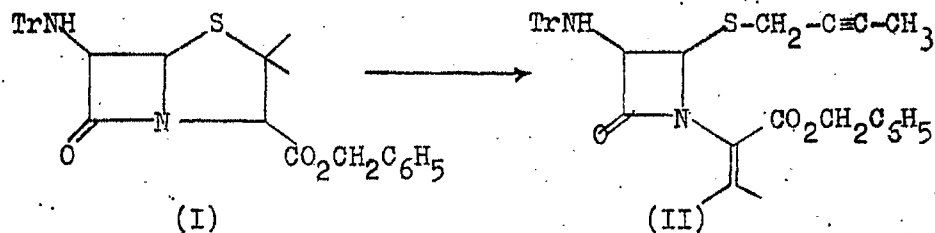
25 Se repite el procedimiento anterior empleando piperi-
dina seca y en ausencia de cloruro mercúrico. De nuevo se
obtiene el producto (VII).

402958



EJEMPLO 5

(A) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(but-2-ino)azetidina-2-ona (II)



Se tratan con 0,2 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico 1,1 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilanoato de bencilo (I) en 40 ml de tetrahidrofurano seco que contienen 0,3 g de 1-bromobut-2-ino (bajo nitrógeno) y se calienta a reflujo durante 7 horas y después se deja agitando durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 150 ml de acetato de etilo y se lava con salmuera y agua. El extracto en acetato de etilo seco se evapora a sequedad y el residuo se tritura con acetato de etilo. Por filtración se obtienen 0,5 g de (I) inalterado. Por cromatografía de las aguas madres sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:7) se obtienen 0,11 g más de material de partida inalterado y después 0,25 g del producto (II) en forma de espuma.

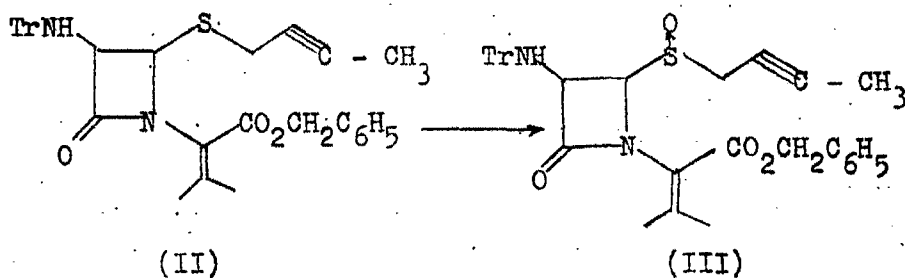
ν_{\max} (CHCl₃): 1760 cm⁻¹ (carbonilo de β-lactama), 1720 cm⁻¹ (éster), 1625 cm⁻¹ (C=C).

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,67 (t, 3H, J = 2,5 Hz), 2,00 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,63 (q, 2H, J = 2,5 Hz), 2,92 (d, 1H, intercambio con NH), 4,50 (dd, 1H, que se aplasta a singlete J = 5 Hz por adición de D₂O), 4,75 (d, 1H, J = 5 Hz),



5,08 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (Ar, 20H).

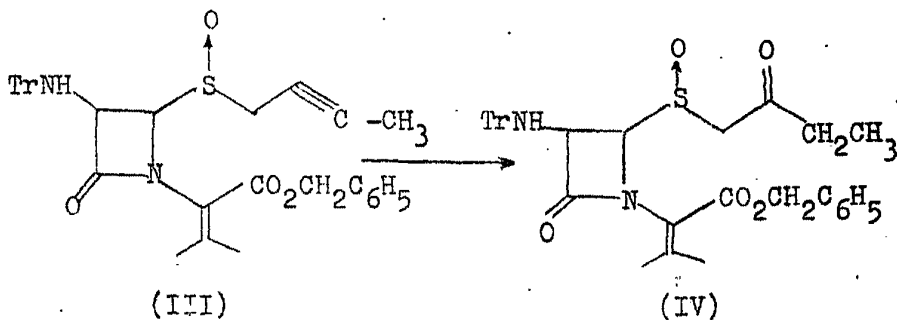
(B) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(but-2-iniltio)azetidín-2-ona (III)



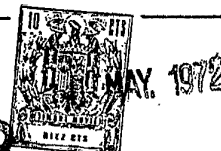
Se disuelven 0,6 g de la lactama (II) en 10 ml de cloroformo y se enfría en un baño de hielo. A lo largo de 20 minutos se añaden gota a gota 0,18 g de ácido m-cloroperbenzoico en 5 ml de cloroformo. Después de 20 minutos más a 0°C, la mezcla de reacción se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico al 5 % y después con agua. La capa de cloroformo seca se evapora para dar una espuma. Por cristalización en éter/éter de petróleo se obtienen 0,376 g del sulfóxido cristalino (III), p.f. 133-135°. (Encontrado: C, 73,5; H, 6,0; N, 4,4; S, 5,3 %; C₃₈H₃₆N₂O₄S requiere: C, 74,0; H, 5,9; N, 4,5; S, 5,2 %).

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1725, 1620 cm⁻¹.

(C) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(2-oxobutiltio)azetidín-2-ona (IV)



402958



1 Se tratan 200 mg del sulfóxido (III) en 3 ml de pi-
 peridina húmeda con 177 mg de cloruro mercúrico y se conti-
 núa agitando a la temperatura ambiente durante 4 horas. La
 mezcla de reacción se diluye con 40 ml de acetato de etilo
 5 y se lava con ácido clorhídrico diluido y después con agua.
 La fase orgánica seca se evapora a sequedad y el residuo se
 cromatografía sobre sílice para dar 142 mg del producto (IV)
 en forma de espuma.

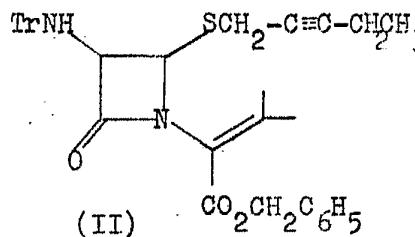
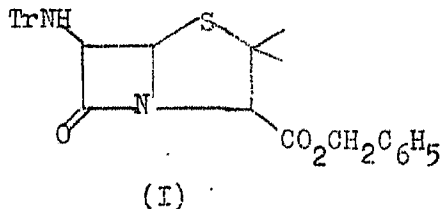
10 ν_{max} (CHCl₃): 1770 (β -lactama), 1710 (éster y ce-
 tona ensanchados), 1620 (doble enlace) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,1-2,4
 (8H, 2 x CH₃ cubriendo el CH₂ del grupo etilo), 3,33 (b,
 1H, intercambio), 3,43 (q, 2H, J = 14 Hz), 4,46 (señal en-
 sanchada, 1H, que se aplasta lentamente a un doblete J =
 15 5 Hz por intercambio con D₂O), 4,66 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,11
 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,0-7,5 (Ar, 20H).

Se repite el procedimiento anterior empleando pipe-
 ridina seca y en ausencia de cloruro mercúrico. De nuevo
 se obtiene el producto (IV).

EJEMPLO 6

20 (A) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propene-
 nil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(pent-2-enil)azetidina-
 2-ona (II)

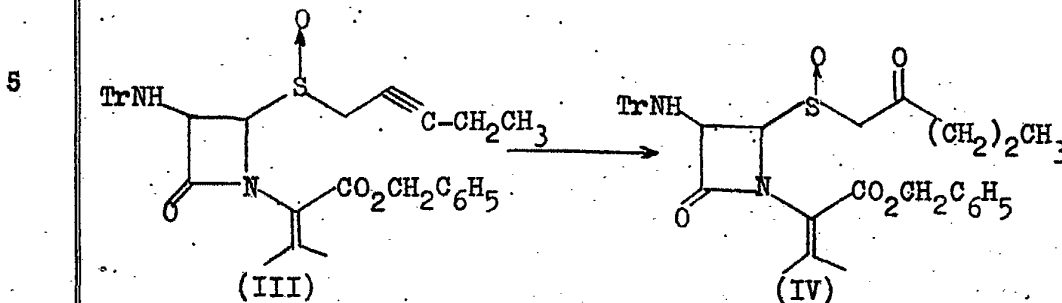


30 Se tratan 1,1 g de 6- β -(trifenilmetilamino)penicila-
 nato de bencilo (I) en 40 ml de tetrahidrofurano seco con-



402958

1 (C) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxycarbonil-2-
metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(2-oxopen-
tiltio)azetidina-2-ona (VI)



10 Se agitan 210 mg de la lactama (III) y 181 mg de clo-
ruro mercurico en 3 ml de piperidina húmeda durante 5 ho-
ras a la temperatura ambiente. Se añaden 50 ml de acetato
de etilo y la solución se lava con ácido clorhídrico diluí-
do y después con agua. La fase orgánica seca se evapora a
15 sequedad. Por cromatografía del residuo crudo se obtienen
80 mg del producto (IV) en forma de goma.

ν_{max} (CHCl_3): 1770 (β -lactama), 1710 (éster y ce-
tona), 1620 (doble enlace) cm^{-1}

20 δ_{ppm} (CDCl_3): 0,87 (t, 3H, $J = 7$ Hz), 1,1-1,7 (m,
2H), 2,23 (s, 6H), 2,28 (t, 2H, $J = 8$ Hz), 3,31 (d, 1H, in-
tercambio con D_2O), 3,40 (q, 2H, $J = 14$ Hz), 4,46 (señal en-
sanchada 1H, que se aplasta lentamente a un doblete $J = 5$ Hz
por intercambio con D_2O), 4,65 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 5,09 (q,
2H, $J = 12$ Hz), 7,1-7,5 (Ar, 20H).

25 Se repite el procedimiento anterior utilizando piper-
ridina seca y en ausencia de cloruro mercurico. De nuevo se
obtiene el producto (IV).

30

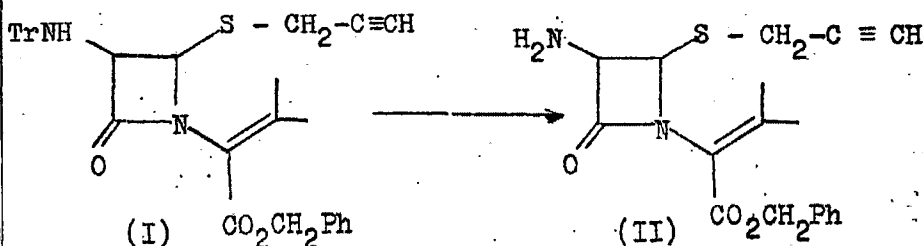


10 MAY 1979

402958

EJEMPLO 7

(A) Preparación de sal de ácido p-toluensulfónico de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-amino-4-(propargiltio)azetidín-2-ona (II)



15

La lactama (I) se disuelve en 20 ml de acetona y la solución se enfría a -20° . Se añade gota a gota a lo largo de 5 minutos una solución de 3,03 g de ácido p-toluensulfónico en 10 ml de acetona y la mezcla de reacción se deja durante la noche a 0°C para dar 6,48 g de finas agujas blancas del p-toluensulfonato de la base (II), p.f. $175-179^\circ$.

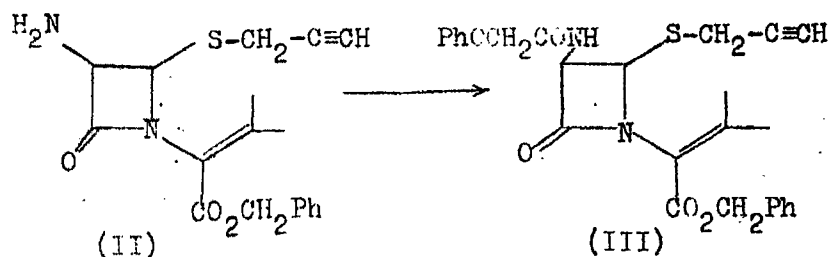
ν_{max} (mull): 1780 (β -lactama), 1685 (éster), 1625 cm^{-1} (doble enlace).

20

δ_{ppm} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: 1,98 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,3 (s, 3H), 3,16 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 3,5 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz), 4,95 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 5,25 (s, 2H), 5,43 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,0-7,7 (m, 9H).

25

(B) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(propargiltio)azetidín-2-ona (III)





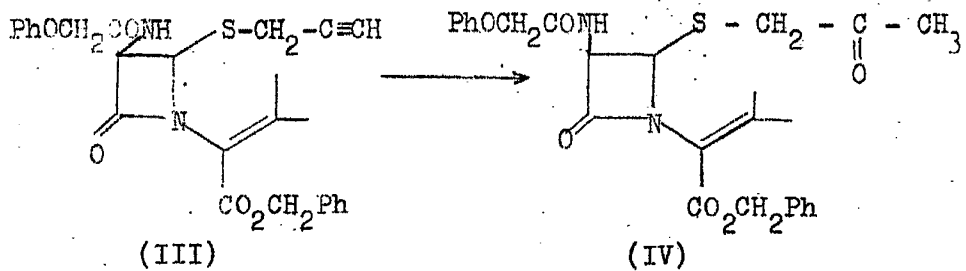
402958

1 Se suspenden 2,58 g de la sal de ácido p-toluensul-
fónico de (II) en 40 ml de cloruro de metileno seco y se
añaden 1,1 g de trietilamina seca. La solución se enfría
a -20° y se añaden otros 1,1 g de trietilamina. Se añade
5 gota a gota con agitación una solución de 950 mg de cloru-
ro de fenoxiacetilo en 10 ml de cloruro de metileno. Al ca-
bo de 5 minutos aproximadamente la mezcla se lava con agua,
se seca y se evapora hasta formar una espuma. Por cromato-
grafía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo
al 30 % en éter de petróleo (60-80°) se obtienen 1,85 g
10 de (III) en forma de espuma.

ν_{max} : 3375 (NH), 3260 (triple enlace C-H), 1768
(β -lactama), 1720 (éster), 1690 (amida), 1630 (doble enla-
ce) cm^{-1}

15 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,07 (s, 3H), 2,11 (t, 1H, J = 2,5
Hz), 2,30 (s, 3H), 3,08 (d, 2H, J = 2,5 Hz), 4,58 (s, 2H),
5,22 (q, 2H, J = 12 Hz), 5,43 (m, 2H); 7,5 (m, 11H).

(C) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propene-
nil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(acetoniltio)azetidina-2-
ona (IV)



30 Se disuelven 638 mg de la lactama (III) en 10 ml de metanol y se añade 1 ml de agua. Se añaden 0,4 ml de una solución saturada de sulfato mercúrico en ácido sulfúrico diluido y la mezcla se agita a reflujo durante 1 hora. La



402950

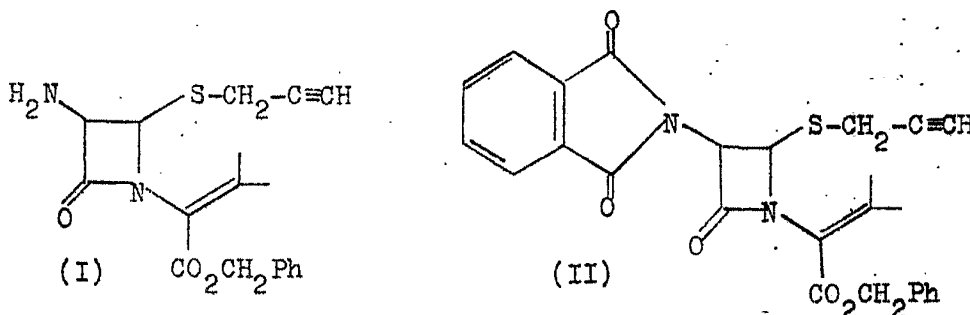
1 mezcla de reacción se vierte sobre acetato de etilo y la
capa orgánica se lava con agua hasta que las aguas de lavado
ya no son ácidas. La capa orgánica se seca y evapora has-
ta formar 640 mg de una goma que se cromatografía sobre sí-
lice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de pe-
5 tróleo (60-80°) para dar 449 mg de (IV) en forma de espuma.

ν_{\max} (CHCl₃): 3360 (NH), 1770 (β-lactama), 1720
(éster), 1705 (cetona), 1690 (amida), 1630 (doble enlace)
cm⁻¹.

10 δ_{ppm} (CDCl₃): 2,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,28 (s,
3H), 3,12 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,23 (m, 4H), 7,31 (m,
11H).

EJEMPLO 8

15 (A) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(ftalimido)-4-(propargilitio)azetidín-2-ona (II)



20

25 Se suspenden en 100 ml de acetato de etilo 4,75 g de
la sal de ácido p-toluensulfónico de la base (I) y la mez-
cla se sacude con solución de bicarbonato sódico al 5 % has-
ta que se disuelve toda la sal. Se separa la fase orgánica,
se lava con agua, se seca y evapora para dar 3,12 g de la
base libre (VI), R⁵ = CH₂C₆H₅; R⁴ = R³ = H, R⁶ = propargilo)
en forma sólida. Esta última se disuelve en 25 ml de cloru-
ro de metileno seco y se añaden 2 g de N-carboetoxiftalimida.
30 La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 18 ho-

30



1972

402958

1 ras y después se añade una nueva cantidad de 2 g de N-car-
boetoxiftalimida seguido de 15 ml de cloruro de metileno
seco; después de otras 6 horas a la temperatura ambiente,
5 la mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico N y dos
veces con agua y la capa orgánica se seca y evapora hasta
formar una espuma. Esta última se recoge en 100 ml de meta-
nol y se añaden 4 ml de solución acuosa saturada de bicar-
bonato sódico. Al cabo de 2-3 minutos se forma un copioso
10 precipitado que se recoge en acetato de etilo. La capa or-
gánica se lava con agua, se seca a fondo y se evapora para
dar un sólido. Por cromatografía sobre sílice empleando ace-
tato de etilo al 30 % en éter de petróleo se obtienen 3,41 g
del producto (VI), $R^5 = CH_2C_6H_5$; $R^4 + R^3 =$ ftaloílo; $R^6 =$
propargilo) en forma de agujas blancas, p.f. 119°. (Encon-
15 trado: C, 65,3; H, 4,69; N, 5,6; S, 7,59 %; $C_{26}H_{22}N_2SO_5$ re-
quiere: C, 65,82; H, 4,67; N, 5,91; S, 6,76 %).

ν_{max} (Nujol): 3220 (C-H acetilénico), 1762, 1722,
1705, 1625 (doble enlace) cm^{-1} .

δ_{ppm} ($CDCl_3$): 2,07 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 2,32 (s,
20 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz), 5,28 (q, 2H,
 $J = 12$ Hz), 5,53 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 5,71 (d, 1H, $J = 5$ Hz),
7,43 (s, 1H), 7,84 (4H, diagrama característico del ftalimi-
do aromático).

25

30



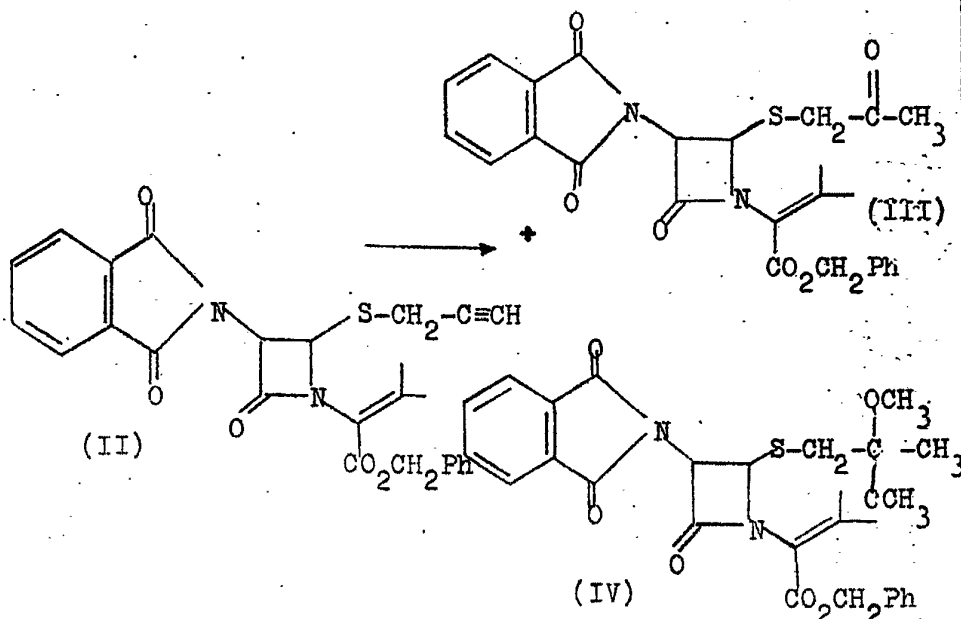
10/2

1 (B) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(ftalimido)-4-(acetoniltio)azetidina-2-ona (III)
y 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(ftalimido)-4-(2,2-dimetoxipropiltio)azetidina-2-ona (IV)

5

10

15



20

Se disuelven 2,37 g de la lactama (II) en 50 ml de metanol a reflujo y se añade 1 ml de una solución saturada de sulfato mercúrico en ácido sulfúrico diluido. Al cabo de 30 minutos la mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 5 para dar una espuma que se cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo (60-80°) para dar 747 mg de (IV) en forma de espuma.

25

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1725, 1628 (doble enlace) cm⁻¹.
 δ_{ppm} (CHCl₃): 1,11 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,26 (q, 2H, J = 12 Hz), 5,37 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,61 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,39 (s, 5H), 7,84 (diagrama característico del ftalimido aromático).

30

Mediante una nueva elución de la columna se obtienen 1,35 g de (III) en forma de agujas blancas, p.f. 128,5-

402958



1

129°. (Encontrado: C, 63,45; H, 5,04; N, 5,59; S, 5,96 %.

C₂₆H₂₄N₂SO₆ requiere: C, 63,40; H, 4,91; N, 5,69; S, 6,51%.

√_{max} (Nujol): 1765, 1725, 1710, 1620 cm⁻¹.

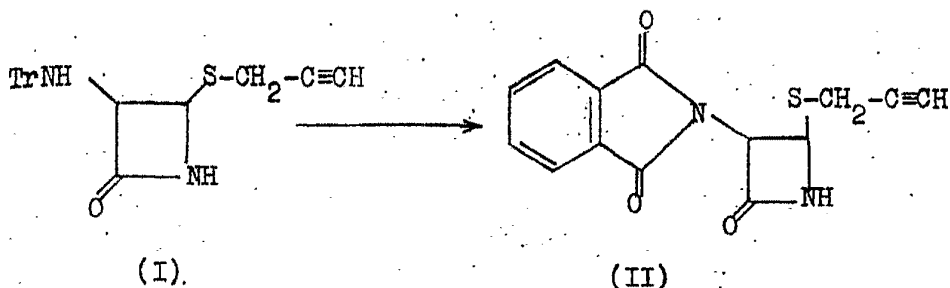
5

δ ppm (CDCl₃): 2,07 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 5,28 (q, 2H, J = 12 Hz), 5,31 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,75 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,41 (s, 5H), 7,83 (4H, diagrama característico del ftalimido aromático).

EJEMPLO 9

(A) Preparación de 3-(ftalimido)-4-(propargilitio)azetidina-2-ona (II)

10



15

20

25

30

Se disuelven 184 mg de la lactama (I) en 2 ml de acetona y la solución se enfría a -20°. Se añaden gota a gota a lo largo de 5 minutos 110 mg de ácido p-toluensulfónico en 1 ml de acetona y la mezcla de reacción se deja en un frigorífico durante 6 horas. La mezcla se vierte sobre acetato de etilo, se lava con solución acuosa diluída de bicarbonato sódico y salmuera, se seca y se evapora. El residuo se recoge en 5 ml de cloruro de metileno seco y se añaden 214 mg de N-carbetoxiftalimida. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 6 horas, la mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico N y agua y la capa orgánica se seca y evapora hasta dar una espuma. Esta última se recoge en 3 ml de metanol y se añaden 4 gotas de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Al cabo de 2-3 minu-



MAY 1972

1 tos la mezcla se vierte sobre acetato de etilo y la capa
orgánica se lava con agua, se seca y evapora. Por cromato-
grafía sobre 5 g de sílice eluyendo con acetato de etilo
al 30 % en éter de petróleo (150 ml) y después con aceta-
5 to de etilo se obtienen 30 mg del producto (II) en forma só-
lida.

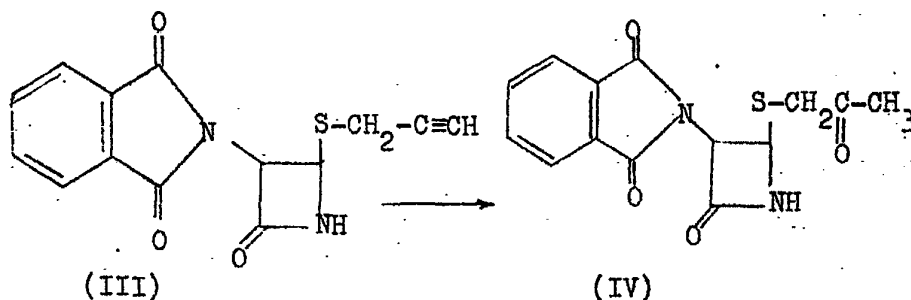
El espectro de masas presenta el ión molecular espe-
rado a m/e 286.

10 ν_{\max} (Nujol): 3270, 3200, 1783, 1760, 1730, 1712
cm⁻¹.

δ ppm [(CD₃)₂SO]: 6,98 (t, 1H, J = 2,5 Hz), 6,67
(d, 2H, J = 2,5 Hz), 4,29 (d,d, 1H), 4,73 (d, 1H, J = 4,5
cps), 2,05 (s, 4H), 1,00 (b,s., 1H, intercambio con D₂O).

(B) Preparación de 3-(ftalimido)-4-(acetoniltio)azetidina-

15 2-ona (III)



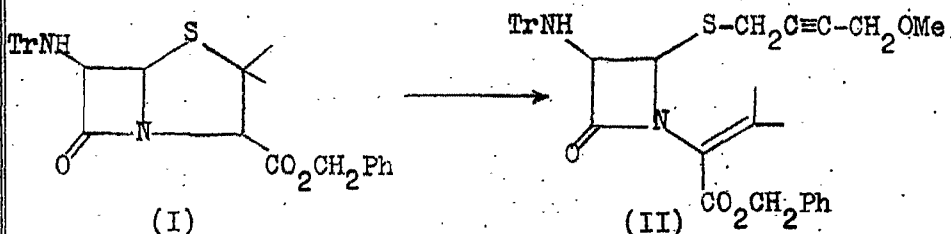
25 Se disuelven 20 mg de la lactama (II) en 3 ml de me-
tanol a reflujo que contienen 0,1 ml de agua y se añade una
gota de una solución saturada de sulfato mercurico en ácido
sulfúrico diluido. Al cabo de 3 horas a reflujo, la mezcla
de reacción se trata como en el Ejemplo 2, método 1, para
30 dar una espuma que se cromatografía sobre sílice eluyendo
con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para dar
14 mg de (IV).



402958

EJEMPLO 10

(A) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-metoxibut-2-iniltio)-azetidín-2-ona (II)



Se agitan 7,17 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilanoato de bencilo (I) en 75 ml de tetrahidrofurano conteniendo 2,14 g de 1-bromo-4-metoxibut-2-ino, bajo nitrógeno y se añade gota a gota, a lo largo de 3 horas, una solución de 1,4 g de terc-butóxido potásico en 12,5 ml de terc-butanol y 10 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 2 horas más, la mezcla de reacción se evapora a vacío hasta pequeño volumen y se añade acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a sequedad. El residuo se cromatografía sobre 100 g de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para dar 4,18 g de (II) en forma de sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (β-lactama), 1715 (éster), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

δ ppm (CDCl₃): 2,0 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,72 (2H, cuartete AB, J = 15 Hz, siendo partida después cada señal con J = 1,5 Hz), 2,82 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 3,30 (s, 3H), 3,97 (t, 2H, J = 1,5 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,77 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,08 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6

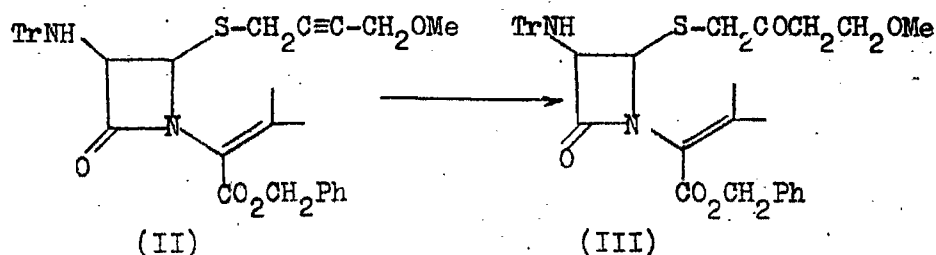


402958

1 (m, 2OH).

(B) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-metoxi-2-oxobutiltio)-azetidín-2-ona (III)

5



10

Se disuelven 189 mg de la lactama (II) en 5 ml de piperidina húmeda y a la solución agitada se añade 162 mg de cloruro mercúrico. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, se enfría y se diluye con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico diluido y salmuera, se seca y se evapora hasta formar un sólido amorfo. Por cromatografía sobre 10 g de sílice se obtienen 82 mg de la cetona (II) como sólido amorfo.

15

20

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (β-lactama), 1715 (ancha, éster y cetona), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

25

δ ppm (CDCl₃): 2,0 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,76 (q, 2H, J = 16 Hz), 2,95 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 3,3 (s, 3H), 3,54 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 4,48 (m, 1H, que se aplasta a doblete J = 4,5 Hz por intercambio con D₂O), 4,63 (d, 1H, J = 4,5 Hz), 5,13 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (m, 20H).

Se repite el procedimiento anterior empleando piperidina seca y en ausencia de cloruro mercúrico. De nuevo se obtiene el producto (III).

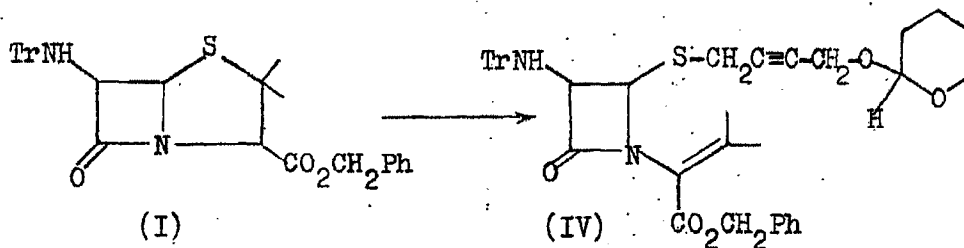
30

402958



EJEMPLO 11

(A) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(tetrahidropiraniloxibut-2-iniltio)azetidín-2-ona (IV)



10

Se agitan 7,17 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilanoato de bencilo (I) en 60 ml de tetrahidrofurano seco conteniendo 3,1 g de 1-bromo-4-tetrahidropiraniloxibut-2-ino, bajo nitrógeno y se añade gota a gota, a lo largo de 30 minutos, una solución de 1,4 g de terc-butóxido potásico en 12,5 ml de terc-butanol y 10 ml de tetrahidrofurano seco.

15

Después de agitar durante 1 hora más, la mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 10 (A). El producto crudo se cromatografía sobre 100 g de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para dar 4,05 g de (IV) en forma de sólido amorfo.

20

ν_{\max} (CHCl₃): 1755 (β-lactama), 1715 (éster), 1620 (doble enlace) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,6 (m, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,72 (2H, cuartete AB, J = 15 Hz siendo partida además cada señal con J = 1,5 Hz), 2,9 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 3,55 (m, 1H), 4,98 (t, 2H, J = 1,5 Hz), 4,5 (m, 1H, que se aplasta a doblete J = 5 Hz por intercambio con D₂O), 4,75 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,07 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (m, 20H).

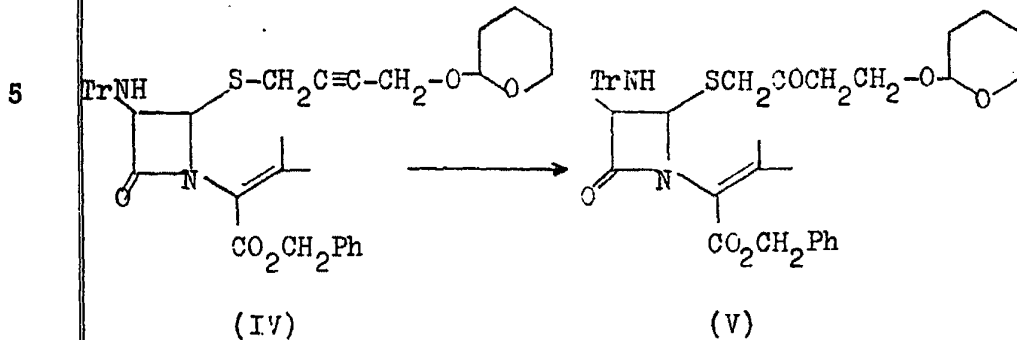
25

30



402958

1 (B) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4-tetrahidropiranoloxi-2-oxobutiltio)azetidina-2-ona (V)



10 Se disuelven 347 mg de la lactama (IV) en 2,5 ml de piperidina húmeda y a la solución agitada se añaden 280 mg de cloruro mercurico. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas y después se trata como en el Ejemplo 10 (B). Por cromatografía sobre 10 g de sílice se obtienen 146 mg de (V) en forma de sólido amorfo.

15 ν_{\max} (CHCl₃): 1758 (β -lactama), 1710 (éster), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

20 δ_{ppm} (CDCl₃): 1,55 (m, 6H), 1,97 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,58 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,75 (q, 2H, J = 14 Hz), 2,93 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 3,65 (m, 4H), 4,57 (m, 3H, que por intercambio con D₂O se convierte en dos dobletes a 4,45 y 4,6 cada uno con J = 4,5 Hz), 5,1 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (m, 20H).

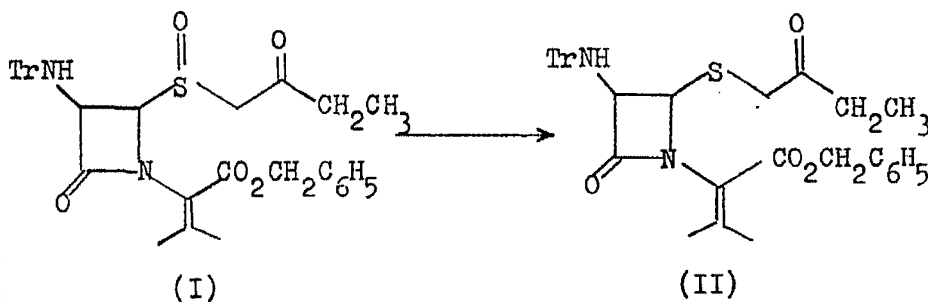
25 Se repite el procedimiento anterior utilizando piperidina seca y en ausencia de cloruro mercúrico. De nuevo se obtiene el producto (V).



402958

EJEMPLO 12

(A) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(2-oxobutiltio)azetidina-2-ona (II)



Se enfrían a 0°C, 0,6 g del sulfóxido (I) en 6 ml de dimetilformamida y se tratan con 0,45 g de trifetilfosfina y 0,22 g de cloruro de acetilo. Después de permanecer en reposo a 10°C durante 5 horas, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se evapora la fase orgánica seca y el residuo se cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3:7), con lo que se obtienen 0,44 g del producto (II) en forma de espuma homogénea (por cromatografía en capa delgada).

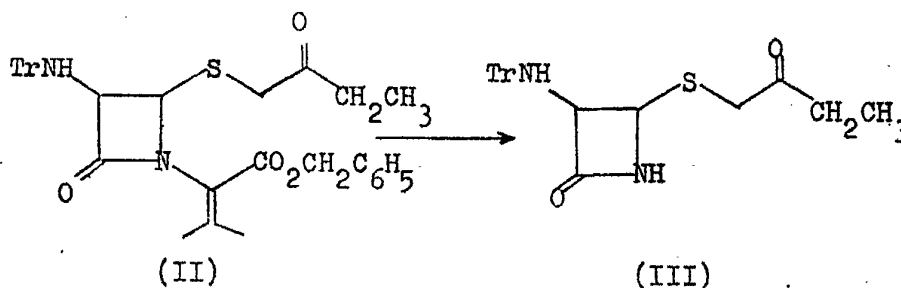
ν_{\max} (CHCl₃): 1760, 1710 (ancha), 1625 cm⁻¹.
 δ_{ppm} (CDCl₃): 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 1,98 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,31 (q, 2H, J = 7,5 Hz), 2,68 (q, 2H, J = 14 Hz), 2,96 (1H, intercambio), 4,46 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,65 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,13 (d, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (Ar, 20H).

402958



MAY 1972

1 (B) Preparación de 3-(trifenilmetilamino)-4-(2-oxobutil-
5 tio)azetidín-2-ona (III)



10 Se enfrían en un baño de hielo 240 mg de la lactama
(II) en 4 ml de piridina y 0,4 ml de agua. Se añaden 92 mg
de permanganato potásico y la mezcla se agita durante 1 ho-
ra a 0-5°C. La mezcla de reacción se diluye con acetato de
15 etilo y salmuera y el dióxido de manganeso se separa por
filtración a través de kieselguhr. La capa orgánica se la-
va con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca y evapora.
Por cromatografía del residuo se obtienen 140 mg del mate-
rial de partida inalterado y 30 mg del producto (III) en
forma de espuma.

20 ν_{\max} (CHCl₃): 3340, 1768, 1693 cm⁻¹
 δ_{ppm} (CDCl₃): 1,05 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 2,50 (q,
2H, J = 7,5 Hz), 3,06 (q, 2H, J = 15 Hz), 3,2 (1H, inter-
cambio), 4,38 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,53 (d, 1H, J = 5 Hz),
6,4 (1H, intercambio), 7,1-7,6 (Ar, 15H).

25

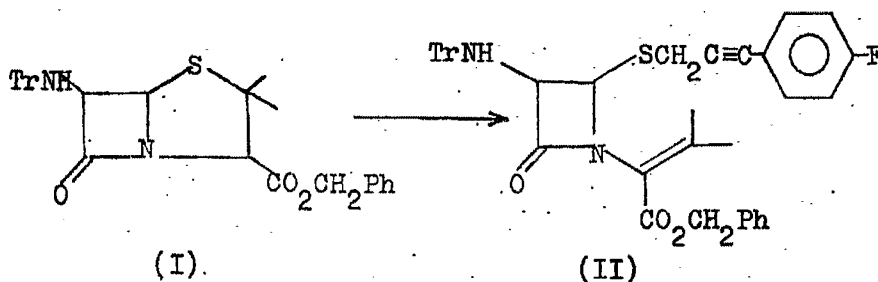
30



402958

EJEMPLO 13

(A) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona



15

Se agitan 6,1 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilato de bencilo (I) en 100 ml de tetrahidrofurano seco bajo nitrógeno y se añaden 3,04 g de 1-bromo-3-p-fluorfenilprop-2-ino. Se añaden gota a gota, a lo largo de 2,5 horas, 11,1 ml de una solución 1,1 M de terc-butóxido potásico en terc-butanol, diluida con 10 ml de tetrahidrofurano seco.

20

Después de agitar durante 2,5 horas más, la mezcla se diluye con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca y se evapora. Por trituración con acetato de etilo se obtienen 0,81 g del material de partida inalterado en forma de cristales blancos. Por cromatografía de las aguas madres sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9), se obtienen otros 0,525 g del éster de partida inalterado (I) y 3,78 g del producto (II) que se cristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo para dar

25

cristales blancos, p.f. 123-124°.

ν_{\max} (CHCl₃): 1758 (β-lactama), 1718 (éster), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,02 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,94 (q, 2H, J = 16 Hz, cubriendo 1H intercambiado con D₂O), 4,54

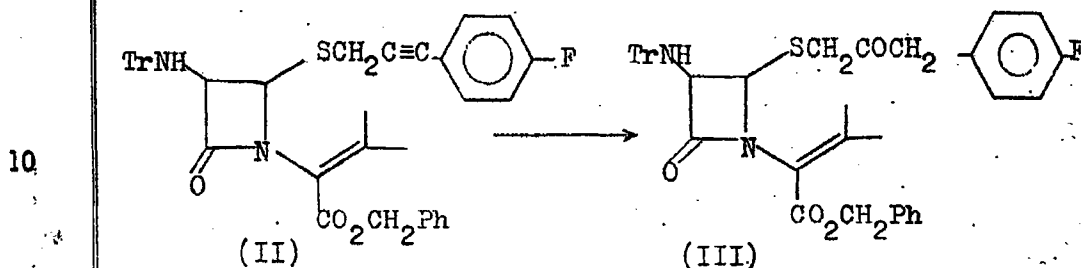
30



402958

1 (m, 1H, que se aplasta a d, J = 5 Hz por intercambio con D₂O), 4,9 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,97 (q, 2H, J = 12 Hz), 6,8-7,6 (24 Ar).

5 (B) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-p-fluorfenilprop-2-onatio)azetidín-2-ona



15 Se disuelven 69 mg de la lactama (II) en 2 ml de piperidina y se añaden 54 mg de cloruro mercúrico. La mezcla se calienta a reflujo durante 2,5 horas y después se filtra a través de Celite, lavando la torta del filtro con acetato de etilo y agua. La solución en acetato de etilo se lava con ácido clorhídrico N y salmuera, se seca y se evapora hasta dar 80 mg de una goma. Por cromatografía sobre 5 g de sílice se obtienen 40 mg de la cetona (III).

20

ν_{max} (CHCl₃): 1760 (β-lactama), 1718 (éster y cetona), 1625 (doble enlace) cm⁻¹.

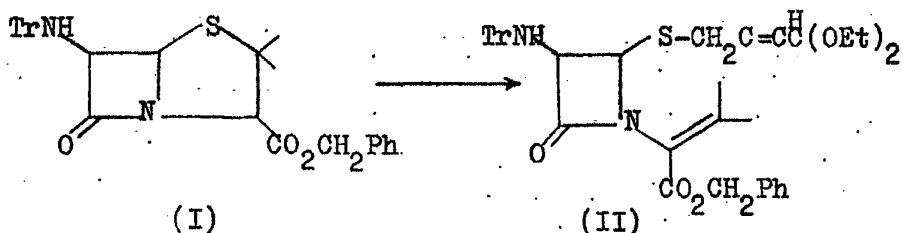
25 δ ppm (CDCl₃): 1,94 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,71 (q, 2H, J = 14 Hz), 2,85-3,17 (1H, intercambiado con D₂O), 3,6 (s, 2H), 4,49 (m, 1H, que se aplasta a un doblete, J = 5 Hz por intercambio con D₂O), 4,66 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,11 (cuartete AB, 2H, J = 12 Hz), 6,93-7,6 (m, 24H).

30



EJEMPLO 14

(A) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4,4-dietoxibut-2-inil-tio)azetidín-2-ona (I)



Se agitan 765 mg de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilano de bencilo en 15 ml de tetrahidrofurano seco conteniendo 330 mg de 1-bromo-4,4-dietoxibut-2-ino, bajo nitrógeno y se añade gota a gota, a lo largo de 20 minutos.

1,25 ml de una solución 1,1 N de terc-butoxido potásico en 10 ml de tetrahidrofurano seco. Después de agitar durante 15 minutos más, la mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 10 (A). El producto crudo se cromatografía sobre 20 g de sílice G eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para dar 277 mg de (II) en forma de sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 1760, 1718, 1625 cm⁻¹.

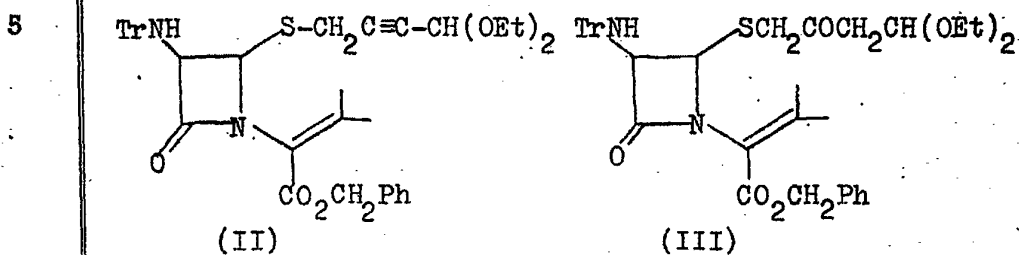
δ ppm (CDCl₃): 1,2 (t, 6H, J = 6 Hz), 1,99 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,72 (m, 2H), 2,95 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 3,6 (m, 4H), 4,47 (m, 1H, que se aplasta a un doblete J = 5 Hz por intercambio con D₂O), 4,74 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,11 (q, 2H, J = 12 Hz), 5,20 (m, 1H), 7,1-7,7 (m, 20H).



MAY 1972

402958

1 (B) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(4,4-dietoxi-2-oxobutiltio)azetidín-2-ona (III)



10 Se disuelven 128 mg de la lactama (II) en 2 ml de piperidina que contiene 101 mg de cloruro mercúrico. Después de 4 días a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se trata como en el Ejemplo 10 (B). Por cromatografía sobre 5 g de sílice se obtienen 5 mg de (II) inalterado y

15 51 mg de (III) como sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 1758, 1715, 1622 cm⁻¹

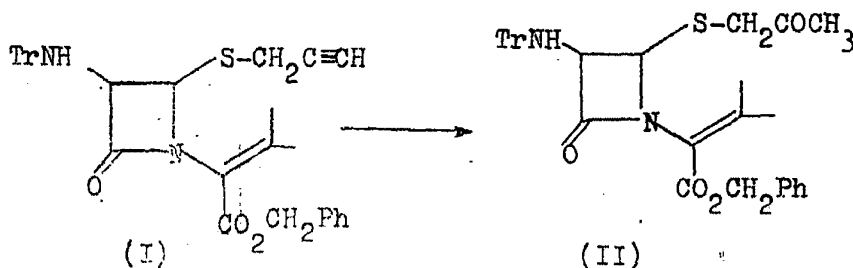
δ ppm (CDCl₃): 1,17 (t, 6H), 1,98 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 2,7 (m, 4H), 3,0 (m, 1H, intercambiado con D₂O), 3,66 (m, 4H), 4,6 (m, 3H), 5,13 (q, 2H, J = 12 Hz), 7,1-7,6 (m, 20H).

20

EJEMPLO 15

Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(acetontio)azetidín-2-ona (II)

25 (Véase Ejemplo 2)





402958

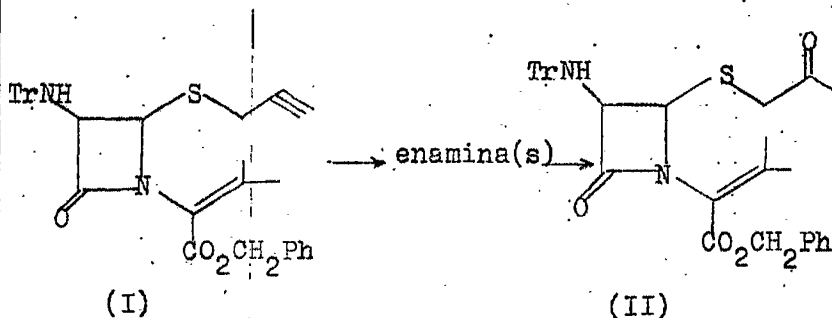
Método 1

Se agitan 287 mg de la lactama (I) preparada como en el Ejemplo 1 (A) y 136 mg de cloruro mercúrico en 1,5 ml de morfolina, a la temperatura ambiente, durante 5 horas. Por tratamiento como en el Ejemplo 2 (A) y cromatografía sobre 6 g de sílice se obtienen 126 mg de (II) como sólido amorfo.

Método 2

Se agitan 287 mg de la lactama (I) y 136 mg de cloruro mercúrico en 1,5 ml de pirrolidina, a la temperatura ambiente, durante 5 horas. Por tratamiento como en el Ejemplo 2 (A) y cromatografía sobre 5 g de sílice, se obtienen 96 mg de (II) como sólido amorfo.

Método 3 - En ausencia de cloruro mercúrico



(A) Se calientan a reflujo durante 2 horas 250 mg de la lactama (I) en 3 ml de piperidina seca. El disolvente se evapora en la trompa de agua, separándose las trazas finales por evaporación repetida de tolueno seco. El producto o productos enamínicos se obtienen en forma de sólido amorfo.

ν_{MAX} (CHCl₃): 1750 (β -lactama), 1710 (éster), 1620 (doble enlace), 1560(enamina) cm⁻¹.

Por cromatografía sobre 5 g de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo, la enamina o enaminas se hidrolizan a la cetona (II) (156 mg).

402958



1 (B) Se calientan a reflujo 287 mg de la lactama (I)
 en 5 ml de piperidina seca, durante 2 horas. Se añade ace-
 tato de etilo y la capa orgánica se lava con ácido clorhi-
 drico diluído y salmuera, se seca y evapora. Por cromato-
 5 grafía sobre sílice se obtienen 192 mg de (II).

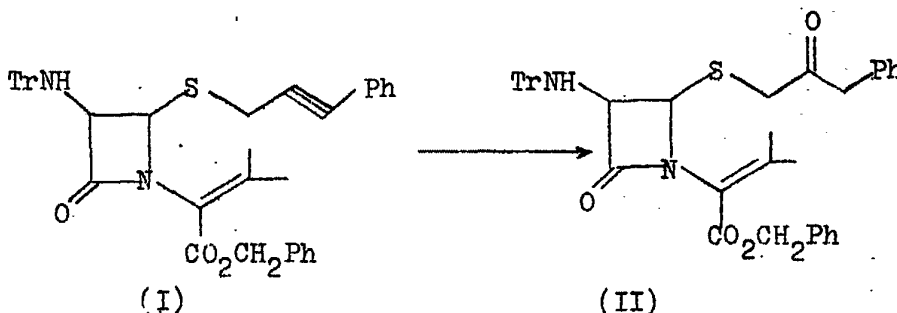
(C) Se calientan a reflujo 150 mg de la lactama (I)
 en 3 ml de pirrolidina seca durante 1 hora y 15 minutos.
 Por tratamiento como en (A) se obtiene la enamina o enami-
 nas.

10 ν_{max} (CHCl₃): 1750 (β -lactama), 1715 (éster), 1630
 (doble enlace), 1560 (enamina) cm⁻¹.

Por cromatografía sobre 5 g de sílice se obtienen
 92 mg de la cetona (II).

EJEMPLO 16

15 1-(1-Benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilme-
 tilamino)-4-(3-fenil-prop-2-onatio)azetidín-2-ona (II)
 (Véase el Ejemplo 3 B)



25 (A) Se calientan a reflujo 150 mg de la lactama (I)
 en 1 ml de pirrolidina durante 1 hora y 15 minutos. Por tra-
 tamiento como en el Ejemplo 16, Método 3 (B), se obtienen
 50 mg de la cetona pura (II) por cromatografía en capa del-
 gada.

30 (B) Se calientan a reflujo 221 mg de la lactama (I)
 en dietilamina, durante 24 horas. Por tratamiento como en



402958

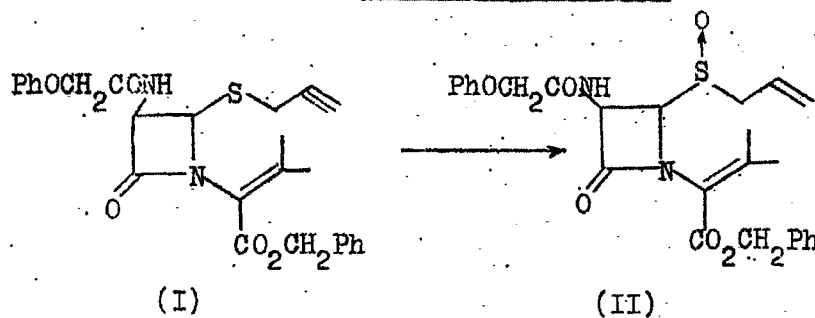
1 (A) y cromatografía sobre 10 g de sílice, se obtiene (I) inalterado y 60 mg de la cetona (II).

5 (C) Se calientan a reflujo 50 mg de la lactama (I) en 1 ml de piperidina, durante 2 horas. Por tratamiento como en (A) y cromatografía sobre sílice se obtienen 40 mg de (II).

EJEMPLO 17

(A) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(propargiltio)-azetidín-2-ona (II)

10



15

Se tratan 1,066 g de la lactama (I) en 20 ml de cloroformo con 420 mg de ácido m-cloroperbenzoico como en el Ejemplo 5 (B). El producto crudo se cromatografía sobre sílice para dar 805 mg del sulfóxido (II) en forma de espuma blanca.

20

ν_{max} (CHCl₃): 3300, 3250, 1792, 1720, 1690, 1622 cm⁻¹.

25

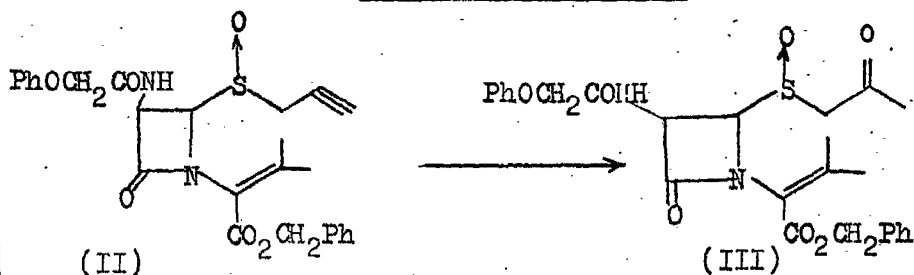
δ_{ppm} (CDCl₃): El espectro de resonancia magnética nuclear indica la presencia de una mezcla de los dos posibles isómeros del sulfóxido. Por cromatografía de 614 mg de la mezcla sobre 30 g de sílice G, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:1, se obtienen 57 mg del isómero más rápido (cromatografía en capa delgada), 342 mg de fracciones mezcladas y 139 mg del isómero más lento.

30

402958



1 (B) Preparación del sulfóxido de 1-(1-benciloxicarbonil-2-
metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(acetoniltio)-
5 azetidín-2-ona (III)



Método 1

10 Se disuelven 10 mg del sulfóxido (II) en el mínimo
volumen de una amina secundaria o primaria (alrededor de
0,2 ml). Por tratamiento mediante adición de acetato de etil-
lo y dos lavados con ácido clorhídrico diluido y salmuera,
15 se obtiene el sulfóxido de cetona (III) con un rendimiento
prácticamente cuantitativo. Con las siguientes aminas, la
mezcla de reacción es tratada al cabo de 2-3 minutos. Di-
metilamina (solución al 33 % en etanol), etilamina (solu-
ción al 33 % en etanol), n-butilamina, bencilamina, ciclo-
hexilamina, dietilamina, pirrolidina, piperidina y morfo-
20 lina. La di-alilamina y la tero-butilamina requieren cada
una de ellas alrededor de 5-10 minutos. La anilina no fun-
ciona muy bien.

Método 2

25 Se disuelven 25 mg del sulfóxido (II) en 0,2 ml de
benceno y se trata con 5 equivalentes de una amina secun-
daria o primaria, a la temperatura ambiente. Tratando como
en el Método 1 se obtiene (III) con un rendimiento práctica-
mente cuantitativo. Las aminas reactivas previamente mencio-
nadas requieren alrededor de 10 minutos y la dialilamina y



1 la terc-butilamina necesitan 1 hora y 6 horas, respectivamente.

Tratando por evaporación del disolvente se obtienen el producto o productos enamínicos.

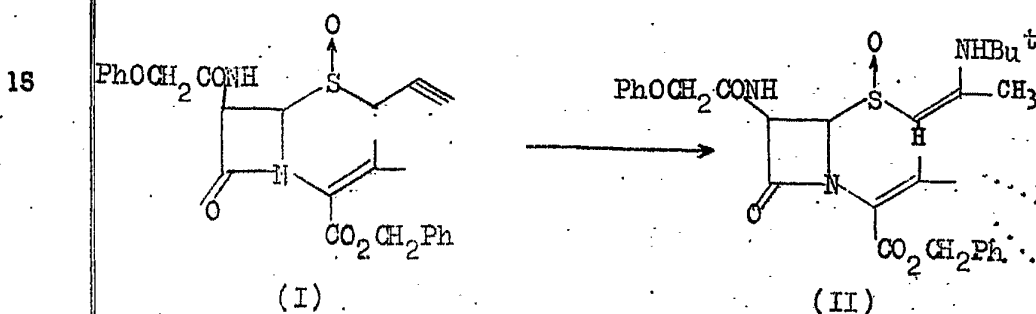
5 Producto dietilaminoenamínico

ν_{\max} (CHCl₃): 3260, 1775, 1710, 1685, 1620, 1550 cm⁻¹ (enamina).

Producto n-butilaminoenamínico

10 ν_{\max} (CHCl₃): 3360, 3270, 1775, 1718, 1685, 1620, 1588 cm⁻¹ (enamina).

(C) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(2-terc-butilaminoprop-1-eniltio)azetidín-2-ona (II)



20 Se tratan 43 mg del isómero menos polar del sulfóxido (I) (véase el Ejemplo 18 A) en 0,5 ml de benceno seco con 30 mg de terc-butilamina. Al cabo de 6 horas se evapora el disolvente y el producto se seca bajo alto vacío. El producto, un sólido blanco amorfo, es esencialmente puro (II) (48 mg).

25 ν_{\max} (CHCl₃): 3350, 1770, 1715, 1682, 1625, 1590 (enamina) cm⁻¹.

30 δ_{ppm} (CDCl₃): 1,2 (s, 6H), 1,95 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 4,05 (b.s., 1H), 4,58 (s, 2H), 4,91 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,01 (s, 1H), 5,20 (q, 2H, J = 12 Hz), 5,82

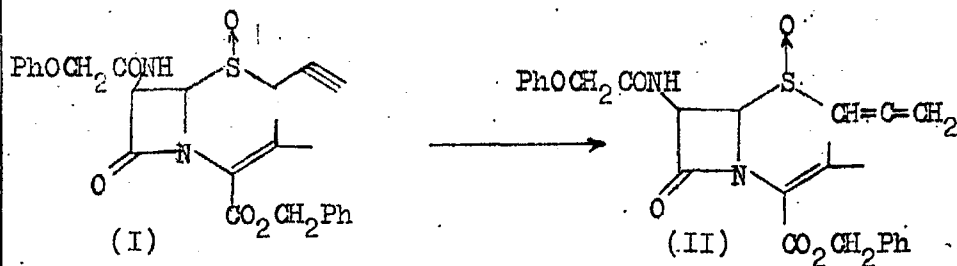
402958



1 (q, 1H, J = 5 Hz y 10 Hz), 6,8-7,5 (m, 1OH), 1,66 (d, 1H, J = 10 Hz).

(D) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(aleniltio)azetidina-2-ona (II)

5



10

Método 1

Se disuelven 342 mg del sulfóxido (I) en 2,5 ml de benceno seco y se añaden 0,37 ml de terc-butilamina. Al cabo de 15 minutos se evapora el disolvente para dar una espuma amorfa. Por cromatografía sobre 30 g de sílice se obtienen 122 mg de (II) en forma de mezcla de isómeros.

15

ν_{max} (CHCl₃): 3360, 1950, 1930 (débil, aleno), 1780, 1720, 1690, 1620, 1068 cm⁻¹.

Método 2

Se disuelven 12 mg del sulfóxido (I) en 0,2 ml de benceno seco y se añaden 10 mg de ciclohexilamina. Al cabo de 30 segundos se añade acetato de etilo y la solución se lava con HCl diluido y salmuera, se seca y se evapora para dar una mezcla de (I) y (II).

20

Método 3

Se tratan 34 mg del sulfóxido en 0,5 ml de benceno seco con 30 mg de trietilamina seca. Al cabo de 5 minutos se evapora la solución para dar 34 mg del sulfóxido de aleno (II) como sólido amorfo.

25

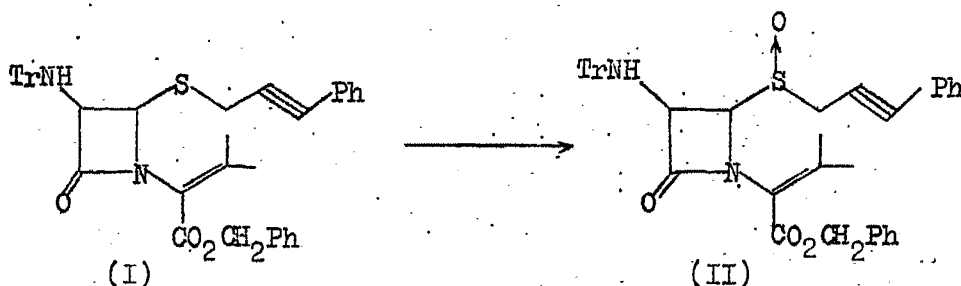
30



402958

EJEMPLO 18

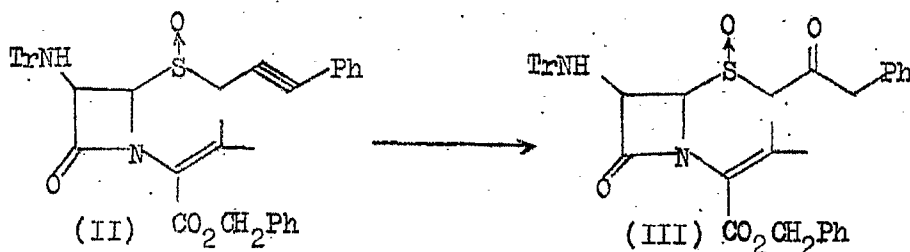
(A) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-iniltio)azetidín-2-ona (II)



10 Se tratan 663 mg de la lactama (I) en 20 ml de cloroformo con 190 mg de ácido m-cloroperbenzoico como en el Ejemplo 5 (B) para dar (II).

ν_{\max} (CHCl₃): 1775, 1719, 1630, 1070 cm⁻¹.

15 (B) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-onatio)azetidín-2-ona (III)



Método 1

25 Se tratan 41 mg de la lactama (II) en 0,2 ml de benceno con 40 mg de dietilamina. Al cabo de 1 hora y tres cuartos se evapora el disolvente para dar el producto o productos enamínicos.

ν_{\max} (CHCl₃): 3300, 1760, 1715, 1625, 1555 (enamina) cm⁻¹.

30



402958

1 El producto total se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava dos veces con ácido clorhídrico diluido y después con salmuera, se seca y evapora para dar la cetona (III).

5 ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1715 (ancha), 1625 cm⁻¹.

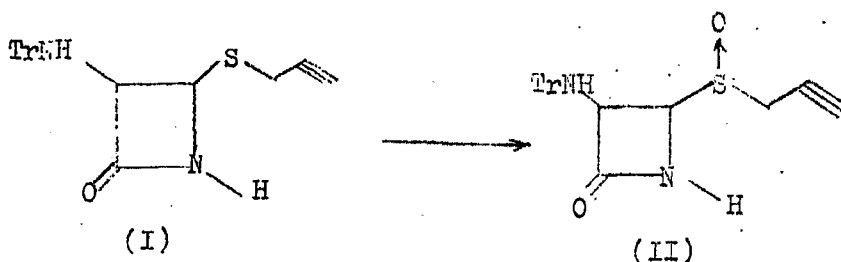
Método 2

Se disuelven 30 mg de la lactama (II) en 0,3 ml de ciclohexilamina y se tratan después de 2 minutos por adición de acetato de etilo y ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se lava una vez más con HCl diluido y salmuera, se seca y evapora para dar 30 mg de la cetona pura (III).

Todas las restantes aminas mencionadas en el Ejemplo 18 (B) se tratan de forma análoga.

EJEMPLO 19

15 (A) Sulfóxido de 3-(trifenilmetilamino)-4-(propargilitio)azetidín-2-ona (II)



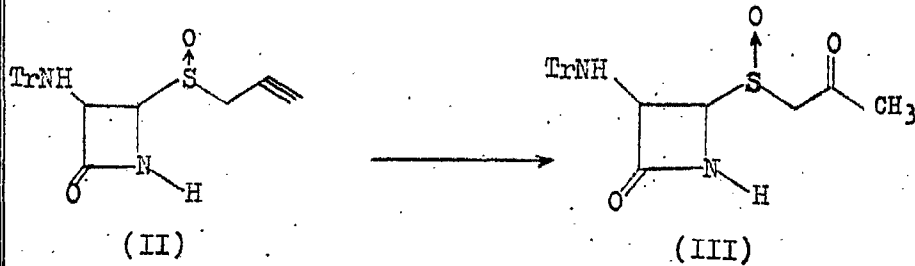
25 Se tratan 118 mg de la lactama (I) en 5 ml de cloroformo con 59 mg de ácido m-cloroperbenzoico como en el Ejemplo 5 (B) para dar, después de cromatografía sobre 5 g de sílice, 79 mg de (II).

ν_{\max} (CHCl₃): 3300, 3240, 1780 cm⁻¹.



402958

1 (B) Sulfóxido de 3-(trifenilmetilamino)-4-(acetoniltio)-azetidín-2-ona (III)



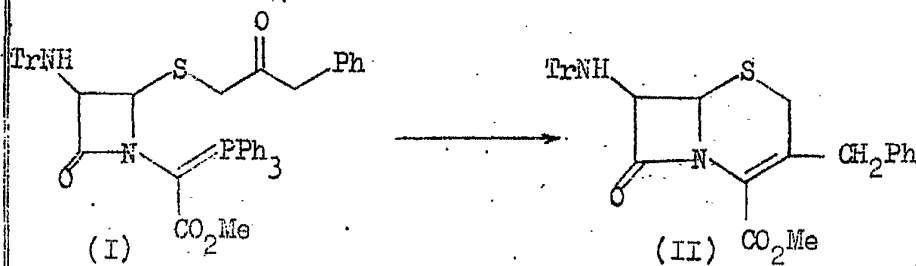
10 Se tratan 77 mg del sulfóxido (II) en 0,2 ml de benceno seco con 70 mg de dietilamina. Al cabo de 10 minutos se evapora el disolvente para dar 80 mg de la enamina o enaminas intermedias como sólido amorfo.

ν_{\max} (CHCl₃): 3300, 3250, 1765, 1552 (enamina) cm⁻¹.

15 El producto se recoge en acetato de etilo y la solución se lava con ácido clorhídrico diluido y salmuera. La capa orgánica se seca y evapora para dar 36 mg de la cetona (III).

EJEMPLO 20

20 (A) 3-Bencil-7-tritilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo (II)



30 Se calientan suavemente a reflujo 135 mg de la lactama (I) en 20 ml de dioxano seco durante 60 horas, bajo nitrógeno. Por evaporación del disolvente y cromatografía del residuo sobre sílice se obtienen 66 mg de (II) como sólido

402958



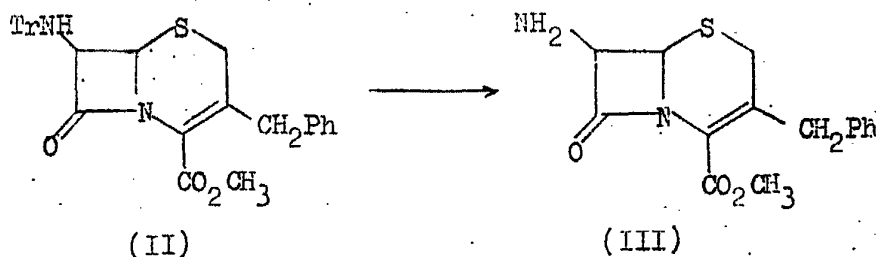
U. S. PAT. 1972

1 blanco. Por cristalización en metanol se obtienen placas blancas, p.f. 163°.

ν_{\max} (CHCl₃): 3480 (NH), 1775 (β -lactama), 1720 (éster), 1630 (doble enlace) cm⁻¹.

5 δ ppm (CDCl₃): 2,98 (d, 1H, J = 10 Hz, intercambiado con D₂O), 3,07 (s, 2H), 3,77 (centro de un cuartete AB, J = 15 Hz), 3,83 (s, 3H), 4,3 (d, 1H, J = 5 Hz), 4,71 (q, 1H, J = 5 Hz, 10 Hz que se aplasta a un doblete, J = 5 Hz, por intercambio con D₂O), 7,1-7,7 (m, 20H).

10 (B) Preparación de 3-bencil-7-amino-3-cefem-4-carboxilato de metilo (III)



20 Se disuelven 111 mg de 3-bencil-7-tritilamino-3-cefem-4-carboxilato de metilo (II) en 1,5 ml de acetona y la solución se enfría a -20°. Se añaden gota a gota a lo largo de algunos minutos 40 mg de ácido p-toluensulfónico en 0,5 ml de acetona y la solución se deja a 0° durante 16 horas. La cromatografía en capa delgada indica que todavía queda algo de (II) inalterado. Se añaden otros 10 mg de ácido

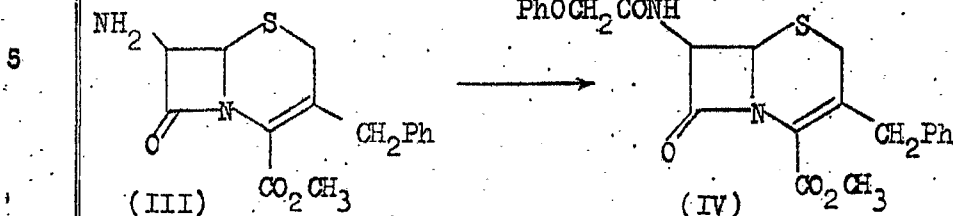
25 p-toluensulfónico y la solución se deja a la temperatura ambiente durante 4 horas. Se agrega acetato de etilo y la solución se lava con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y salmuera. Por evaporación de la capa orgánica seca se obtiene la base libre (III) contaminada con alcohol tri-

30 tílico.

402958



1 (C) Preparación de 3-bencil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-
carboxilato de metilo. (IV)



10 Se disuelve la base libre cruda (III) procedente de (B) en 3 ml de diclorometano seco y la solución se enfría a -20° . Se añaden 22 mg de trietilamina seca en 0,5 ml de diclorometano seguido de 36 mg de cloruro de fenoxiacetilo en 0,5 ml de diclorometano. Al cabo de 15 minutos la solución se lava dos veces con agua, se seca y evapora. Por cro-

15 matografía sobre sílice se obtienen 61 mg de (IV) en forma de sólido blanco. Una muestra recristalizada en acetato de etilo/éter de petróleo ($60-80^\circ$) tiene un punto de fusión de $161-162^\circ$.

20 ν_{max} (Nujol): 3215, 1775, 1718, 1670, 1625 cm^{-1} .
 δ_{ppm} (CDCl_3): 3,27 (cuartete AB, $J = 19 \text{ Hz}$), 3,83 (cuartete AB, $J = 15 \text{ Hz}$), 3,9 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 5,03 (d, 1H, $J = 5 \text{ Hz}$), 5,88 (q, 1H, $J = 5 \text{ Hz}, 10 \text{ Hz}$), 6,8-7,5 (m, 11H).

25 Las concentraciones mínimas de este compuesto necesarias para inhibir el crecimiento de cinco bacterias típicas Gram-positivas se encuentran en la siguiente Tabla.



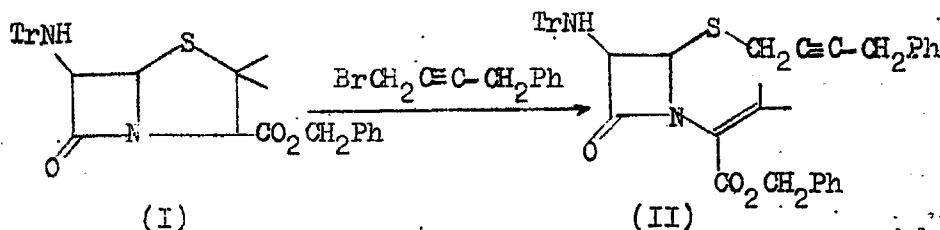
402958

	Organismo	CMI (µg/ml) agar
1	B. subtilis	1,95
	Staph. aureus Oxford	0,98
	Staph. aureus Russel	15,6
5	β-haemolytic Strep. CN10	1,95
	Strep. pneumoniae CN33	0,98

EJEMPLO 21

(A) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-trifenilmetilamino-4-(4-fenilbut-2-iniltio)azetidín-2-ona (II)

10



15

Se agitan 1,64 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilato de bencilo en 60 ml de tetrahidrofurano seco conteniendo 0,69 g de 1-bromo-4-fenilbut-2-ino (1,1 equivalentes, obtenido por tratamiento del correspondiente compuesto hidroxilo con PBr₃), bajo nitrógeno. Se añaden a lo largo de 45 minutos 4,3 ml de una solución 0,778 M de terc-butóxido potásico en terc-butanol, diluidos con 15 ml de tetrahidrofurano y se continúa agitando durante hora y media. El tratamiento se realiza como en el Ejemplo 1 y se obtienen 639 mg (32 %) de un producto amorfo purificado cromatográficamente.

20

ν_{max} (CHCl₃): 1755 cm⁻¹ (β-lactama), 1718 cm⁻¹ (éster).

25

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,99 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,75 (m, 3H, un H intercambiado), 3,50 (t, 2H, J = 2 Hz), 4,50 (m,

30



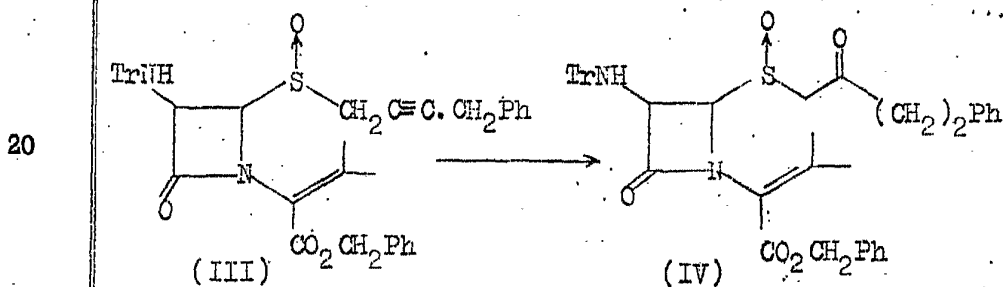
402958

1 1H, que se aplasta a un doblete J = 5 Hz con D₂O), 4,81 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,01 (q, 2H), 7,0-7,8 (aromático).

5 Sulfóxido del compuesto anterior (II). A lo largo de 15 minutos, se añaden 190 mg (1,1 equivalentes) de ácido m-cloroperbenzoico en 5 ml de cloroformo a una solución agitada de 676 mg (1 equivalente) del compuesto (II) a 0°. Después de 15 minutos más a 0°, la mezcla se diluye con 10 ml de cloroformo, se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad en vacío. El producto crudo (683 mg) se cromatografía sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo para dar 480 mg (69 %) del sulfóxido puro en forma de espuma sólida amarilla.

15 ν_{max} (CHCl₃): 1775 (β -lactama), 1720 (éster) cm⁻¹.

(B) Preparación de sulfóxido de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(2-oxo-4-fenilbutiltio)azetidín-2-ona (IV)



25 Se agitan 150 mg del sulfóxido de β -lactama (III) en 4 ml de piperidina durante 3 horas, a la temperatura ambiente. Se añaden 20 ml de acetato de etilo y la solución se lava con HCl 1 N y después con salmuera y finalmente se seca sobre sulfato magnésico y se evapora para dar 135 mg de una goma.

30 La goma se purifica por cromatografía en gel de sí-



402958

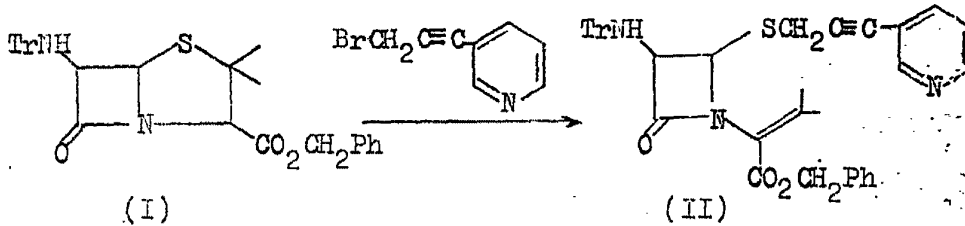
1 lice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de petró-
leo. La fracción principal se evapora para dar 99 mg (64 %) de una espuma sólida de la cetona deseada (IV).

5 ν_{max} (CHCl₃): 1775 (β-lactama), 1715 (éster y cetona).

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,22 (s, 6H), 2,5-2,9 (m, 4H), 3,15-3,55 (m, 3H, un H intercambiado por D₂O), 4,4-4,8 (m, 2H), 4,9-5,3 (cuartete AB, 2H), 7-7,6 (multiplete aromático).

EJEMPLO 22

10 (A) Preparación de 1-(1-benciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(trifenilmetilamino)-4-[3-(3-piridil)prop-2-inil]tio]azetidín-2-ona (II)



20 Se agitan bajo nitrógeno 1,1 g de 6-β-(trifenilmetilamino)penicilanoato de bencilo (I) en 40 ml de tetrahydrofurano seco que contiene 0,61 g de hidrobromuro de 1-bromo-3-(3-piridil)prop-2-ino (1,1 equivalentes, obtenido a partir de 3-etinilpiridina por reacción sucesiva con bromuro de etilmagnesio, formaldehido y finalmente tribromuro de fósforo). A lo largo de 30 minutos se añaden 5,7 ml de una
25 solución 0,778 M de terc-butóxido potásico en terc-butanol, diluidos con 10 ml de tetrahydrofurano y se continúa agitando durante 2 horas.

30 El tratamiento se realiza como en el Ejemplo 1 y se obtienen 0,187 g (14 %) de un producto amorfo purificado



402958

1

cromatográficamente.

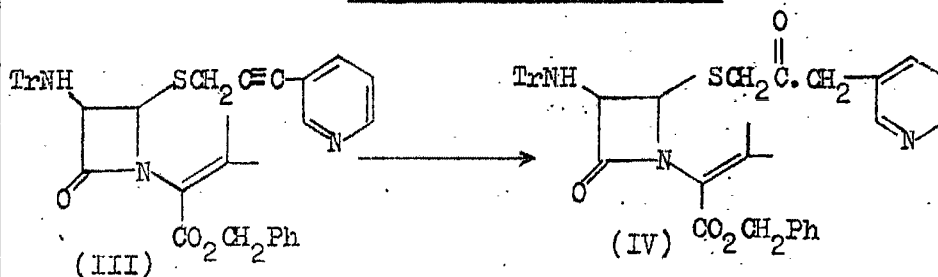
ν_{\max} (CHCl₃): 1705 cm⁻¹ (β-lactama), 1715 cm⁻¹ (éster).

5

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,02 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,8-3,1 (m, 3H que intercambia un H con D₂O), 4,8-5,25 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 6,9-8,8 (multiplete aromático).

(B) Preparación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-trifenilmetilamino-4-[2-oxo-3-(3-piridil)propil-tio]azetidín-2-ona (IV)

10



15

Se calientan a reflujo durante 2 horas 150 mg de la β-lactama (III) en 3 ml de piperidina y después la mezcla se diluye con 20 ml de acetato de etilo y se lava con HCl 1 N seguido de salmuera. Se evapora la solución en acetato de etilo secada sobre sulfato magnésico y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con mezclas de acetato de etilo/éter de petróleo para dar 41 mg (27 %) de la cetona deseada (IV) como espuma sólida.

20

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (β-lactama), 1715 (éster y cetona) cm⁻¹.

25

δ_{ppm} (CDCl₃): 1,99 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,4-3,1 (m, 3H, que se aplasta a cuartete AB con un H intercambiado con D₂O), 3,63 (s, 2H), 4,4-4,8 (m, 2H), 5,08 (centro de un cuartete AB, 2H), 7,0-8,7 (multiplete aromático).

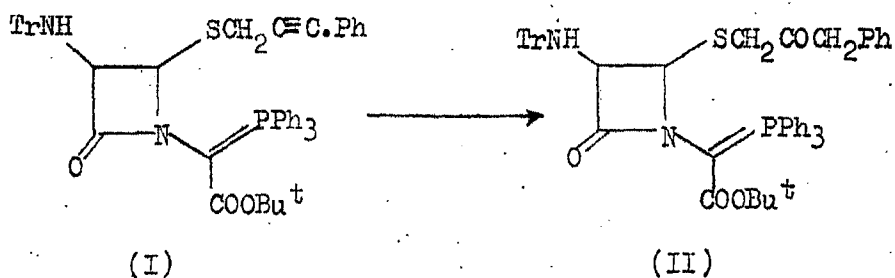
30



402958

EJEMPLO 23

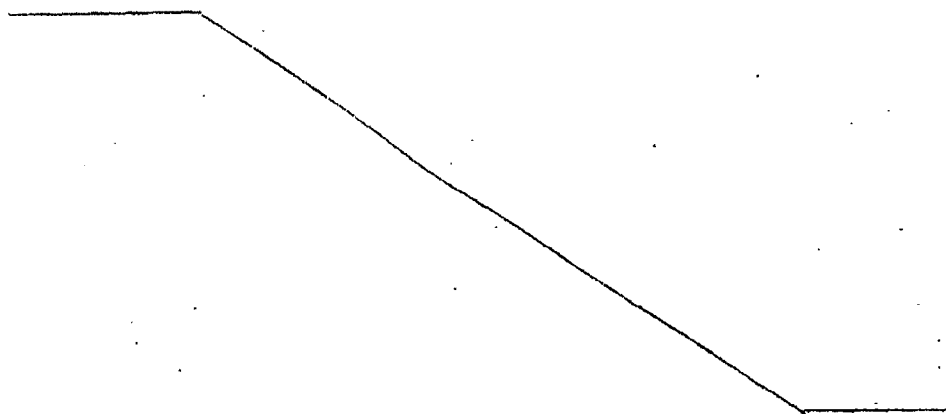
Preparación de 1-(1-terc-butoxicarbonil-1-trifenilfosforo-anilidenmetil)-3-(trifenilmetilamino)-4-(3-fenilprop-2-ona-tio)azetidín-2-ona (II)



Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 3,1 g de la lactama (I) en 50 ml de piperidina. Después de enfriar, la solución se diluye con 250 ml de acetato de etilo, se lava con HCl 2 N para separar la piperidina y después con agua y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtiene la lactama (II) en forma de espuma.

ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1740, 1720, 1630 cm⁻¹.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:





402958

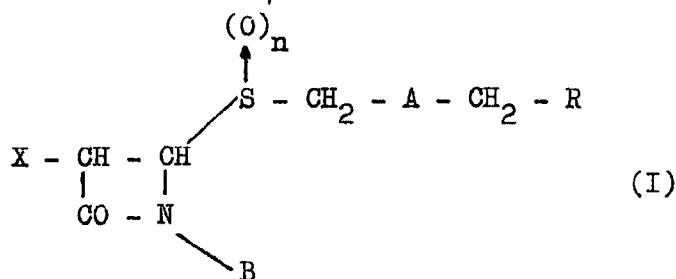
Nº 402.958.

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de una azetidina-2-ona de fórmula (I):

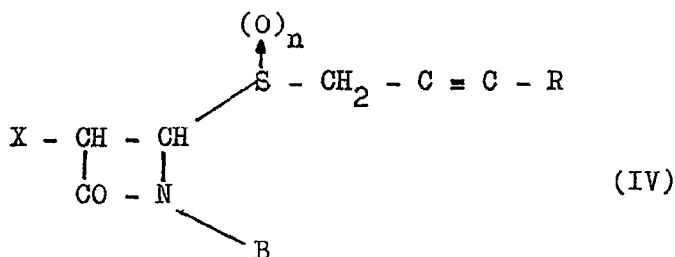
5



10

donde n representa 0 ó 1; X representa un grupo amino o amino sustituido; R representa hidrógeno o un radical orgánico; A representa un grupo carbonilo >C=O; y B representa hidrógeno, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

15



20

donde n, X, B y R son los definidos al referirnos a la fórmula (I), con una amina primaria o secundaria y, si la enamina intermedia resultante no se hidroliza espontáneamente en las condiciones de reacción elegidas para la reacción del compuesto de fórmula (IV) con la amina primaria o secundaria, someter posteriormente la enamina intermedia resultante a hidrólisis ácida para formar el compuesto deseado de fórmula (I).

25

30

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la amina empleada es una amina secundaria cíclica.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que la amina empleada es piperidina, morfolina o pirrolidina.

402958 - 6



1

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA AZETIDIN-2-ONA.

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ochenta y ocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 10 mayo 1.972

BERNARDO UNGRIA

P. D.

10

15

20

25

30