

Int. Cl. C07 D/A 61K  
403.672



SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

403672

403.672

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

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

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE ESTERES DE PENICILINAS"

Prioridad: Patente Británica n.º 19604/71 del 9-6-71

RK/

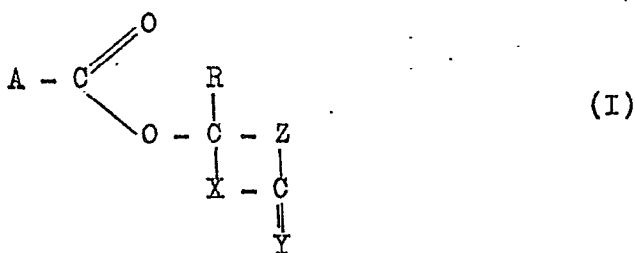


# 403672

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Esta invención se refiere a una nueva clase de ésteres de penicilinas y cefalosporinas que, por administración oral, son absorbidos en la corriente sanguínea donde son escindidos por acción enzimática liberando la penicilina o cefalosporina original antibacterialmente activa.

De acuerdo con esta invención, se proporciona una clase de compuestos de fórmula (I):

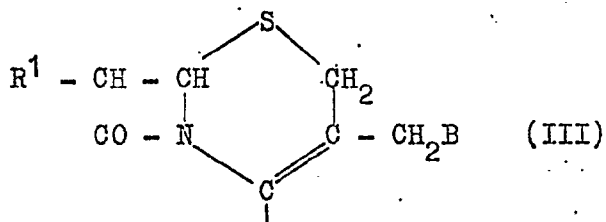
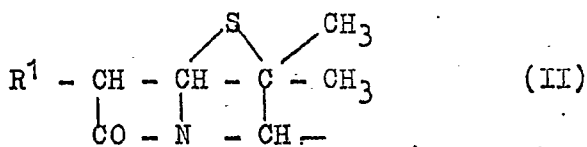


donde X e Y son iguales o diferentes y cada uno representa oxígeno o azufre;

Z representa el resto de un sistema cíclico de lactona, tiolactona o ditiolactona;

R representa hidrógeno o un grupo alquilo, alqueni-  
lo, alquinilo, arilo o aralquilo o un sustituyente funcional

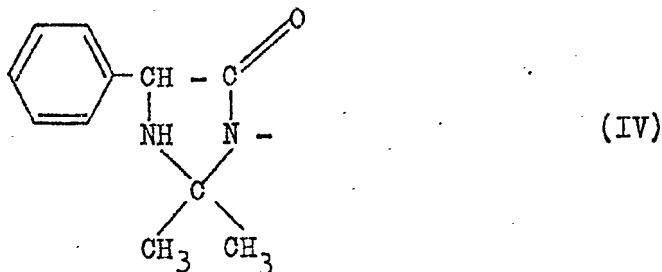
A representa un grupo de fórmula (II) o (III):



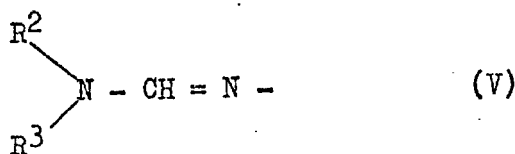
donde B representa hidrógeno, un grupo acetoxi o un grupo piridinio y R<sup>1</sup> es un grupo acilamino orgánico, un grupo de fórmula (IV):

30

403672



o un grupo de fórmula (V):



donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno un grupo alquilo inferior o bien R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico.

15

20

A título de ejemplo, en la fórmula (I) anterior, Z puede ser un radical hidrocarbonado divalente, lineal o ramificado, saturado o insaturado de 1 a 7 átomos de carbono y dos o más átomos de carbono en el radical pueden estar unidos formando un sistema carbocíclico o heterocíclico. El radical Z también puede contener uno o más sustituyentes funcionales como grupos hidroxilo, alcoxi, halógeno, nitro, amino o carboxilo. Específicamente, Z puede ser un grupo 1,2-fenileno que puede llevar uno o más sustituyentes como alcoxi, nitro o halógeno.

25

También a título de ejemplo, el grupo R en la fórmula (I) anterior puede ser alquilo inferior, v.g. metilo o etilo; alqueno inferior, v.g. vinilo o alilo; alquino inferior, v.g. etinilo; arilo, v.g. fenilo o aralquilo, v.g. bencilo. R también puede ser un grupo funcional como hidroxilo, alcoxi, halógeno, amino o carboxilo.

30

El radical A en la fórmula (I) es un radical de penama-3 6-sustituído o cefama-4 7-sustituído. Cuando R<sup>1</sup> es un grupo



# 403672

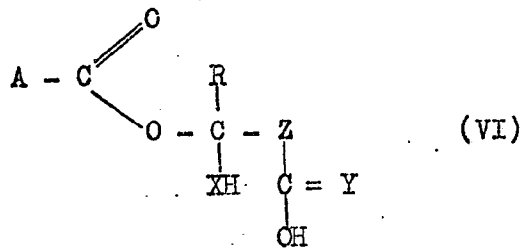
1 acilamino orgánico, es adecuada cualquiera de las cadenas la-  
 terales acilamino encontradas en las penicilinas y cefalospori-  
 nas conocidas antibacterialmente activas. Por ejemplo, R<sup>1</sup> en  
 las fórmulas II o III puede ser fenilacetamido, 2- ó 3-tie-  
 5 nilacetamido, fenoxiacetamido, α-aminofenilacetamido, α-ami-  
 no-2(ó 3)-tienilacetamido, α-carboxifenilacetamido, α-sulfo-  
 fenilacetamido, α-azidofenilacetamido o α-guanidinofenilace-  
 tamido pero más adelante, en los ejemplos específicos de es-  
 ta memoria, se encontrarán otros ejemplos de grupos acilami-  
 no adecuados.

10 Es evidente que cuando el grupo acilamino R<sup>1</sup> contie-  
 ne un átomo de carbono asimétrico, los compuestos de esta in-  
 vención pueden presentarse en dos formas ópticamente activas.  
 Esta invención comprende los epímeros puros así como las mez-  
 15 clas de epímeros.

En las fórmulas (II) y (III), R<sup>1</sup> también puede ser  
 un grupo de fórmula (V). Preferiblemente R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> en la fórmu-  
 la (V) son ambos metilo o juntos representan el radical di-  
 valente -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>2</sub>-.

20 En presencia de suero humano y animal, los ésteres  
 de esta invención son escindidos liberando el ácido penicilá-  
 nico o cefalosporánico de origen. Aunque esta invención no  
 está limitada por ninguna teoría del mecanismo, creemos que  
 las estererasas no específicas del suero rompen la molécula pa-  
 25 ra dar un intermediario inestable (VI):

25



30

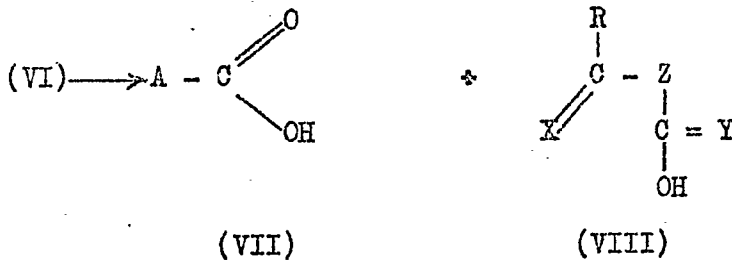


# 403672

1

El intermediario (VI) experimenta después descomposición espontánea como sigue:

5



10

Los ésteres de esta invención pueden ser preparados por esterificación del grupo carboxilo del ácido penicilánico o del ácido cefalosporánico correspondientes.

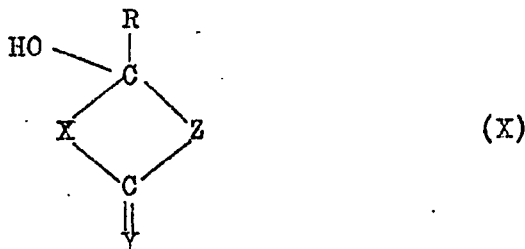
Por lo tanto, la invención también proporcionará un procedimiento para la preparación de compuestos (I), cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)

15



o un derivado esterificante reactivo del mismo, en cuya fórmula A es el definido al referirnos a la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (X).

20



25

o un derivado esterificante reactivo del mismo, en cuya fórmula X, Y, Z y R son los definidos en la fórmula (I).

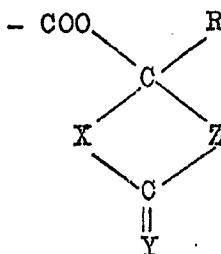
30

Por el término "derivado esterificante reactivo" en relación con los compuestos (IX) y (X) anteriores, entendemos los derivados de (IX) y (X) que, cuando se hacen reac-

403672



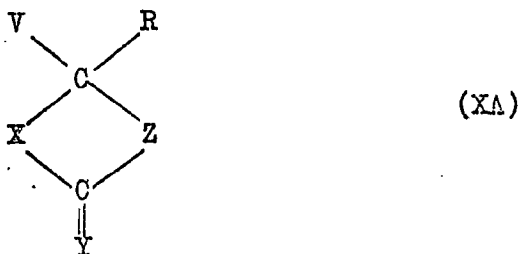
1 cionar entre sí, toman parte en una reacción de condensación con la consiguiente formación de una unión éster



5  
10 Se conocen en la bibliografía muchos métodos de esterificación que utilizan varias combinaciones diferentes de derivados esterificantes reactivos. Por ejemplo, la reacción de esterificación antes definida puede ser conseguida haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXA)



15 donde A es el definido al referirnos a la fórmula (I) anterior, con un compuesto de fórmula (XA)



20 donde R, X, Y y Z son los definidos a la fórmula (I), en condiciones que producen la eliminación de los elementos del compuesto UV con la consiguiente formación del éster de fórmula (I); los símbolos U y V en las fórmulas (IXA) y (XA) son tales que U representa hidrógeno o un ión formador de sal y V representa un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo o un átomo de halógeno o bien U representa un grupo acilo orgánico y V representa un grupo hidroxilo.

403672



1 Cuando el grupo  $R^1$  en el radical A del compuesto  
(IX) contiene un grupo amino libre, es preferible que el  
grupo amino sea protegido antes de la reacción de esterifi-  
cación. Diremos más sobre los grupos protectores específi-  
5 cos que pueden ser empleados.

Los procedimientos de esterificación antes indi-  
cados son todas aplicaciones específicas de métodos de es-  
terificación conocidos en la bibliografía. Habitualmente  
resultará satisfactorio hacer reaccionar el compuesto (IXA)  
10 donde U es un ión sodio o potasio con el compuesto (XA) don-  
de V es un átomo de halógeno, especialmente bromo o cloro.

Quando U en el compuesto (IXA) es hidrógeno o un  
ión formador de sal y V en el compuesto (XA) es un grupo  
hidroxi, la reacción es generalmente lenta e incómoda. De  
15 preferencia, en estos casos es mejor convertir el grupo hi-  
droxí V del compuesto (XA) en un éster alquilsulfonílico o  
arilsulfonílico ya que éste da una reacción más suave. En  
este caso, habitualmente es necesaria la presencia de una  
base para conseguir grandes rendimientos.

20 En el caso en que el grupo U en el reactivo  
(IXA) sea un grupo acilo orgánico, es evidente que (IXA) es  
simplemente un anhídrido mixto, el grupo acilo puede ser uno  
cualquiera de una amplia variedad de grupos acilo alifáti-  
cos o aromáticos pero generalmente son satisfactorios los  
25 grupos alcóxicarbonilo (v.g.  $C_2H_5OCO-$ ).

Otro derivado esterificante reactivo del com-  
puesto (IX) anterior es el haluro de ácido, especialmente  
el cloruro de ácido. Este compuesto puede reaccionar con  
el compuesto hidroxí (X), en presencia de un agente aceptor  
30 de ácidos, para preparar el éster deseado de esta invención.

403672



1

Cuando el grupo  $R^1$  en el radical A del compuesto (IX) o (IXA) contiene un grupo amino libre, este grupo debe ser protegido antes de la reacción de esterificación.

5

Son ejemplos de grupos amino protegidos el grupo amino protonado ( $NH_3^+$ ) que, después de la reacción de acilación, puede ser convertido en un grupo amino libre por simple neutralización; el grupo benciloxicarbonilamino o los grupos benciloxicarbonilamino sustituidos que son posteriormente convertidos en  $NH_2$  por hidrogenación catalítica y varios grupos que después de la reacción de acilación regeneran el grupo amino por hidrólisis ácida suave. (La hidrólisis alcalina no es generalmente útil ya que en condiciones alcalinas tiene lugar la hidrólisis del grupo éster).

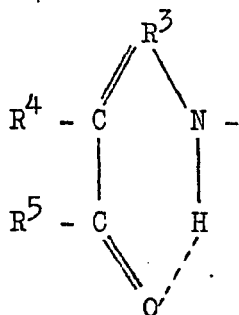
10

15

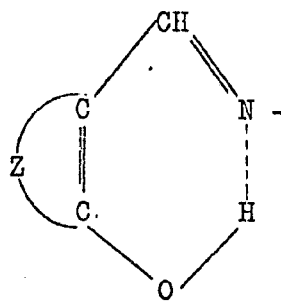
20

Como ejemplos del grupo que posteriormente puede ser convertido en  $NH_2$  por hidrólisis ácida suave citaremos los grupos enamina de fórmula general (XI) o sus modificaciones tautoméricas y los grupos  $\alpha$ -hidroxiarilideno de fórmula general (XII) o sus modificaciones tautoméricas:

25



(XI)



(XII)

30

403672



1 En las estructuras (XI) y (XII), las líneas de puntos representan puentes de hidrógeno. En la estructura (XI),  $R^3$  es un grupo alquilo inferior,  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o junto con  $R^3$  completa un anillo carbocíclico y  $R^5$  es un grupo alquilo inferior, arilo o alcoxi inferior. En la estructura (XII), Z representa el resto de un anillo bencénico o naftalénico con o sin sustituyentes.

5  
10 Un ejemplo de "amino protegido" que puede ser convertido en  $NH_2$  después de la reacción de esterificación es el grupo azido. En este caso, la conversión final en  $NH_2$  puede ser efectuada por hidrogenación catalítica o por reducción electrolítica.

15 Los siguientes ejemplos ilustran los métodos de preparación de algunos de los compuestos de esta invención.

20 EJEMPLO 1

(a)

Preparación de 5,6-dimetoxiftalida

25 Método 1

30 En un baño de agua se calientan durante 12 horas 12,5 g (0,0687 moles) de ácido 3,4-dimetoxibenzoico con 13,75 ml de una solución de formaldehído al 37-41% y 50 ml



# 403672

1 de ácido clorhídrico concentrado.

5 La mezcla negra se diluye con su propio volumen de agua, se enfría y se sacude y la suspensión decantada del aceite negro se deposita sobre los lados del matraz. El líquido decantado se deja durante la noche para que cristalice. Se filtra el sólido, se lava con agua y se recristaliza en etanol. Rendimiento: 4,5 g.

10 El residuo oleoso negro que queda en la vasija de reacción se extrae con solución caliente de hidróxido sódico, se trata con carbón activo y se acidula con ácido clorhídrico, se enfría y se deja cristalizar. Se filtra el sólido, se lava con agua y se recristaliza en etanol. Rendimiento: 1,6 g.

15 Rendimiento total: 6,1 g (45,8 %).

P.f. 155-156°C (Bibl. 155-157°C)

## Método 2

20 En un baño de agua con eficaz agitación, se calientan durante 2 horas 100 g (0,55 moles) de ácido 3,4-dimetoxibenzoico y 836 ml de ácido clorhídrico concentrado.

25 El líquido negro se deja enfriar y se decanta de una pequeña cantidad de sólido negro en 5 litros de agua. El sólido se separa por filtración, se lava con solución de carbonato sódico y después con agua, se seca y recristaliza en etanol. Rendimiento: 41,2 g (38,6 %).

Este método tiene la ventaja de ser más rápido y producir menos material alquitranoso que el método 1, aunque los rendimientos son algo menores.

30 El espectro IR (Nujol) presenta las siguientes bandas intensas: 1750  $\text{cm}^{-1}$  (ancha), 1600  $\text{cm}^{-1}$ , 1500  $\text{cm}^{-1}$ , 1335  $\text{cm}^{-1}$ , 1295  $\text{cm}^{-1}$ , 1125  $\text{cm}^{-1}$ , 1045  $\text{cm}^{-1}$  y 768  $\text{cm}^{-1}$ .

403672



1 El espectro RMN [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ] presenta los siguientes ciclos:

$\delta = 7,26$  (2H, d) protones aromáticos

$\delta = 5,30$  (2H, s)  $\text{CH}_2$  de ftalida

5  $\delta = 3,90$  (6H, d) protones de metoxi

(b) Preparación de 3-bromo-5,6-dimetoxiftalida

10 Se calientan suavemente a reflujo en 150 ml de tetracloruro de carbono seco, durante 2 horas, 5,82 g (0,03 moles) de 5,6-dimetoxiftalida, 5,34 g (0,03 moles) de N-bromosuccinimida y 0,1 g de  $\alpha$ -azoisobutironitrilo.

Se enfría la solución, se separa por filtración la succinimida y el disolvente se separa a vacío dejando un sólido amarillo que se lava con petróleo (40-60°) y se seca.

15 Este sólido se utiliza inmediatamente y no se conserva ya que es inestable en el aire húmedo.

Rendimiento: 7,6 g (93 %).

(c) Hidrocloruro de éster de 5,6-dimetoxiftalida de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

20 En 200 ml de acetona anhidra se agitan durante la noche 10,7 g (0,0212 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y 5,8 g (0,021 moles) de 3-bromo-5,6-dimetoxiftalida. La mezcla se filtra a través de Celite y se evapora a vacío hasta formar una espuma.

25 La espuma se disuelve en 210 ml de acetato de etilo y se lava con 70 ml de solución N/2 de bicarbonato sódico, 70 ml de agua y dos veces con 70 ml de salmuera saturada. De nuevo la solución se evapora a vacío hasta dar una espuma.

30 La espuma se disuelve en 105 ml de acetona, se añaden

403672



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

70 ml de agua y el pH se mantiene a 1,9 en el pehachímetro mediante la adición gota a gota de 3,9 ml de ácido clorhídrico 5 N. La acetona se separa de la solución transparente por evaporación a vacío y el líquido acuoso resultante se extrae con 105 ml de acetato de etilo. Después de separar la capa orgánica, se diluye con 75 ml de petróleo (40-60°) y se extrae con 30 ml de agua a pH 3,0.

Los extractos acuosos combinados se tratan con 35 g de cloruro sódico sólido y se agitan durante 1 hora. El aceite resultante se separa, se disuelve en 120 ml de acetona, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se filtra sobre 3 litros de éter seco agitado.

El sólido precipitado se filtra, se lava con éter seco y se seca por succión para dar el éster en forma de polvo fino, blanco, electrostático.

Rendimiento: 3,5 g (28,6 %).

Análisis:	C	H	N	O	S	Cl
Requerido:	54,03	4,85	7,27	22,16	5,54	6,15
Encontrado:	51,19	4,77	6,97	-	5,37	6,06

Espectro IR: bandas intensas a 1790 cm<sup>-1</sup>, 1695 cm<sup>-1</sup>, 1602 cm<sup>-1</sup>, 1500 cm<sup>-1</sup>, 1340 cm<sup>-1</sup>, 1288 cm<sup>-1</sup>, 1128 cm<sup>-1</sup>, 978 cm<sup>-1</sup>.

Espectro RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]: δ = 1,43 (6H, d, gem-dimetilos), 3,92 (6H, s, protones de CH<sub>3</sub>O-), 4,49 (1H, s, protón C<sub>3</sub>), 5,15 (1H, m, protón α), 5,54 (2H, m, β-lactamas), 7,42 (8H, m, protones aromáticos fenílicos, protones aromáticos de ftalida, protón 3 de ftalida), 9,6-8,5 (4H, 2 picos difusos, eliminables por adición de D<sub>2</sub>O, -CONH-, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

403672



EJEMPLO 2

(a) 6-Metoxiftalida

La 6-metoxiftalida se prepara por reacción de ácido m-anísico con solución de formaldehído y ácido clorhídrico concentrado por el método de Chakravarti y Perkin, J. Chem. Soc., 1929, 199, a excepción de que se calienta solamente hasta que todo el sólido se ha disuelto y no durante 1 hora. Se ha encontrado que un tiempo de reacción más prolongado da lugar a la sustitución en la posición 5 de la ftalida. Rendimiento: 13 %; p.f. 120°C (Bibl. 120°C).

IR (Nujol): bandas intensas a 1755 cm<sup>-1</sup>, 1490 cm<sup>-1</sup>, 1378 cm<sup>-1</sup>, 1328 cm<sup>-1</sup>, 1280 cm<sup>-1</sup>, 1059 cm<sup>-1</sup>, 998 cm<sup>-1</sup> y 778 cm<sup>-1</sup>.

RMN[(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:

δ = 3,88 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>)

δ = 5,37 (2H, s, ftalida -CH<sub>2</sub>-)

δ = 7,48 (3H, m, aromáticos de ftalida).

(b) 3-Bromo-6-metoxiftalida

La 3-bromo-6-metoxiftalida se prepara utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (b).

(c) Hidrocloruro de éster de 6-metoxiftalida de ácido

6[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico

En 200 ml de acetona seca se agitan durante la noche 15,5 g (0,0308 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)-α-aminofenilacetamido]penicilánico y 7,5 g (0,0308 moles) de 3-bromo-6-metoxiftalida. La mezcla se filtra a través de Celite y se evapora a vacío hasta dar una espuma, que se disuelve en 210 ml de acetato de etilo y se lava con 70 ml de solución de bicarbonato sódico N/2, 70 ml de agua y dos veces con 70 ml cada vez de



# 403672

1 salmuera saturada. La solución se evapora de nuevo a vacío hasta formar una espuma y después se disuelve en 105 ml de acetona y se añaden 70 ml de agua. Entonces se mantiene el pH a 1,9 aproximadamente en el pehachímetro mediante la adición gota a gota de 4,9 ml de ácido clorhídrico 5 N. La acetona se separa de la solución transparente a vacío y la capa acuosa se extrae con 105 ml de acetato de etilo.

10 La capa acuosa se trata con 25,9 g de cloruro sódico sólido y se agita durante media hora. El aceite resultante se separa y disuelve en 38 ml de isopropanol, se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se vierte lentamente y agitando sobre 3 litros de éter seco. El precipitado sólido se filtra, se lava con éter y se seca. Rendimiento: 9,9 g (58,5 %). Determinación con hidroxilamina: 119,1 %.

15 Análisis para  $C_{25}H_{26}N_3O_2SCl$ :

	C	H	N	O	S	Cl
Calculado:	54,79	4,75	7,67	20,46	5,85	6,48
Encontrado:	51,97	4,61	7,11	-	4,88	6,29
	-	-	-	-	4,99	6,60

20 El espectro IR (disco de KBr) presenta, entre otras, las siguientes bandas intensas:  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1670\text{ cm}^{-1}$ ,  $1497\text{ cm}^{-1}$ ,  $1321\text{ cm}^{-1}$ ,  $1284\text{ cm}^{-1}$ ,  $1246\text{ cm}^{-1}$ ,  $1149\text{ cm}^{-1}$  y  $976\text{ cm}^{-1}$ .

Espectro RMN  $[(CD_3)_2SO]$ :

- 25  $\delta = 1,41$  (6H, d, gem-dimetilos)  
 $\delta = 3,90$  (3H, s, protones de metoxi)  
 $\delta = 4,49$  (1H, s, protón  $C_3$ )  
 $\delta = 5,18$  (1H, ancha, s, protón  $\alpha$ )  
 $\delta = 5,52$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)  
30  $\delta = 7,49$  (9H, m, protones aromáticos de fenilo, protones



403672

aromáticos de ftalida, protón C<sub>3</sub> de ftalida)

$\delta = 8,7 - 9,1$  (3H, m, eliminable por intercambio con D<sub>2</sub>O,  
-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

$\delta = 9,2 - 9,4$  (1H, m, eliminable por intercambio con D<sub>2</sub>O,  
CONH-).

EJEMPLO 3

(a) 6-Cloroftalida

Preparada por acción de cloruro de sulfurilo sobre ftalida en una mezcla fundida de cloruro de aluminio (anhidro) y formiato sódico, como en la patente alemana número 1.266.310.

(b) 3-Bromo-6-cloroftalida

Se calientan suavemente a reflujo, durante 1½ horas, 7,66 g (0,0452 moles) de 6-cloroftalida, 8,1 g (0,0452 moles) de N-bromosuccinimida y 0,1 g de azo-bis-butironitrilo en 150 ml de tetracloruro de carbono seco. Después de enfriar se separa por filtración la succinimida y el disolvente se elimina a vacío dando un sólido amarillo que se utiliza inmediatamente. Rendimiento: 9,57 g (86,2 %).

(c) Hidrocloruro de éster de 6-cloroftalida de ácido 6-

[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

Se agitan durante la noche 22,9 g (0,0455 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y 11,24 g (0,0455 moles) de 3-bromo-6-cloroftalida en 350 ml de acetona seca.

La mezcla se filtra a través de Celite y la solución se evapora a vacío hasta dar una espuma. Esta última se disuelve en 250 ml de acetato de etilo y se lava con 100 ml de bicarbonato sódico N/2, 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada, secando después sobre sulfato magnésico anh-



# 403672

1 dro.

5 La solución se concentra hasta unos 50 ml a vacío y se vierte sobre 3 litros de petróleo (40-60°) agitando fuertemente. Se filtra el sólido, se lava con petróleo y se seca, dando el éster de 6-cloroftalida de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico en forma de sólido amarillo pálido. Rendimiento: 15,3 g (55,8 %).

10 El espectro IR (disco de KBr) presenta, entre otras, las siguientes bandas intensas: 1782 cm<sup>-1</sup>, 1685 cm<sup>-1</sup>, 1657 cm<sup>-1</sup>, 1599 cm<sup>-1</sup>, 1292 cm<sup>-1</sup>, 1265 cm<sup>-1</sup>, 1170 cm<sup>-1</sup>, 1080 cm<sup>-1</sup>.

15 El espectro RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] presenta los siguientes picos:

$\delta = 1,49$  (6H, m, gem-dimetilos)

$\delta = 1,78$  (3H, s, CH<sub>3</sub> en el anillo de enamina)

$\delta = 3,56$  (3H, s, -OCH<sub>3</sub>)

$\delta = 4,51$  (1H, s, protón C<sub>3</sub>)


$\delta = 4,55$  (1H, s, H<sup>||</sup>)

20  $\delta = 5,55$  (3H, m,  $\beta$ -lactamas y protón  $\alpha$ )

$\delta = 7,38$  (5H, s, protones aromáticos de fenilo)

$\delta = 7,58$  (1H, s, protón C<sub>3</sub> de ftalida)

$\delta = 7,92$  (3H, m, protones aromáticos de ftalida)

$\delta = 9,0 - 9,5$  (2H, eliminable con D<sub>2</sub>O, -CO-NH-, )

25 Análisis para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>SCl:

	C	H	N	S	Cl
Calculado:	56,73	4,56	6,85	5,22	5,79
Encontrado:	55,55	4,45	6,72	4,47	6,71
	55,94	4,51	6,83	4,28	6,47

30 Este éster se disuelve en 175 ml de acetona y se

- 17 -  
403672



1 añaden 150 ml de agua. El pH se mantiene a 1,8 en el peha-  
chímetro mediante la adición gota a gota de ácido clorhídri-  
co 5 N. La acetona se separa a vacío y la solución acuosa  
se extrae con 30 ml de acetato de etilo. La solución acuo-  
5 sa se salifica con cloruro sódico sólido y el aceite resul-  
tante se separa, se disuelve en 50 ml de acetona y se seca  
sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se vierte sobre  
3 litros de éter seco agitando fuertemente y el sólido se  
filtra, se lava con éter y se seca para dar el hidrocloreto  
de éster de 6-cloroftalida de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenil-  
10 acetamido]penicilánico. Rendimiento: 6,4 g (46,5 %).

Ensayo con hidroxilamina: 109,8 %.

El espectro IR (disco de KBr) presenta, entre otras,  
15 las siguientes bandas intensas: 1780  $\text{cm}^{-1}$ , 1684  $\text{cm}^{-1}$ ,  
1294  $\text{cm}^{-1}$ , 1209  $\text{cm}^{-1}$ , 1050  $\text{cm}^{-1}$ , 982  $\text{cm}^{-1}$ , 700  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  presenta los siguientes  
picos:

- $\delta = 1,43$  (6H, d, gem-dimetilos)  
 $\delta = 4,53$  (1H, s, protón  $\text{C}_3$ )  
20  $\delta = 5,19$  (1H, s, ancho, que se afila con  $\text{D}_2\text{O}$ , protón  $\alpha$ )  
 $\delta = 5,52$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)  
 $\delta = 7,52$  (6H, m, protones aromáticos de fenilo, protón  $\text{C}_3$   
de ftalida)  
 $\delta = 7,94$  (3H, m, protones aromáticos de ftalida)  
25  $\delta = 9,05$  (3H, banda ancha eliminable con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{NH}_3^+$ )  
 $\delta = 9,45$  (1H,  $\alpha$  ancha, eliminable con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{CONH}-$ )

Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{SCl}_2$ :

	C	H	N	S	Cl	Cl <sup>⊖</sup>
Calculado:	52,18	4,17	7,61	5,80	6,43	6,43
Encontrado:	49,31	4,05	7,05	5,78	-	6,85
	49,16	4,07	7,08	5,61	-	7,10
						11,98
						11,85

403672



EJEMPLO 4

(a) 4,5,6-Trimetoxiftalida

Preparada por la acción de formalina y ácido clorhídrico concentrado sobre ácido trimetil-gálico (ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico) por el método de King y King (J. Chem. Soc. 1942, 726-7).

(b) 3-Bromo-4,5,6-trimetoxiftalida

Se calientan a reflujo suavemente 11,4 g (0,05 moles) de 4,5,6-trimetoxiftalida, 8,9 g (0,05 moles) de N-bromosuccinimida y 0,1 g de azo-bis-butironitrilo en 200 ml de tetracloruro de carbono seco, durante 2 horas. Se enfría la solución, se separa la succinimida por filtración y el disolvente se elimina a vacío, quedando un sólido amarillento que produce humos en el aire. Rendimiento: 14,7 g (97,1 %). El sólido es empleado inmediatamente.

(c) Hidrocloruro de éster de 4,5,6-trimetoxiftalida de ácido

6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

En 250 ml de acetona se agitan durante 5 horas 24,6 g (0,0486 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y 14,7 g (0,0486 moles) de 3-bromo-4,5,6-trimetoxiftalida.

La mezcla se filtra a través de Celite y se evapora a vacío hasta dar una espuma. La espuma se disuelve en 300 ml de acetato de etilo y se lava con 100 ml de solución de bicarbonato sódico N/2, 100 ml de agua y dos veces con 100 ml de salmuera saturada. La solución se evapora de nuevo hasta formar una espuma y se disuelve en 100 ml de acetona con 70 ml de agua. El pH se mantiene a 1,9 en el pehachímetro mediante adición gota a gota de ácido clorhídrico

403672



1974

1 5 N. La acetona se separa a vacío y se añade cloruro sódico sólido a la capa acuosa residual, agitando durante media hora.

5 El líquido se separa por decantación del precipitado sólido y este último se disuelve en acetona, la solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se vierte sobre 4 litros de éter seco agitando. Se filtra el sólido, se lava con éter y se seca para dar hidrocloreto de éster de 4,5,6-trimetoxiftalida de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico. Rendimiento: 20,6 g (69,5 %).

10 Ensayo con hidroxilamina: 115,9 %.

El espectro IR (disco de KBr) presenta, entre otras, las siguientes bandas intensas: 1782  $\text{cm}^{-1}$ , 1685  $\text{cm}^{-1}$ , 1479  $\text{cm}^{-1}$ , 1344  $\text{cm}^{-1}$ , 1333  $\text{cm}^{-1}$ , 1309  $\text{cm}^{-1}$  y 980  $\text{cm}^{-1}$ .

15 El espectro RMN [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ] presenta los siguientes picos:

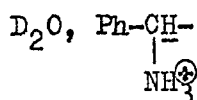
$\delta = 1,47$  (6H, m, gem-dimetilos)

$\delta = 3,91$  (3H, s, 4-metoxi)

$\delta = 3,98$  (6H, s, 5- y 6-metoxi)

20  $\delta = 4,51$  (1H, d,  $J = 2$  Hz, protón  $\text{C}_3$ )

$\delta = 5,16$  (1H, s, ancho, que se agudiza por intercambio con



$\delta = 5,54$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

25  $\delta = 7,45$  (7H, m, protones aromáticos de fenilo, protón 7 de ftalida, protón 3 de ftalida)

$\delta = 9,05$  (3H, s ancho, eliminable con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{NH}_3^{\oplus}$ )

$\delta = 9,47$  (1H, d, ancho, eliminable con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{CONH}-$ )

Análisis para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_9 \text{SCL}$ :

30

403672



1

	C	H	N	S	Cl
Calculado:	53,33	4,94	6,91	5,27	5,84
Encontrado:	51,35	4,91	6,45	4,97	5,95
	51,41	4,90	6,54	4,52	5,14

5

EJEMPLO 5

(a) 6-Bromoftalida

Preparada por acción de bromo sobre ftalida en una mezcla fundida de cloruro de aluminio anhidro y urea como en la patente alemana nº 1.266.310.

10

(b) 3,6-Dibromoftalida

Se calientan suavemente a reflujo, durante 2 horas, 5,85 g (0,0275 moles) de 6-bromoftalida, 4,89 g (0,0275 moles) de N-bromosuccinimida y 0,1 g de azo-bis-butironitrilo en 200 ml de tetracloruro de carbono seco. Después de enfriar, la succinimida se separa por filtración y el disolvente se elimina a vacío dando un aceite que se utiliza inmediatamente.

15

(c) Hidrocloruro de éster de 6-bromoftalida de ácido 6-[D(-)]- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

20

En 200 ml de acetona seca se agitan durante la noche 13,9 g (0,0275 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)]-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y 8 g (0,0275 moles) de 3,6-dibromoftalida. La solución se filtra a través de Celite y se evapora a vacío hasta formar una espuma que se disuelve en 200 ml de acetato de etilo. La solución se lava con 100 ml de bicarbonato sódico N/2, 100 ml de agua y dos veces con 100 ml de salmuera saturada. De nuevo la solución se evapora a vacío hasta dar una espuma que se disuelve en 30 ml de acetato de etilo y se vierte sobre petróleo (40-60°) con agitación, dando el é-

25

30

403672



1 ter de 6-bromoftalida de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)-α-aminofenilacetamido] penicilánico en forma de sólido de color crema que se filtra, se lava con petróleo y se seca. Rendimiento: 10,6 g (58,3 %).

5 El espectro RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] presenta los siguientes picos:

δ = 1,50 (6H, m, gem-dimetilos)

δ = 1,79 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>)

δ = 3,57 (3H, s, CH<sub>3</sub>)

10 δ = 4,52 (1H, s, protón C<sub>3</sub>)

δ = 4,55 (1H, s, H<sup>||</sup>)

δ = 5,49 (2H, m, β-lactamas)

δ = 5,65 (1H, s, ancho, protón α)

δ = 7,39 (5H, s, Ph-CH-)

15



δ = 7,84 (4H, m, protones aromáticos de ftalida, protón 3 de ftalida)

δ = 9,0-9,5 (2H, m, eliminable con D<sub>2</sub>O, -CONH-, CC(=O)N)

20

Este éster se disuelve en 120 ml de acetona y se añaden 105 ml de agua. El pH se mantiene a 1,8 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 5 N en el pehachímetro. La acetona se separa a vacío y la solución acuosa se extrae con 20 ml de acetato de etilo. La solución acuosa residual se salifica con cloruro sódico sólido y el aceite resultante se separa, se disuelve en 50 ml de acetona y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se vierte sobre 2,5 litros de éter seco, agitando fuertemente y el sólido se filtra, se lava con éter y se seca para dar el hidrocloreuro del éster de 6-bromoftalida de ácido 6-[D(-)-α-

30



403672

1 aminofenilacetamido]penicilánico. Rendimiento: 4,2 g (43,7 %).

Ensayo con hidroxilamina: 111,9 %.

5 El espectro IR (disco de KBr) presenta, entre otras, las siguientes bandas intensas: 1780 cm<sup>-1</sup>, 1683 cm<sup>-1</sup>, 1291 cm<sup>-1</sup>, 1079 cm<sup>-1</sup> y 698 cm<sup>-1</sup>.

El espectro RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] presenta los siguientes picos:

δ = 1,44 (6H, m, gem-dimetilos)

δ = 4,52 (1H, s, protón C<sub>3</sub>)

10 δ = 5,18 (1H, s, ancho que se agudiza con D<sub>2</sub>O, protón α)

δ = 5,53 (2H, m, β-lactamas)

δ = 7,75 (9H, m, protones aromáticos de fenilo y ftalida y protón 3 de ftalida)

δ = 9,7-9,5 (4H, eliminable con D<sub>2</sub>O, -CONH-, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

15 Análisis para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>·SCLBr:

	C	H	N	S	Cl <sup>⊖</sup>	Br
Calculado:	48,28	3,86	7,04	5,36	5,95	13,41
Encontrado:	47,22	3,82	6,85	4,40	7,64	11,98
	47,02	3,79	6,70	4,75	7,18	12,23

20 EJEMPLO 6

(a) Preparación de 6-nitroftalida

La 6-nitroftalida se prepara con un rendimiento del 67,3 % por el método de J. Tirouflet Bull. Soc. Sci. Bretagne, Spec. N<sup>o</sup> 26, 7-122 (1951) p.f. 142-143<sup>o</sup> (Bibl. 143<sup>o</sup>).

25 (b) Preparación de 2-hidroximetil-5-nitro-N,N-dimetilbenzamida

30 A una solución agitada de 2 g de 6-nitroftalida en 120 ml de etanol, a la temperatura ambiente, se añaden 50 ml de solución de dimetilamina al 33,3 % en etanol. Después de agitar durante 5 horas se evapora el disolvente. La goma re-



403672

1

sultante se disuelve en acetato de etilo. Por adición de petróleo (60-80°) cristaliza un sólido blanco. Rendimiento: 1,77 g (70,8 %), p.f. 106-107°.

5

El espectro infrarrojo presenta, entre otras, bandas intensas a (milli Nujol) 745 cm<sup>-1</sup>, 915 cm<sup>-1</sup>, 1065 cm<sup>-1</sup>, 1115 cm<sup>-1</sup>, 1350 cm<sup>-1</sup>, 1515 cm<sup>-1</sup>, 1610 cm<sup>-1</sup> y 3300 cm<sup>-1</sup>.

10

El espectro RMN en CDCl<sub>3</sub> presenta bandas a:

δ = 2,92 y 3,17 (doblete, 6H, N,N-dimetilos)

δ = 4,03 (singlete, 1H, Ph-CH<sub>2</sub>OH)

δ = 4,62 (singlete, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>OH)

δ = 7,58 - 8,28 (bandas múltiples, 3H, protones aromáticos)

15

Análisis:

	C	H	N
Calculado:	53,60	5,36	12,48
Encontrado:	53,50	5,37	12,50
	53,52	5,42	12,56

(c) Preparación de 2-carboxi-4-nitrobenzaldehido

20

A una solución de 17 g de 2-hidroximetil-5-nitro-N,N-dimetilbenzamida en 340 ml de ácido acético glacial se añaden 17 g de trióxido de cromo en 17 ml de agua y 340 ml de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 5 minutos y después se vierte sobre 2 litros de agua de hielo. La capa acuosa se extrae tres veces con 500 ml de cloroformo cada vez. Se combinan los extractos en cloroformo y se neutralizan lavándolos con solución de bicarbonato sódico al 10 %. Los extractos en cloroformo se lavan después a fondo con agua y se secan sobre sulfato magnésico. La solución se filtra y el disolvente se evapora para dar una goma. Rendimiento crudo: 15,0 g.

25

30

403672



1

Después la goma se calienta a reflujo en 150 ml de ácido clorhídrico 3 N durante 2 horas y media. Al enfriar cristaliza un sólido blanco. Este se filtra y seca. Rendimiento: 5,6 g (37,8 %), p.f. 153-154°.

5

El espectro IR presenta, entre otras, bandas intensas a (mull de Nujol) 720 cm<sup>-1</sup>, 900 cm<sup>-1</sup>, 920 cm<sup>-1</sup>, 1095 cm<sup>-1</sup>, 1345 cm<sup>-1</sup>, 1760 cm<sup>-1</sup> y 3325 cm<sup>-1</sup>.

El espectro RMN concuerda con las estructuras del compuesto.

10

Análisis:

	C	H	N
Calculado:	49,22	2,56	7,18
Encontrado:	50,04	2,78	7,12
	49,78	2,73	7,20

15

(d) Preparación de éster de 6-nitroftalida de bencilpenicilina

20

A una suspensión de 7,12 g (0,02 moles) de sal sódica de bencilpenicilina en 50 ml de dicloruro de metileno seco a -5°C se añaden 6 gotas de piridina y 2,17 g (1,91 ml, 0,02 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla de reacción se agita a -5°C durante media hora, en cuyo momento la solución es casi transparente.

25

Se añade a 5°C una suspensión de 3,90 g (0,02 moles) de 2-carboxi-4-nitrobenzaldehído en 20 ml de dicloruro de metileno seco. Al cabo de media hora se deja calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y después se agita durante 4 horas más.

30

Después la solución se lava con 50 ml de solución de bicarbonato sódico al 2 % y tres veces con 50 ml de agua cada vez. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico,

403672



1 se filtra y el disolvente se separa a vacío.

La goma se disuelve en una pequeña cantidad de acetato de etilo, se filtra y se deja caer gota a gota sobre un exceso de petróleo (40-60°). El sólido resultante se separa por filtración y se seca. Rendimiento: 1,6 g (15,7 %).

El biocromatograma presenta dos zonas:

$R_f = 0,95$  (éster de 6-nitroftalida de bencilpenicilina)

$R_f = 0,59$  (bencilpenicilina).

10 Los espectros IR y RMN concuerdan con los de una mezcla de bencilpenicilina y éster de 6-nitroftalida de bencilpenicilina.

EJEMPLO 7

(a) Acido peri-naftaldehídico

15 Preparado por acción de solución de hidróxido potásico al 30 % sobre acenaftenoquinona por el método de Fuson y colaboradores, (J. Amer. Chem. Soc. 71, 1870).

(b) Peri-naftalida

20 Preparada por acción de formalina e hidróxido potásico sobre ácido peri-naftaldehídico por el método de Fuson y colaboradores (J. Amer. Chem. Soc. 71, 1870).

(c) 3-Bromo-peri-naftalida

25 Se calientan suavemente a reflujo durante 2 horas, en tetracloruro de carbono seco, 1,7 g (9,23 milimoles) de peri-naftalida, 1,64 g (9,23 milimoles) de N-bromosuccinimida y 0,1 g de azo-bis-butironitrilo. Se enfría la solución, se filtra la succinimida y el disolvente se separa a vacío quedando el bromuro que se utiliza inmediatamente. Rendimiento: 1,3 g (53,5 %).

30



403672

1 Hidrocioruro de éster de peri-naftalida de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

5 Se agitan durante la noche en acetona seca 6,36 g (13,9 milimoles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico y 3,6 g (13,9 milimoles) de 3-bromo-perinaftalida.

10 La mezcla se filtra a través de Celite y se evapora a vacío hasta dar una espuma que se disuelve en 100 ml de acetato de etilo y se lava con 50 ml de solución de bicarbonato sódico 1 N, dos veces con 50 ml de agua y 50 ml de solución de salmuera saturada. La solución se evapora de nuevo a vacío y se disuelve en 50 ml de acetona añadiendo 40 ml de agua y manteniendo el pH a 1,8 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 5 N.

15 La acetona se separa a presión reducida y la solución acuosa resultante se salifica con cloruro sódico sólido, precipitando una goma sólida. El líquido se separa por decantación y el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de acetona, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se vierte sobre un exceso de éter seco, con agitación. El sólido precipitado se filtra, se lava con éter seco y se seca dando una muestra impura del hidrocioruro de éster de peri-naftalida de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico. Rendimiento: 1,2 g (36 %).

25 El espectro IR (Nujol) presenta, entre otras, las siguientes bandas intensas: 1780  $\text{cm}^{-1}$ , 1740  $\text{cm}^{-1}$ , 1245  $\text{cm}^{-1}$ , 1040  $\text{cm}^{-1}$  y 792  $\text{cm}^{-1}$ .

El espectro RMN [ $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ] presenta los siguientes picos:

30  $\delta = 1,29$  (6H, m, gem-dimetilos)

403672



1  $\delta = 4,40$  (1H, d,  $J = 2,5$  Hz, protón  $C_3$ )  
 $\delta = 5,13$  (1H, s, ancho, que se agudiza por intercambio con  $D_2O$ , Ph - CH - )  
 $\begin{array}{c} | \\ NH_3^+ \end{array}$

5  $\delta = 5,45$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

$\delta = 7,51$  (5H, s, Ph - CH - )  
 $\begin{array}{c} | \\ NH_3^+ \end{array}$

$\delta = 7,3-8,8$  (7H, m, protones aromáticos de naftalida y protón  $C_3$  de naftalida).

10  $\delta = 8,8-10$  (3H, pico difuso que se elimina por intercambio con  $D_2O$ ,  $-NH_3^+$  )

Análisis para  $C_{28}H_{26}N_3O_6SCl$ :

	C	H	N	S	Cl
Calculado:	59,21	4,58	7,40	5,64	6,26
Encontrado:	59,02	5,30	6,11	4,34	5,09
	59,70	5,45	6,09	4,46	5,36

EJEMPLO 8

(a) Crotonolactona

Preparada por el método de C.C. Price y colaboradores (Org. Syn. 45, 22, 1965) con un rendimiento del 33 %.

(b) 3-Bromocrotonolactona

A una suspensión agitada de 0,78 g (0,01 milimoles) de N-bromosuccinimida en 50 ml de tetracloruro de carbono seco se añaden 0,84 g (0,01 moles) de crotonolactona. La mezcla se calienta a reflujo y se agrega una cantidad catalítica de aza-isobutironitrilo. La reacción se prosigue durante 1 hora, durante cuyo tiempo la mezcla adquiere un color pardo rojizo. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se lava sucesivamente con solución de bicarbonato sódico (al 2 % en peso/volumen) y agua y después se seca so-

403672



1  
  
  
5  
  
  
10  
  
  
15  
  
  
20  
  
  
25  
  
  
30

bre sulfato magnésico. El disolvente se evapora a vacío y el producto se aísla en forma de jarabe. Rendimiento: 0,8 g (49 %).

RMN (CDCl<sub>3</sub>):

6,23 (1H, q, protón α)

6,96 (1H, d, protón γ)

7,62 (1H, q, protón β) + picos de impurezas de mayor campo.

Hidrocloreuro de éster 3-crotonolactonílico de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico

A una dispersión agitada de 10,1 g (0,02 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)-α-aminofenilacetamido]penicilánico en acetona seca se añade de una sola vez una mezcla cruda recién preparada de gamma-bromocrotonolactona. Después la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante un total de 12 horas.

Se filtra la mezcla de reacción y el disolvente se evapora a vacío para dar un aceite pardo. El residuo oleoso se disuelve en 250 ml de acetato de etilo y se obtiene un precipitado pardo al permanecer en reposo; éste se separa por filtración y se desprecia. Después el filtrado se lava tres veces con 100 ml de agua cada vez y se seca sobre sulfato magnésico.

El disolvente se evapora a vacío y el aceite resultante se disuelve en 200 ml de acetona. A la solución se añaden 150 ml de agua y la mezcla total se agita fuertemente mientras se ajusta el pH a 2,5 con ácido clorhídrico diluido, durante un periodo de 20 minutos. Después se separa la acetona por evaporación a vacío y la fase acuosa se extrae con 150 ml de acetato de etilo y se separa. A la fase

403672



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

de acetato de etilo se añaden 70 ml de éter de petróleo (40-60°C) y la solución se extrae de nuevo con agua a pH 3. Después se combinan las fases acuosas, se saturan con cloruro sódico y se agitan fuertemente. Se separa un aceite par- do que se recoge, se disuelve en 50 ml de isopropanol y se filtra. Después el filtrado se deja caer gota a gota lenta- mente sobre un exceso de éter anhidro (750 ml), formándose un sólido floculento blanco. Se filtra el precipitado, se lava bien con éter de petróleo (40-60°C) y éter y después se seca a vacío. Rendimiento: 2,8 g (30 % sobre la penici- lina).

Análisis para  $C_{20}H_{22}O_6N_3S$

	C	H	N	S	Cl
Calculado:	51,34	4,71	8,98	6,84	7,59
Encontrado:	49,09	4,77	8,49	6,20	7,28

RMN [ $(CD_3)_2SO/D_2O$ ] :

- $\delta = 7,7$  (1H, m, protón  $\beta$  de crotonolactona)
- $\delta = 7,5$  (5H, m, protones aromáticos)
- $\delta = 7,11$  (1H, d, protón  $\gamma$  de crotonolactona)
- $\delta = 6,57$  (1H, q, protón  $\alpha$  de crotonolactona)
- $\delta = 5,52$  (2H, q,  $\beta$ -lactama)
- $\delta = 5,14$  (1H, s, protón  $\alpha$ )
- $\delta = 4,50$  (1H, s, protón  $C_3$ )
- $\delta = 1,42$  (6H, d, gem-dimetilos).

El espectro IR (KBr) presenta bandas intensas a 1775  $cm^{-1}$  (ancha), 1680  $cm^{-1}$ , 1085  $cm^{-1}$  y 1000  $cm^{-1}$ .

Biocromatograma:  $R_f = 0,80$  (éster), junto con la ampicilina original  $R_f = 0,35$  resultante de la hidrólisis o del tratamiento cromatográfico; también se observan rayas entre las dos zonas.

403672



EJEMPLO 9

(a) Preparación de 3-tioftalida

El bromuro de o-cianobencilo se convierte en tiocianato de o-cianobencilo utilizando tiocianato potásico en etanol. Se obtiene con un rendimiento del 96 % por el método de A.W. Day y S. Gabriel, Berichte 1890, 23, 2478-89. El tiocianato de o-cianobencilo se convierte en o-cianobencilmercaptano empleando ácido sulfúrico concentrado, con un rendimiento del 93 %, siguiendo el método de M. Renson y R. Collienne, Bull. Soc. Chim. Belges. 73, (5-6) 491-506 (1964). El o-cianobencilmercaptano se convierte en 2-tioftalida por la acción del agua hirviendo por el método de M. Renson, etc., con un rendimiento del 45 %.

(b) Preparación de 3-bromo-2-tioftalida

A una solución de 5,0 g (0,033 moles) de 2-tioftalida en 100 ml de tetracloruro de carbono seco se añaden 5,72 g (0,033 moles) de N-bromosuccinimida y una cantidad catalítica de  $\alpha, \alpha'$ -azo-isobutironitrilo. La mezcla de reacción se calienta suavemente a reflujo durante 1 hora y después se enfría. La solución se filtra y se evapora el disolvente. El producto se recristaliza en ciclohexano. Rendimiento: 4,5 g (70,11 %).

El espectro IR presenta, entre otras, bandas intensas a (mull Nujol)  $690 \text{ cm}^{-1}$ ,  $770 \text{ cm}^{-1}$ ,  $905 \text{ cm}^{-1}$ ,  $1240 \text{ cm}^{-1}$  y  $1700 \text{ cm}^{-1}$ .

El espectro RMN presenta bandas a:

$\delta = 6,75$  (singlete, 1H, CH de ftalida)

$\delta = 7,42-7,90$  (multiplete, 4H, protones aromáticos de ftalida).



403672

1 (c) Preparación de hidrocioruro de éster de 2-tioftalida de  
5 ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

Se agita a 0°C una suspensión de 10,07 g (0,02 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico en 100 ml de acetona seca. A esta suspensión se añaden 4,58 g (0,02 moles) de 3-bromo-2-tioftalida en 20 ml de acetona seca. La mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente y se agita durante 5 horas más. Después se filtra la mezcla de reacción y se deja evaporar el disolvente a vacío. La goma resultante se disuelve en 100 ml de acetato de etilo y se agita fuertemente. Se añaden 100 ml de agua y el pH se ajusta a 2,0 con ácido clorhídrico 5 N. Se conserva la capa orgánica y se lava con 50 ml de agua y salmuera. La solución en acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y evapora a vacío. La goma resultante se tritura con éter de petróleo (40-60°) y el sólido obtenido se separa por filtración y se seca. Rendimiento: 3,4 g (32,1 %).

15 El espectro IR presenta bandas intensas a 780  $\text{cm}^{-1}$ , 915  $\text{cm}^{-1}$ , 1175  $\text{cm}^{-1}$ , 1590  $\text{cm}^{-1}$ , 1750  $\text{cm}^{-1}$ , y 1780  $\text{cm}^{-1}$ .

20 RMN ( $\text{CD}_3$ )<sub>2</sub>SO/D<sub>2</sub>O :  $\delta$  = 1,50 (m, gem-dimetilos) 4,55 (d, protón C<sub>3</sub>), 5,50 (m, protón de  $\beta$ -lactama), 7,36 (s, fenilos), 7,48 (d, CH de ftalida), 7,80 (banda ancha, protones aromáticos de ftalida).

25 EJEMPLO 10

Preparación de 5,6-dimetoxiftalidobencilpenicilina

Durante 12 horas se agitan 2,73 g (0,00734 moles) de bencilpenicilina potásica en 100 ml de dimetilformamida seca con 2,0 g (0,00734 moles) de 3-bromo-5,6-dimetoxiftalida.

30

403672



1

La mezcla se vierte sobre 2 litros de agua de hielo con intensa agitación y el sólido se filtra, se seca y se cristaliza en isopropanol. Rendimiento: 1,6 g (41,5 %, p.f. 98-100°C).

5

Ensayo con NH<sub>2</sub>OH: 127,7 %.

Análisis:

	C	H	N	O	S
Calculado:	59,32	4,94	5,32	24,33	6,08
Encontrado:	58,25	4,94	5,04	-	5,99
	58,37	4,98	5,03	-	5,97

10

El espectro IR (Nujol) contiene, entre otras, las siguientes bandas intensas: 1770 cm<sup>-1</sup>, 1338 cm<sup>-1</sup>, 1283 cm<sup>-1</sup>, 985 cm<sup>-1</sup> y 970 cm<sup>-1</sup>.

15

El espectro RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] presenta los siguientes picos:

- δ = 1,52 (6H, m, gem-dimetilos)
- δ = 3,54 (2H, s, CH<sub>2</sub>- de bencilo)
- δ = 3,90 (6H, s, grupos metoxi)
- δ = 4,50 (1H, s, protón C<sub>3</sub>)
- δ = 5,50 (2H, m, β-lactamas)
- δ = 7,25 (5H, s, protones aromáticos de bencilo)
- δ = 7,37 (2H, m, protones aromáticos de ftalida)
- δ = 7,43 (1H, s, protón 3 de ftalida)
- δ = 8,6-8,8 (1H, m, -CONH-).

20

EJEMPLO 11

25

Ester 3-crotonolactónico de bencilpenicilina

Se dispersan 1,6 g (0,0044 moles) de la sal sódica de bencilpenicilina en 40 ml de dimetilformamida seca y la mezcla se enfría a 0°C. A la solución agitada se añade una preparación cruda de 0,7 g (0,0043 moles suponiendo una pure-

30



403672

1 za absoluta) de 3-bromocrotonolactona de una sola vez y la  
reacción se prosigue durante 30 minutos a 0°C y durante 2 ho-  
ras más a la temperatura ambiente.

5 La mezcla de reacción se vierte sobre 400 ml de agua  
de hielo y la emulsión de color pardo resultante obtenida  
se extrae después con acetato de etilo. A continuación se  
lava la fase orgánica con solución diluida de bicarbonato  
sódico (al 2 % en peso/volumen) y agua y finalmente se seca  
sobre sulfato magnésico. Se filtra la solución y el disolven-  
te se evapora a vacío dando un aceite de color oscuro. El  
10 aceite se tritura con éter de petróleo (40-60°C) y después  
se trata con una mezcla de isopropanol y éter isopropílico  
para dar un sólido amorfo pardo. Rendimiento: 240 mg (13%).

15  $C_{20}H_{20}O_6N_2S$  requiere: C, 57,75; H, 4,8; N, 6,73.  
Encontrado: C, 57,69; H, 5,20; N, 6,14.

RMN ( $CDCl_3$ ):  
 $\delta = 7,53-7,18$  (6H, m, protones aromáticos +  $\beta$ -protón de  
crotonolactona)  
 $\delta = 7,04$  (1H, d, protón  $\gamma$  de crotonolactona)  
20  $\delta = 6,36$  (1H, m, protón  $\alpha$  de crotonolactona)  
 $\delta = 6,20$  (1H, d, -NHCO)  
 $\delta = 5,83-5,38$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)  
 $\delta = 4,40$  (1H, s, protón  $C_3$ )  
 $\delta = 3,63$  (2H, s, Ph  $CH_2$ )  
25  $\delta = 1,48$  (6H, d, gem-dimetilos)

El espectro IR (KBr) presenta bandas intensas a  
1775  $cm^{-1}$ , 1665  $cm^{-1}$ , 1083  $cm^{-1}$  y 1000  $cm^{-1}$ .

EJEMPLO 12

6-Metoxiftalidobencilpenicilina

30 Durante la noche se agitan 3,59 g (0,00966 moles)



403672

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

de sal potásica de bencilpenicilina y 2,35 g (0,00966 moles) de 3-bromo-6-metoxiftalida en dimetilformamida seca.

La mezcla se vierte sobre 1 litro de agua y se agita durante media hora. Después se añade cloruro sódico sólido a la emulsión resultante y el sólido se filtra, se lava bien con agua y se seca. Rendimiento: 4,5 g (33,8 %).

Ensayo con hidroxilamina: 110,5 %.

El espectro IR (disco de KBr) presenta, entre otras, las siguientes bandas intensas: 1780  $\text{cm}^{-1}$ , 1670  $\text{cm}^{-1}$ , 1496  $\text{cm}^{-1}$ , 1321  $\text{cm}^{-1}$ , 1284  $\text{cm}^{-1}$ , 1246  $\text{cm}^{-1}$ , 1049  $\text{cm}^{-1}$  y 976  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  :

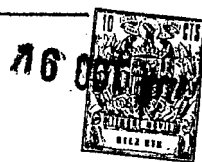
- $\delta = 1,59$  (6H, m, gem-dimetilos)
- $\delta = 3,54$  (2H, s,  $\text{CH}_2$ - de bencilo)
- $\delta = 3,90$  (3H, s, protones de metoxi)
- $\delta = 4,51$  (1H, s, protón  $\text{C}_3$ )
- $\delta = 5,50$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)
- $\delta = 7,27$  (5H, s, protones aromáticos de bencilo)
- $\delta = 7,47$  (3H, m, protones aromáticos de ftalida)
- $\delta = 7,52$  (1H, s, protón  $\text{C}_3$  de ftalida)
- $\delta = 8,4-9,1$  (1H, m,  $-\text{CONH}-$ )

EJEMPLO 13

Fenilacetamidopenicilinato de 3-fenilftalida

A una solución agitada de 18,5 g (0,05 moles) de fenilacetamidopenicilinato sódico en 250 ml de dicloruro de metileno a  $-10^\circ\text{C}$  se añaden 4,8 ml (0,05 moles) de cloroformiato de etilo y 10 gotas de piridina. Después de agitar durante media hora se obtiene una solución casi transparente a la que se agrega otra solución de 11,3 g (0,05 moles) de ácido 2-benzoilbenzoico en 100 ml de dicloruro de meti-

403672



1

leno y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 a 4 horas. El sólido blanco fino que precipita durante el transcurso de la reacción se separa por filtración y el cloroformo se elimina a vacío dando una espuma de color amarillo pálido que se disuelve en 500 ml de acetato de etilo. La materia insoluble se separa por filtración y el filtrado amarillo claro se lava dos veces con 200 ml cada vez de bicarbonato sódico 1 N y dos veces con 200 ml cada vez de solución saturada de salmuera.

5

10

Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, la capa de acetato de etilo se filtra y se concentra a vacío dando una espuma amarilla que se disuelve en 100 ml de éter dietílico y se agrega gota a gota y agitando a una solución de unos 500 ml de éter de petróleo (40-60°). El éster precipita inmediatamente en forma de polvo amorfo amarillo pálido (6,8 g, 25,3 %).

15

El espectro IR (disco de KBr) presenta bandas intensas a 1780  $\text{cm}^{-1}$ , 1650  $\text{cm}^{-1}$ , 1510  $\text{cm}^{-1}$ , 1290  $\text{cm}^{-1}$ , 1210  $\text{cm}^{-1}$ , 1005  $\text{cm}^{-1}$ , 942  $\text{cm}^{-1}$  y 700  $\text{cm}^{-1}$ .

20

RMN  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $\delta = 7,9-7,2$  (14H, m, dos bandas anchas y un singlete agudo), 5,5 (2H, m, protones de  $\beta$ -lactama), 3,58 (2H, s, Ph. $\text{CH}_2$ .CO-), 1,55 (6H, d, gem-dimetilos).

Ensayo con hidroxilamina: 112,7 %.

#### EJEMPLO 14

25

#### Ester 3,3-metilbutirolactónico de fenoximetilpenicilina

Se dispersan 5,8 g (0,015 moles) de la sal potásica de fenoximetilpenicilina en 50 ml de dimetilformamida seca y la mezcla se enfría a 0°C. A través de la mezcla se hace burbujear una corriente constante de nitrógeno y se añaden de una sola vez 2,1 g (0,015 moles) de 3-cloro-3-

30



403672

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

metilbutirolactona cruda, recién preparada, junto con una cantidad catalítica de yoduro sódico. La reacción se mantiene a 0°C durante 15 minutos, se deja calentar a la temperatura ambiente y después se prosigue durante 30 minutos más. Toda la mezcla se vierte después sobre agua de hielo y el precipitado blanco obtenido se filtra, se lava con agua y se seca a vacío para dar 3,2 g (48 %) de un sólido pardo. La biocromatografía indica que el producto está constituido por el éster requerido ( $R_f$  0,95) junto con una pequeña cantidad de la penicilina de origen ( $R_f$  0,65).

El producto es purificado de nuevo lavándolo con solución 1 N de bicarbonato sódico y finalmente recristalizando en isopropanol caliente.

$C_{21}H_{24}O_7N_2S$  requiere: C, 56,25; H, 5,58; N, 6,25; S, 7,14.

Encontrado: C, 56,17; H, 5,45; N, 6,00; S, 7,39.

RMN ( $CDCl_3$ ):

6,7-7,6 (6H, m,  $NHCO$  + protones aromáticos de fenilo)

5,5-5,9 (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

4,58 (2H, s,  $PhO.CH_2$ )

4,43 (1H, s, protón  $C_3$ )

2,0-2,95 (4H, m, protones metilénicos de butirolactona)

1,85 (3H, d,  $CH_3-C-O$ )

1,58 (6H, s, gem-dimetilos).

IR (KBr): bandas intensas a  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1750\text{ cm}^{-1}$ ,  $1685\text{ cm}^{-1}$  y  $1078\text{ cm}^{-1}$ .

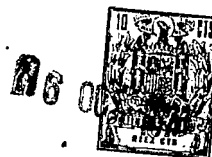
EJEMPLO 15

Ester de 3,3-metilftalida de bencilpenicilina

Método

Como en el Ejemplo 14. Rendimiento crudo (contenien-

403672



1 do bencilpenicilina como indica el biocromatograma,  $R_f$   
0,60): 65 %.

5 Después de nueva purificación por cromatografía sobre  
gel de sílice empleando acetato de etilo y éter de petró-  
leo (60-80°) 4:1 como eluyente y tratando con solución de  
bicarbonato sódico, se obtiene un producto en forma de sólido  
blanco amorfo a partir de éter/éter de petróleo (40-  
60°C).

10  $C_{25}H_{24}O_6N_2S$  requiere: C, 62,50; H, 5,00; N, 5,83.  
Encontrado: C, 61,89; H, 5,23; N, 6,05.

15 RMN ( $CDCl_3$ ):  
8,1-7,5 (4H, m, protones aromáticos de ftalida)  
7,3 (5H, s, protones aromáticos de fenilo)  
6,35-5,9 (1H, m, ancho NH-CO)  
5,80-5,30 (2H, m,  $\beta$ -lactamas)  
4,3 (1H, m,  $C_3$ )  
3,63 (2H, s,  $PhCH_2$ )  
2,00 (3H, d, O.C- $CH_3$ )  
1,45 (6H, s, gem-dimetilos).

20 IR (KBr): bandas intensas a  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1665\text{ cm}^{-1}$ ,  
 $1285\text{ cm}^{-1}$  y  $925\text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 16

Hidrocioruro de éster de 3-metilftalida de ácido 6-[D(-)-  
 $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

25 Método

El éster de 3,3-metilftalida de fenoximetilpenicilina  
(Ejemplo 14) se escinde por métodos conocidos utilizando  
 $PCl_5$ , seguido de tratamiento con metanol e hidrólisis para  
dar el correspondiente éster de 6-APA. El producto es aisla-  
do como sal para-toluensulfónica.

30

403672



1

El éster de 6-APA es después acilado utilizando D(-)-N-(1-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetato a través del anhídrido mixto etoxifórmico y aislado como hidrocioruro de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico después de tratamiento con ácido clorhídrico diluído.

5

IR (KBr): bandas intensas a  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1675\text{ cm}^{-1}$ , y  $1495\text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 17

10

Ester de 3-metilftalida de fenoximetilpenicilina a través del anhídrido mixto

Método

15

Se dispersan 11,64 g (0,03 moles) de la sal potásica de fenoximetilpenicilina en 200 ml de dicloruro de metileno seco y la mezcla se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$ . A la suspensión agitada se añaden gota a gota 3,24 g (0,03 moles) de cloroforniato de etilo junto con una cantidad catalítica de piridina. La mezcla se agita a  $-5^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos.

20

Se disuelven 4,92 g (0,03 moles) de ácido o-acetilbenzoico en 150 ml de acetato de etilo seco y después la solución se añade a la mezcla de reacción. La reacción se prosigue a la temperatura ambiente durante 18 horas.

25

El disolvente se evapora a vacío para dar un jarabe de color paja móvil. El jarabe se disuelve en 250 ml de acetato de etilo y se lava sucesivamente con 100 ml de solución diluída de bicarbonato (0,25 N) y 100 ml de agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. El agente desecante se separa por filtración y el disolvente se elimina a vacío dando una espuma.

30

Por cromatografía en capa delgada y espectro RMN se

403672

M6



1 demuestra que el producto es el éster requerido contaminado  
 en pequeño grado con materias desconocidas. Por lo tanto,  
 el éster es purificado de nuevo por cromatografía en colum-  
 na utilizando gel de sílice y una mezcla de acetato de eti-  
 5 lo y éter de petróleo (60-80°C) en la proporción de 4:1 co-  
 mo eluyente. Se combinan las fracciones eluidas apropiadas  
 y el disolvente se evapora a vacío para dar una goma. Se  
 obtiene un sólido amorfo triturando en primer lugar la go-  
 ma con éter anhidro y después con una mezcla de acetona y  
 éter y vertiendo las soluciones respectivas sobre éter de  
 10 petróleo (40-60°). Rendimiento: 4,7 g (31 %).

$C_{25}H_{24}O_7N_2S$  requiere: C, 60,48; H, 4,84; N, 5,54.

Encontrado: C, 60,06; H, 4,90; N, 5,70.

RMN (CDCl<sub>3</sub>):

- 15  $\delta = 8,0-7,5$  (4H, m, protones aromáticos de ftalida)
- $\delta = 7,5-6,75$  (6H, m, NHCO + protones aromáticos de fenilo)
- $\delta = 5,85-5,4$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)
- $\delta = 4,55$  (2H, s, OCH<sub>2</sub>)
- $\delta = 4,39$  (1H, d, protón C<sub>3</sub>)
- 20  $\delta = 2,00$  (3H, d, CO.OO-CH<sub>3</sub>)
- $\delta = 1,65-1,35$  (6H, m, gem-dimetilos)

IR (KBr): bandas intensas a 1780 cm<sup>-1</sup>, 1685 cm<sup>-1</sup>  
 1285 cm<sup>-1</sup> y 925 cm<sup>-1</sup>.

Biocromatograma: R<sub>f</sub> 0,95

EJEMPLO 18

25 Ester de 3-metilftalida de fenoximetilpenicilina a través  
del correspondientes éster de ácido benzo-  
sulfónico

Método

30 Se dispersan 4,92 g (0,03 moles) de ácido o-acetil-

M6



403672

1 benzoico en 100 ml de acetato de etilo seco y se enfría a  
0°C. Después se añaden 2,37 g (0,03 moles) de piridina seca  
a la suspensión agitada seguido de adición gota a gota de  
5 5,31 g (0,03 moles) de cloruro de benzosulfonilo. La mezcla  
se deja en reposo durante un periodo prolongado a 4°C.

La mezcla de reacción se calienta a la temperatura  
ambiente y agitando se añaden 11,64 g (0,03 moles) de sal  
potásica de fenoximetilpenicilina. Después se deja prose-  
guir la reacción durante 18 horas más.

10 La mezcla se filtra dando un filtrado amarillo y un  
residuo sólido; este último se desprecia. El filtrado se  
lava tres veces con 100 ml cada vez de solución diluida de  
bicarbonato sódico al 2 % en peso/volumen, dos veces con  
15 100 ml cada vez de agua y con salmuera y finalmente se seca  
sobre sulfato sódico anhidro. Después la solución se fil-  
tra y el disolvente se evapora a vacío dando un jarabe ama-  
rillo. El jarabe se disuelve en una cantidad mínima de ace-  
tona, se diluye con éter y después la solución se vierte  
sobre un exceso de éter de petróleo (40-60°C) formando un  
20 sólido amarillo amorfo. El producto se filtra, se lava con  
éter de petróleo y se seca a vacío. Rendimiento: 2,5 g  
(17 %). El éster se caracteriza por RMN e IR y presenta  
espectros idénticos a los de una muestra auténtica.

EJEMPLO 19

25 (a) Preparación de ácido o-acetilfenilacético

Método

30 Se prepara 3-metilindeno deshidratando con ácido el  
carbinol formado en la reacción de Grignard de 1-indanona  
con yoduro de metilmagnesio. Se prepara ácido o-acetilfenil-  
acético a partir de 3-metilindeno por oxidación con dicro-

403672



1 mato, con un rendimiento del 58 %.

(b) Preparación de éster de 1-metilisocroman-3-ona de fe-  
noximetilpenicilina

Método

5 A una suspensión agitada de 7,76 g (0,02 moles) de  
sal potásica de fenoximetilpenicilina en 100 ml de dicloru-  
ro de metileno a  $-5^{\circ}\text{C}$  se añaden 6 gotas de piridina y 1,91  
ml (0,02 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se  
10 agita a  $-5^{\circ}$  durante media hora. Se añade una suspensión de  
3,56 g (0,02 moles) de ácido o-acetilfenilacético en 50 ml  
de dicloruro de metileno seco. La mezcla de reacción se agi-  
ta a  $-5^{\circ}$  durante media hora y después se deja calentar a la  
temperatura ambiente y se agita durante 4 horas más. La so-  
lución ahora casi transparente se lava con agua, se seca  
15 sobre sulfato magnésico, se filtra y el disolvente se eva-  
pora a vacío para dar una espuma sólida. Rendimiento: 2,0 g  
(15,6 %).

El biocromatograma presenta una zona  $R_f = 0,94$  que  
corresponde al éster y también presenta señales de hidrólisis  
20 en forma de rayas en una zona de  $R_f = 0,63$  que es la  
penicilina inicial.

El espectro IR (mull de Nujol) presenta, entre otras,  
intensas bandas a  $705\text{ cm}^{-1}$ ,  $765\text{ cm}^{-1}$ ,  $1215\text{ cm}^{-1}$ ,  $1495\text{ cm}^{-1}$ ,  
1735  $\text{cm}^{-1}$  y  $1780\text{ cm}^{-1}$ .

25 El espectro RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{D}_2\text{O}]$  presenta bandas a:  
 $\delta = 1,52$  (doblete, gem-dimetilos)  
 $\delta = 2,10$  (singlete, grupo 1-metilo)  
 $\delta = 3,85$  (singlete, Ph-OCH<sub>2</sub>CONH-)  
 $\delta = 4,67$  (singlete ancho, CH<sub>2</sub> del anillo de lactona)  
30  $\delta = 5,00$  (singlete ancho, protón C<sub>3</sub>)

403672



1  $\delta = 5,58$  (multiplete, protones de  $\beta$ -lactama)

$\delta = 6,80-7,50$  (multiplete ancho, protones aromáticos).

EJEMPLO 20

Ester de peri-naftalida de fenoximetilpenicilina

5 Una mezcla de 15,52 g (0,04 moles) de sal potásica de fenoximetilpenicilina en 200 ml de dicloruro de metileno seco se enfría a  $-5^{\circ}\text{C}$  y se trata con 4,34 g (3,82 ml, 0,04 moles) de cloroformiato de etilo y 0,4 ml de piridina y se continúa agitando durante 1 hora a  $-5^{\circ}\text{C}$ .

10 A la solución del anhídrido mixto se añaden 200 ml de ácido peri-naftalaldehídico y la mezcla se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente.

15 La mezcla se filtra a través de Celite, se lava con 100 ml de solución N/2 de bicarbonato sódico, 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La solución se evapora a vacío hasta volumen reducido y se vierte sobre 3 litros de éter de petróleo ( $40-60^{\circ}$ ) con intensa agitación. El sólido se filtra, se lava con éter de petróleo y se seca. Rendimiento: 3,1 g (14,6 %).

20 El espectro IR (disco de KBr) presenta, entre otras, las siguientes bandas intensas:  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1740\text{ cm}^{-1}$ ,  $1513\text{ cm}^{-1}$ ,  $1256\text{ cm}^{-1}$ ,  $1241\text{ cm}^{-1}$ ,  $1074\text{ cm}^{-1}$ ,  $782\text{ cm}^{-1}$ , y  $757\text{ cm}^{-1}$ .

25 El espectro RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$  presenta los siguientes picos:

$\delta = 1,50$  (6H, m, gem-dimetilos)

$\delta = 4,55$  (1H, d,  $J = 2,5\text{ Hz}$ , protón  $\text{C}_3$ )

$\delta = 4,68$  (2H, s,  $\text{PhOCH}_2-$ )

$\delta = 5,59$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

30

403672



1

$\delta = 5,8-8,7$  (13H, m, aromáticos de naftalida, aromáticos de fenoxi, protones C<sub>3</sub> de naftalida, -CO-NH separable con D<sub>2</sub>O).

5

Análisis para C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S:

	C	H	N	S
Calculado:	63,16	4,51	5,26	6,0
Encontrado:	62,57	4,57	4,30	4,36
	61,76	5,02	4,57	4,24.

EJEMPLO 21

10

Ester de 3-fenilftalida de fenoximetilpenicilina

15

Se dispersan 7,76 g (0,02 moles) de sal potásica de fenoximetilpenicilina en 75 ml de dimetilformamida seca a la temperatura ambiente. A la suspensión agitada se añaden 4,9 g (0,02 moles) de cloruro del ácido o-benzoilbenzoico y la reacción se prosigue a la temperatura ambiente durante 4 horas.

20

Después la mezcla de reacción se vierte sobre 600 ml de agua de hielo y el precipitado pardo que se obtiene se extrae cuatro veces con 400 ml de cloroformo cada vez. La solución en cloroformo se lava sucesivamente tres veces con 200 ml de agua cada vez, dos veces con 200 ml de solución diluída de bicarbonato sódico (2 % en peso/volumen), dos veces con 200 ml de agua y finalmente con salmuera. Después la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se diluye con éter de petróleo (40-60°C). Se obtiene una pequeña cantidad de un precipitado floculento que se filtra y desprecia. El filtrado se deja caer lentamente gota a gota sobre un exceso de éter de petróleo (40-60°C) para dar un sólido amorfo pardo. Rendimiento: 2,4 g (21 %).

25

30

La biocromatografía indica que el producto es el és-

403672



1

ter requerido ( $R_f$  0,95). Los datos de la cromatografía en capa delgada indican que el producto contiene una pequeña cantidad del cloruro de ácido inicial intermedio; este último resultado también es reflejado en los valores del espectro RMN.

5

RMN  $[(CD_3)_2SO]$ :

$\delta = 8,15-6,75$  (14H, m, protones aromáticos de ftalida, 10 protones aromáticos de fenilo + 3H debido a la impureza, posiblemente el cloruro de ácido intermedio)

10

$\delta = 5,85-5,4$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

$\delta = 4,8-4,55$  (3H, m, protón  $C_3$  +  $-OCH_2$ )

$\delta = 1,53$  (6H, d, gem-dimetilos).

EJEMPLO 22

15

Ester de ftalida de azidocilina

20

A una suspensión de 6,64 g de la sal sódica de azidocilina en 30 ml de dimetilformamida se añaden a la temperatura ambiente 3,10 g de 3-bromonaftalida en solución en 10 ml de dimetilformamida. La suspensión se agita durante la noche a la temperatura ambiente, al final de lo cual se obtiene una solución transparente. Esta se vierte en agua de hielo, se acidula y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con bicarbonato sódico y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora dando una goma amarilla. Rendimiento: 7,3 g (96 %). Se puede obtener una muestra analíticamente pura en forma de goma pegajosa blanca por cromatografía en gel de sílice, identificada como el éster de ftalida de D- $\alpha$ -azidobencilpenicilina basándose en las siguientes propiedades.

25

30

Ensayo con hidroxilamina = 105,1 %.

403672



1

IR (neto)  $\nu_{max}$  = 3280 (NH)  $cm^{-1}$   
 = 2120 ( $N_3$ )  $cm^{-1}$   
 = 1775 ( $\beta$ -CO)  $cm^{-1}$   
 = 1725 (éster)  $cm^{-1}$   
 = 1680 (amida)  $cm^{-1}$   
 = 1595 (aromático)  $cm^{-1}$

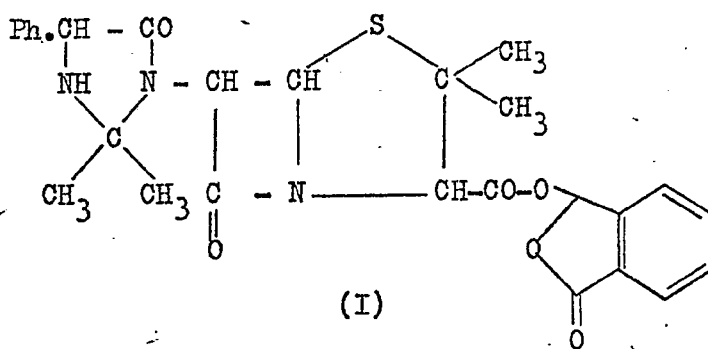
5

RMN ( $CDCl_3$ ):

$\delta$  = 1,61 (6H, gem-dimetilos)  
 $\delta$  = 4,52 (2 singletes, H de  $C_3$ )  
 $\delta$  = 5,11 (singlete, H de  $C_2$ )  
 $\delta$  = 5,56 (cuartete partido, protones  $C_6, C_5$ ),  $J$  = 4 cps  
 $\delta$  = 2,1-2,6 (9 protones aromáticos, H de  $C_3$  de ftalida)

10

15



EJEMPLO 23

20

Ester de ftalida de hetacilina (I)

Método

Se dispersan 2 g (0,0051 moles) de hetacilina junto con 0,72 ml (0,0051 moles) de trietilamina en 25 ml de dimetilformamida seca y la suspensión se enfría a 0°C. A la mezcla agitada se añaden de una sola vez 1,09 g (0,0051 moles) de 3-bromoftalida. Después se retira el baño refrigerante y se deja calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente. La reacción se prosigue durante 90 minutos.

25

A continuación la mezcla resultante se vierte en agua de hielo; el precipitado blanco obtenido se filtra, se la-

30



# 403672

1 va a fondo con agua y finalmente se liofiliza para dar un sólido amorfo blanco. Rendimiento: 1,33 g (51 %).

RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]:

5 δ = 7,88 (4H, m, protones aromáticos de ftalida)

δ = 7,62 (1H, d, CO.O.CH.O)

δ = 7,6-7,15 (5H, m, protones aromáticos de fenilo)

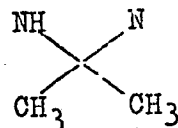
δ = 5,50 (1H, d, J = 4 Hz, protón C<sub>6</sub>)

δ = 5,19 (1H, d, J = 4 Hz, protón C<sub>5</sub>)

δ = 4,65 (1H, s, PhCH.NH)

δ = 4,58 (1H, s, protón C<sub>3</sub>).

δ = 1,75-1,15 (12H, m, gem-dimetilos en C<sub>2</sub> y



10 IR (Nujol): bandas intensas a 1785 cm<sup>-1</sup>, 1700 cm<sup>-1</sup> y 980 cm<sup>-1</sup>.

15 Biocromatograma: R<sub>F</sub> 0,85 (éster) junto con trazas de la penicilina inicial R<sub>F</sub> 0,33.

### EJEMPLO 24

#### D(-)-α-amino-3-tienilacetamidopenicilinato de ftalida

20 Una mezcla de 11,83 g (0,033 moles) de ácido D(-)-α-amino-3-tienilacetamidopenicilánico anhidro y 4,73 ml (0,033 moles) de trietilamina se agita en 300 ml de acetona conteniendo 1 % de agua, a la temperatura ambiente, durante media hora. En este momento se añaden 3,5 g de bicarbonato potásico y 7,10 g (0,033 moles) de 3-bromoftalida

25 a la sal de penicilina y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. El hidrobromuro de trietilamina que precipita durante el transcurso de la reacción se separa por filtración y el filtrado pardo anaranjado se concentra a vacío hasta 50-75 ml y se añade sobre

30 250 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se

403672



1 lava dos veces con 150 ml cada vez de solución acuosa al  
2 % de bicarbonato sódico y dos veces con 100 ml cada vez  
de agua. La capa orgánica se mezcla con 200 ml de agua y la  
mezcla se agita fuertemente a pH 2,0-2,5 durante 0,75 horas.  
5 El éster se salifica a la capa de acetato de etilo por adi-  
ción de cloruro sódico y la capa orgánica se separa y seca  
sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, el  
acetato de etilo se diluye con un volumen igual de éter  
dietílico con lo que precipita el éster en forma de sal hi-  
10 drocloruro amorfa blanca con un rendimiento del 42 %, la-  
vándose bien con éter dietílico.

Ensayo con hidroxilamina = 90,7 %.

Análisis para  $C_{22}H_{22}N_3S_2O_6Cl$ :

Calculado: C, 50,40; H, 4,21; N, 8,03; S, 12,3;  
15 Cl, 6,78

Encontrado: C, 49,79; H, 4,16; N, 7,57; S, 12,41;  
Cl, 6,71.

IR (disco de KBr): bandas intensas a  $1775\text{ cm}^{-1}$ ,  
1685  $\text{cm}^{-1}$ , 1284  $\text{cm}^{-1}$ , 1212  $\text{cm}^{-1}$ , 1150  $\text{cm}^{-1}$  y 975  $\text{cm}^{-1}$ .

20 RMN  $(CD_3)_2SO/D_2O$ :  $\delta = 8,0-7,10$  (8H, m, protones aro-  
máticos y  $COOCH-O-$ ), 5,15 (2H, m, protones de  $\beta$ -lactama),  
5,28 (1H, singlete ancho, protón  $\alpha$ ), 4,55 (1H, s, protón  
 $C_3$ ), 1,50 (6H, d, gem-dimetilos).

EJEMPLO 25

25 Ester de ftalida de cloxacilina (ácido 6-[3-O-clorofenil]-  
5-metil-isoxazol-4-carbamido] penici-  
lánico)

30 Se dispersan 14,3 g (0,03 moles) de cloxacilina só-  
dica en 400 ml de dimetilformamida seca. A la mezcla agi-  
tada se añaden de una sola vez 6,39 g (0,03 moles) de 3-



403672

1 bromoftalida y la reacción se prosigue durante 2 horas a la temperatura ambiente.

5 Después la mezcla resultante se vierte en agua de hielo; el precipitado blanco obtenido se filtra y se lava a fondo con agua y finalmente se liofiliza para dar 15,2 g (89 %) de un sólido blanco amorfo. Por biocromatografía se demuestra que el producto es el éster deseado ( $R_f$  0,95).

10 Una pequeña muestra del producto es purificada de nuevo disolviéndola en etanol y vertiendo la solución sobre un exceso de éter de petróleo (40-60°C).

Análisis para  $C_{27}H_{22}O_7N_3S$ Cl:

Calculado: C, 57,20; H, 3,86; N, 7,41; S, 5,59; Cl, 6,26

Encontrado: C, 56,40; H, 3,99; N, 7,13; Cl, 6,53

15 RMN  $[(CD_3)_2SO]$ :

$\delta = 8,41$  (1H, d, NH, CO intercambiable con  $D_2O$ )

$\delta = 7,84$  (4H, m, protones aromáticos de ftalida)

$\delta = 7,60$  (1H, s, CO.O.CH)

$\delta = 7,54$  (5H, s, protones aromáticos de fenilo)

20  $\delta = 5,44-5,80$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

$\delta = 4,55$  (1H, s, protón  $C_3$ )

$\delta = 2,68$  (3H, s,  $CH_3$  sobre anillo de isoxazol)

$\delta = 1,49$  (6H, s, gem-dimetilos)

25 IR (Nujol): bandas intensas a  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1670\text{ cm}^{-1}$ ,  $980\text{ cm}^{-1}$ .

30



403672

EJEMPLO 26

(a) 3-Cloro-3-metilbutirolactonilo

Preparada por el método de Wolffe, Annales 229, 271, con un rendimiento del 78 %.

(b) Preparación de éster de 3,3-metilbutirolactonilo de ácido 6-[D(-)(N-metoxicarbonilpropen-2-il-2-aminofenilacetamido)]penicilánico

Se dispersan 10,1 g (0,02 moles) de sal potásica de ácido 6-[D(-)(N-metoxicarbonilpropen-2-il)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico en 250 ml de acetona seca y se enfría a 0°C. Se hace burbujear nitrógeno lentamente a través de la mezcla y se añaden de una sola vez 2,7 g (0,02 moles) de 3-cloro-3-metilbutirolactonilo recién preparada junto con una cantidad catalítica de yoduro sódico. La reacción se prosigue bajo nitrógeno a 0°C durante 2 horas y después se deja calentar a la temperatura ambiente y se mantiene durante 5 horas más.

El disolvente se evapora a vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico (2 % en peso/volumen) y agua. Después la solución se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y el disolvente se evapora a vacío dando un jarabe amarillo. Después de triturar con éter de petróleo (40-60°) se obtiene un sólido amorfo blanco. Rendimiento: 2,3 g (21 %).

(c) Preparación de hidrocloreuro del éster de 3,3-metilbutirolactonilo de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -aminofenilacetamido]penicilánico

Se disuelven 3,2 g (0,0057 moles) del éster preparado en el párrafo (b) anterior en 200 ml de acetona y la so-

403672



1        lución se diluye con 150 ml de agua. El pH de la solución  
se reduce a 2,5 con ácido clorhídrico diluido (5N) y se  
mantiene en este valor durante 20 minutos.

5        Después se evapora la acetona a vacío dejando un pre-  
cipitado blanco en la fase acuosa. La mezcla acuosa residual  
se extrae con 160 ml de acetato de etilo y se separan las  
fases. La fase orgánica se diluye con 40 ml de éter de pe-  
tróleo (40-60°) y se extrae de nuevo con agua a pH 3,0. Se  
separa el extracto acuoso y se combina con la fase acuosa  
10        obtenida en primer lugar. Las fases combinadas se tratan  
después con 80 g de cloruro sódico sólido y la solución sa-  
turada se agita fuertemente. Se separa una capa oleosa que  
se disuelve en 75 ml de isopropanol. La pequeña cantidad de  
sólido blanco que se forma se filtra y se desprecia. El fil-  
15        trado se vierte después en un exceso de éter anhidro  
(1500 ml) dando un precipitado floculado blanco. Se filtra  
el precipitado, se lava con éter anhidro y éter de petró-  
leo (40-60°) y se seca. Rendimiento: 22 mg (9 %).

EJEMPLO 27

20        Hidrocioruro de DL- $\alpha$ -amino-3-tienilmetilpenicilanato de  
5,6-dimetoxiftalida

25        Se mezclan 7,1 g (0,02 moles) de DL- $\alpha$ -amino-3-tienil-  
metilpenicilina y 2,02 g (2,8 ml, 0,02 moles) de trietil-  
amina con 140 ml de acetona conteniendo 1 % de agua. Des-  
pués de agitar la suspensión durante media hora, se añaden  
2 g (0,02 moles) de bicarbonato potásico y 5,46 g (0,02 mo-  
les) de 3-bromo-5,6-dimetoxiftalida y la mezcla se agita  
fuertemente a la temperatura ambiente durante 4 horas.

30        La mezcla se filtra a través de Celite y se evapora  
a la temperatura ambiente hasta unos 30 ml. Se añaden 200

403672



1 ml de acetato de etilo y la solución se lava dos veces con  
40 ml cada vez de solución de bicarbonato sódico al 2 %,  
40 ml de agua y después se añaden 60 ml de agua a la capa  
de acetato de etilo y, agitando fuertemente, se mantiene el  
5 pH a 1,8 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 5 N. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se vierte sobre éter seco agitado. El sólido se filtra, se lava y se seca.

10 Se obtiene una nueva cantidad de sólido salificando la fase acuosa ácida y vertiendo una solución propanólica del aceite resultante en éter. Rendimiento: 2,5 g (21,4 %).

Ensayo con hidroxilamina = 106,3 %.

15 Espectro IR (disco de KBr): bandas intensas a 1750  $\text{cm}^{-1}$ , 1600  $\text{cm}^{-1}$ , 1502  $\text{cm}^{-1}$ , 1341  $\text{cm}^{-1}$ , 1288  $\text{cm}^{-1}$  y 976  $\text{cm}^{-1}$ .

20 Espectro RMN  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $\delta = 1,51$  (6H, m, gem-dimetilos), 3,93 (5H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,53 (1H, s, protón  $\text{C}_3$ ), 5,27 (1H, s, ancho que se agudiza por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ , protón  $\alpha$  del grupo tienilmetilo), 5,57 (2H, m,  $\beta$ -lactamas), 7,48 (6H, m, protones aromáticos de tienilo y ftalida y protón  $\delta$  de ftalida), 9,3-8,7 (4H, bandas difusas eliminadas por intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $-\text{CONH}-$  y  $-\text{NH}_3^+$ ).

#### EJEMPLO 28

25 Ester de  $\alpha,\beta$ -bis-ftalida de carbenicilina (ácido D- $\alpha$ -carboxifenilacetamidopenicilánico)

30 Se dispersan 6,33 g (0,015 moles) de la sal disódica de carbenicilina en 100 ml de dimetilformamida a  $0^\circ\text{C}$ . A la suspensión agitada se añaden de una sola vez 6,39 g (0,03 moles) de 3-bromoftalida y se deja reaccionar durante media hora más a  $0^\circ\text{C}$  y después durante un periodo de 2 horas a la temperatura ambiente.



403672

1  
5  
10  
La mezcla de reacción se vierte en 1000 ml de agua enfriada con hielo y el diéster que precipita de la solución acuosa se extrae en 250 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 250 ml cada vez de bicarbonato sódico al 2 % y dos veces con 250 ml de agua cada vez y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, el acetato de etilo se concentra a vacío hasta unos 75 ml y a la solución agitada en acetato de etilo se añaden lentamente 100 ml de éter dietílico para precipitar el éster de diftalida en forma de sólido amorfo blanco, con un rendimiento del 85 %.

Por recristalización en etanol se obtiene el producto como sólido cristalino blanco, con un rendimiento del 69 %.

15  
IR (disco de KBr): bandas intensas a 1780  $\text{cm}^{-1}$ , 1685  $\text{cm}^{-1}$ , 1510  $\text{cm}^{-1}$ , 1358  $\text{cm}^{-1}$ , 1282  $\text{cm}^{-1}$ , 1215  $\text{cm}^{-1}$ , 1148  $\text{cm}^{-1}$ , 1050  $\text{cm}^{-1}$ , 975  $\text{cm}^{-1}$  y 750  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}]$ :

$\delta = 7,83$  (8H, s, ambos protones aromáticos de ftalida)

$\delta = 7,58$  (1H, s,  $\text{COO}\cdot\text{CH}-$ )

$\delta = 7,50$  (1H, s,  $\text{COOCH}-$ )

20  
 $\delta = 7,37$  (5H, s, protones aromáticos de fenilo)

$\delta = 5,50$  (2H, s, protones aromáticos de  $\beta$ -lactama)

$\delta = 5,17$  (1H, s, protón bencílico)

$\delta = 4,52$  (1H, s, protón  $\text{C}_3$ )

$\delta = 1,44$  (6H, d, gem-dimetilos).

25  
Mancha única en el biocromatograma a  $R_f$  0,90.

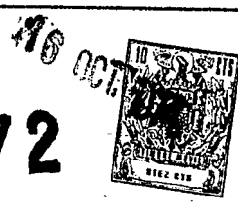
Análisis para  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ :

Calculado: C, 60,95; H, 4,03; N, 4,44; S, 5,08

Encontrado: C, 60,87; H, 4,06; N, 4,37; S, 5,04.

Ensayo con hidroxilamina = 209,1 %.

403672



EJEMPLO 29

Ester de  $\alpha$ , $\beta$ -bis-ftalida de ácido 6-[D- $\alpha$ -carboxi-3-tienil-  
acetamido]penicilánico

Se dispersan 8,3 g (0,02 moles) de la sal disódica de ácido D- $\alpha$ -carboxi-3-tienilacetamidopenicilánico en 100 ml de dimetilformamida seca a 0°C. A la suspensión agitada se añaden de una sola vez 8,52 g (0,04 moles) de 3-bromoftalida y se deja reaccionar durante media hora más a 0° y después durante un periodo de 2 horas a la temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vierte sobre 1000 ml de agua enfriada con hielo y el sólido que precipita inmediatamente de la solución acuosa se extrae con 250 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 250 ml cada vez de bicarbonato sódico al 2 % y dos veces con 250 ml cada vez de agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después de filtrar, el acetato de etilo se concentra a vacío hasta unos 70 ml y a la solución agitada en acetato de etilo se añaden lentamente 100 ml de éter dietílico para precipitar el éster de diftalida en forma de sólido amorfo blanco, con un rendimiento del 90 %. Por recristalización en etanol se obtiene el producto como sólido cristalino blanco con un rendimiento del 70 %.

IR (disco de KBr): bandas intensas a 1780 cm<sup>-1</sup>, 1685 cm<sup>-1</sup>, 1510 cm<sup>-1</sup>, 1358 cm<sup>-1</sup>, 1282 cm<sup>-1</sup>, 1215 cm<sup>-1</sup>, 1148 cm<sup>-1</sup>, 1050 cm<sup>-1</sup>, 975 cm<sup>-1</sup> y 750 cm<sup>-1</sup>.

RMN [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO/D<sub>2</sub>O]:

$\delta$  = 7,85 (8H, singlete ancho: ambos protones aromáticos de ftalida)

$\delta$  = 7,58-7,15 (5H, m, protones aromáticos de tienilo y dos protones en un ambiente de COO-CH-O-CO)

403672



1  $\delta = 5,50$  (2H, m, protones de  $\beta$ -lactama)

$\delta = 5,28$  (1H, s, protón bencílico)

$\delta = 4,54$  (1H, s, protón  $C_3$ )

$\delta = 1,45$  (6H, d, gem-dimetilos).

5 Mancha única en biocromatograma a  $R_f$  0,90.

Análisis para  $C_{30}H_{24}N_2O_{10}S_2$ :

Calculado: C, 56,57; H, 3,77; N, 4,40; S, 10,06

Encontrado: C, 56,44; H, 3,83; N, 4,09; S, 9,73.

Ensayo con hidroxilamina = 200,0 %.

10 EJEMPLO 30

Ester bis-crotonolactonílico de ácido 6-(D- $\alpha$ -carboxi-3-tienilacetamido)penicilánico

Método

15 Se dispersan 8,3 g (0,019 moles) de la sal disódica de ácido 6-(D- $\alpha$ -carboxi-3-tienilacetamido)penicilánico en 100 ml de dimetilformamida seca y la suspensión se enfría a 0°C. A la mezcla agitada se añaden después lentamente, a lo largo de un periodo de unos 5 minutos, 8,0 g de 3-bromo-crotonolactona cruda (0,04 moles suponiendo una pureza del 80%). Después se retira el baño de refrigeración y la reacción se prosigue a la temperatura ambiente durante 2 horas.

20 La mezcla de reacción se vierte sobre 600 ml de agua de hielo y el sólido pardo obtenido se filtra y se lava con agua a pH 3,0. El residuo se trata después con 400 ml de cloroformo y la materia insoluble se filtra. El filtrado de color pardo resultante se lava tres veces con 150 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar una espuma parda. Se obtiene un sólido amorfo pardo por trituración con éter de petróleo (40-60°C). Rendimiento: 5,8 g (56% basado en la penicilina).



403672

1 El producto se purifica de nuevo redisolviendo el compuesto en 50 ml de cloroformo y vertiendo la solución sobre ciclohexano en exceso (1000 ml).

RMN (CDCl<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>O):

5 δ = 7,38 (4H, m, 2 x O-CH<sub>2</sub>-O + 2 x CH=CH-CO)

δ = 7,18 (1H, m, CH=CH-5)

δ = 6,34 (2H, m, CH=CH-CO)

δ = 5,55 (2H, m, β-lactamas)

10 δ = 4,85 (1H, m, CH-CH-CO  
|| |  
CO

δ = 4,47 (1H, m, protón C<sub>3</sub>)

δ = 1,52 (6H, s, gem-dimetilos).

IR (disco de KBr): bandas intensas a 1785 cm<sup>-1</sup>, (hombro a 1760 cm<sup>-1</sup>), 1675 cm<sup>-1</sup>, 1085 cm<sup>-1</sup> y 1005 cm<sup>-1</sup>.

15 Biocromatograma: R<sub>f</sub> 9,95 y R<sub>f</sub> 0,6.

EJEMPLO 31

Sal combinada de ácido 6-β-(2-cloro-6-fluorfenil)5-metil-isoxazol-4-carbamido/penicilánico (Flucloxacilina) y D(-)-α-aminofenilacetamidopenicilinato de ftalida

20 Una solución de 4,76 g (0,01 moles) de sal sódica de flucloxacilina en 100 ml de agua se mezcla con una solución de hidroclouro de D(-)-α-aminofenilacetamidopenicilinato de ftalida en 150 ml de agua, a la temperatura ambiente. Inmediatamente precipita un sólido amorfo blanco que se recoge, se  
25 lava bien con agua fría y se seca sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> a vacío para dar la sal combinada con un rendimiento del 85%.

Ensayo con hidroxilamina = 182,5 %.

Análisis para C<sub>43</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>S<sub>2</sub>O<sub>11</sub> ClF:

Calculado: C, 55,22; H, 4,29; N, 9,00; S, 6,86

30 Encontrado: C, 53,56; H, 4,45; N, 8,42; S, 6,18.

403672

76



1

IR (disco de KBr): bandas intensas a  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1670\text{ cm}^{-1}$ ,  $1600\text{ cm}^{-1}$ ,  $1500\text{ cm}^{-1}$ ,  $1285\text{ cm}^{-1}$ ,  $978\text{ cm}^{-1}$  y  $895\text{ cm}^{-1}$ .

5

RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}]$ :

$\delta = 7,85$  (4H, m, protones aromáticos de ftalida)

$\delta = 7,60$  (1H, s,  $-\text{CO.O.CH-}$ )

$\delta = 7,52$  (3H, s, protones aromáticos de flucloxacilina)

$\delta = 7,46$  (5H, m, protones aromáticos de fenilo)

$\delta = 5,47$  (4H, m, protones de  $\beta$ -lactama)

10

$\delta = 5,00$  (1H, s, protón  $\alpha$  del radical de ampicilina)

$\delta = 4,53$  (1H, s, protón  $\text{C}_3$  del radical de ampicilina)

$\delta = 4,12$  (1H, s, protón  $\text{C}_3$  del radical de flucloxacilina)

$\delta = 2,71$  (3H, s, 5-metilo de isoxazol)

$\delta = 1,48$  (12H, m, gem-dimetilos).

15

EJEMPLO 32

Sal de flucloxacilina y 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)metil-  
enamino]penicilanato de ftalida

20

Se mezclan a la temperatura ambiente una solución acuosa al 10 % de 4,76 g (0,01 moles) de sal sódica de flucloxacilina y una solución acuosa al 10 % de 4,93 g (0,01 moles) de hidrocloreuro de 6-[(hexahidro-1H-azepin-1-il)metilnamino]penicilanato de ftalida. Inmediatamente precipita un sólido amorfo blanco que se recoge, se lava bien con agua fría y se seca sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  a vacío para dar la sal combinada con un rendimiento del 67 %. El biocromatograma contiene una mancha a  $R_f$  0,70 (flucloxacilina) (antes de pulverizar con cloruro de fenilacetilo) y dos manchas después de pulverizar, una a  $R_f$  0,89 (amidino-éster) y otra a  $R_f$  0,70 (flucloxacilina).

25

30

IR (Nujol): bandas intensas a  $1775\text{ cm}^{-1}$ ,  $1675\text{ cm}^{-1}$ ,  $1460\text{ cm}^{-1}$ ,  $1378\text{ cm}^{-1}$ ,  $980\text{ cm}^{-1}$  y  $910\text{ cm}^{-1}$ .



403672

EJEMPLO 33

7-(2-Tienilacetamido)cefalosporanato de ftalida (éster de cefalotina)

A una suspensión agitada de 10,45 g (0,025 moles) de 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato en 75 ml de dimetilformamida a 0° se añaden 5,37 g (0,025 moles) de 3-bromoftalida y la mezcla se deja reaccionar durante media hora a 0°C y después durante 1 hora más a la temperatura ambiente, en cuyo momento se ha formado una solución parda transparente. La solución reaccionante se añade sobre unos 1500 ml de agua enfriada con hielo y se agita durante 20 minutos y el sólido blanco cremoso que precipita se recoge y lava bien con agua fría y después se liofiliza para dar 10,5 g de un polvo amorfo. El biocromatograma presenta dos manchas, una principal a  $R_f$  0,90 (éster) y una zona menor a  $R_f$  0,39 (cefalotina que no ha reaccionado).

Ensayo con hidroxilamina = 73,6 %.

La cefalotina que no ha reaccionado se separa del sólido disolviéndolo en una cantidad mínima de acetato de etilo y lavando dos veces con bicarbonato sódico al 2 % y agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el disolvente se evapora a vacío dando un sólido pegajoso que solidifica por trituración con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo (p.e. 40-60°). Rendimiento: 65 %. El espectro RMN indica que el componente principal es el isómero  $\Delta^3$  con aproximadamente 10-20 % del isómero  $\Delta^2$ . Se obtiene una muestra más pura por recristalización en isopropanol, aunque la recuperación es solamente del 50 %.

Ensayo con hidroxilamina = 74,1 %.



# 403672

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Mancha única en el biocromatograma a  $R_f$  0,90.

Análisis para  $C_{24}H_{20}N_2S_2O_8$ :

Calculado: C, 54,49; H, 3,79; N, 5,29; S, 12,10

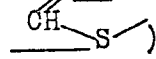
Encontrado: C, 54,11; H, 3,98; N, 5,02; S, 12,30

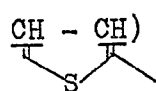
RMN  $[(CD_3)_2SO/D_2O]$ :

$\delta = 9,14$  (1H, d, CONH)

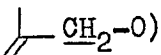
$\delta = 7,85$  (4H, m, protones aromáticos de ftalida)

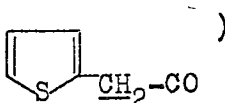
$\delta = 7,65$  (1H, m, COO-CH-OCO-)

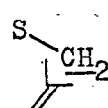
$\delta = 7,37$  (1H, t, 

$\delta = 6,96$  (2H, d, 

$\delta = 5,78$  (1H, m, protones de  $\beta$ -lactama)

$\delta = 5,08$  (3H, m, protón de  $\beta$ -lactama y 

$\delta = 3,78$  (2H, s, 

$\delta = -3,68$  (2H, singlete ancho, 

$\delta = 2,03$  (3H, m, -O-CO-CH<sub>3</sub>)

IR (KBr): bandas intensas a 3280  $cm^{-1}$ , 1740  $cm^{-1}$ , 1655  $cm^{-1}$ , 1620  $cm^{-1}$ , 1425  $cm^{-1}$ , 1405  $cm^{-1}$ , 1370  $cm^{-1}$ , 1350  $cm^{-1}$ , 1240  $cm^{-1}$ , 1030  $cm^{-1}$ , 1020  $cm^{-1}$  y 708  $cm^{-1}$ .

### EJEMPLO 34

### Ester 1,3-dioxolan-2-ona-4-ílico de bencilpenicilina

#### Método

Se dispersan 14,9 g (0,04 moles) de la sal sódica de bencilpenicilina en 150 ml de dimetilformamida seca y la solución se enfría a 0°C. A la solución agitada se añaden 4,92 g (0,04 moles) de 4-cloro-1,3-dioxolan-2-ona recién destilada, junto con una cantidad catalítica de yoduro

403672



1 sódico y la mezcla se mantiene a 0°C durante 30 minutos. Des-  
pués la mezcla de reacción se deja calentar a la temperatu-  
ra ambiente y se continúa agitando durante 16 horas.

5 La mezcla de reacción se vierte después sobre agua  
de hielo dando una emulsión de color pardo. Se añade una pe-  
queña cantidad de cloruro sódico sólido y la fase acuosa se  
extrae dos veces con 250 ml cada vez de acetato de etilo. La  
fase de acetato de etilo se lava después con solución di-  
10 luída de bicarbonato sódico (2 % en peso/volumen) y agua y  
finalmente se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se fil-  
tra la mezcla y el disolvente se evapora a vacío dando un  
jarabe amarillo. El jarabe se disuelve en isopropanol y se  
precipita un sólido con un exceso de éter de petróleo (40-  
60°C). Inicialmente se observa un precipitado blanco flo-  
15 culento que se vuelve pardo por exposición prolongada al  
aire. La biocromatografía indica que el producto es el és-  
ter deseado ( $R_f$  0,95) conteniendo trazas de impurezas de pe-  
nicilina G ( $R_f$  0,60).

Análisis para  $C_{19}H_{20}O_7N_2S$ :

20 Calculado: C, 54,20; H, 4,74; N, 6,66

Encontrado: C, 52,00; H, 4,56; N, 6,32.

RMN ( $CDCl_3$ ):

$\delta = 7,33$  (5H, s, protones aromáticos + 1H equivalente debi-  
do a la impureza)

25  $\delta = 6,70$  (1H, m,  $CO.O.CH.O$ )

$\delta = 6,15$  (1H, d,  $NHCO$ , intercambiable con  $D_2O$ )

$\delta = 5,75-5,4$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

$\delta = 4,80-4,20$  (3H, m, protón  $C_3 + CH_2-O$ )

$\delta = 3,64$  (2H, s,  $Ph-CH_2$ )

30  $\delta = 1,5$  (6H, s, gem-dimetilos).

26 OCT.



403672

EJEMPLO 35

Ester de ftalida del tioácido de fenoximetilpenicilina

Método

Se dispersan 2,1 g (0,005 moles) de la sal potásica de fenoximetilpenicilina en 25 ml de dimetilformamida seca a la temperatura ambiente. A la suspensión agitada se añaden 1,06 g (0,005 moles) de 3-bromoftalida y la reacción se prosigue durante 60 minutos.

Después la mezcla de reacción se vierte sobre 100 ml de agua de hielo y el precipitado blanco obtenido se lava a fondo con agua, se filtra y se seca utilizando un liofilizador. Rendimiento: 2,25 g (90 %).

Análisis para  $C_{24}H_{22}O_6N_2S_2$ :

Calculado: C, 57,83; H, 4,42; N, 5,62; S, 12,85

Encontrado: C, 57,73; H, 4,93; N, 5,51; S, 12,57

RMN:

$\delta = 8,83$  (1H, d, NHCO intercambiable con  $D_2O$ )

$\delta = 8,1-7,65$  (4H, m, protones aromáticos de ftalida)

$\delta = 7,5-6,75$  (6H, m, 5 protones fenílicos + SCH<sub>2</sub>O)

$\delta = 5,85-5,55$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

$\delta = 4,65$  (2H, s, OCH<sub>2</sub>)

$\delta = 4,55$  (1H, d, protón C<sub>3</sub>)

$\delta = 1,80-1,30$  (6H, m, gem-dimetilos).

IR (KBr): bandas intensas a  $1778\text{ cm}^{-1}$ ,  $1690\text{ cm}^{-1}$ ,  $1285\text{ cm}^{-1}$  y  $970\text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 36

Preparación de éster de 2-tioftálida de benzilpenicilina

Método

Se agita a 0°C una suspensión de 7,12 g (0,02 moles)



403672

1 de sal sódica de bencilpenicilina en 50 ml de dimetilforma-  
 mida seca. A esta mezcla se añaden de una sola vez 4,58 g  
 (0,02 moles) de 3-bromo-2-tioftalida en 20 ml de dimetil-  
 formamida seca. La mezcla de reacción se deja calentar a  
 5 la temperatura ambiente y se agita durante 2 horas más.  
 Transcurrido este tiempo, se vierte sobre 2 litros de agua  
 de hielo. La fase acuosa se extrae después tres veces con  
 200 ml de cloroformo cada vez. Se combinan los extractos en  
 cloroformo, se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y  
 10 el disolvente se separa a vacío. La goma se recoge en 100 ml  
 de metanol y se trata con carbón activo. Se filtra la solu-  
 ción y el disolvente se evapora a vacío. La goma amarilla  
 pálida se tritura con éter de petróleo (40-60°) y se obtie-  
 ne un sólido que se filtra y seca. Rendimiento: 1,3 g  
 (13,3 %).

15 Biocromatograma:  $R_f$  0,95.

El espectro IR (mull Nujol) presenta, entre otras,  
 bandas intensas a  $908\text{ cm}^{-1}$ ,  $1240\text{ cm}^{-1}$ ,  $1650\text{ cm}^{-1}$ ,  $1690\text{ cm}^{-1}$   
 y  $1778\text{ cm}^{-1}$ .

20 Espectro RMN en  $(\text{CD}_3)_2\text{SO} + \text{D}_2\text{O}$ :

$\delta = 1,55$  (multiplete, 6H, gem-dimetilos)

$\delta = 3,62$  (singlete, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ -CONH-)

$\delta = 4,68$  (doblete, 1H, protón  $\text{C}_3$ )

$\delta = 5,55$  (singlete, 2H, protones de  $\beta$ -lactama)

25  $\delta = 7,33$  (banda ancha, 5H, Ph $\text{CH}_2$ CONH-)

$\delta = 7,52$  (doblete, 1H, CH de ftalida)

$\delta = 7,88$  (banda ancha, 4H, protones aromáticos de ftalida)

Datos analíticos:

	C	H	N	S
30 Calculado:	59,70	4,57	5,52	13,25
Encontrado:	57,54	4,69	5,60	12,96
	57,44	4,58	5,59	12,80



403672

EJEMPLO 37

(a) 3-Bromoftalida [3-bromo-1-(3H)-isobenzofuranona]

Se calientan a reflujo 10,0 g (0,075 moles) de ftalida y N-bromosuccinimida en 200 ml de tetracloruro de carbono seco, en presencia de una cantidad catalítica de  $\alpha$ -azoisobutironitrilo, durante 3 a 4 horas. El final de la reacción es indicada por la desaparición de la N-bromosuccinimida del fondo de la vasiija de reacción y la acumulación de succinimida en la parte superior. La succinimida se separa por filtración y el filtrado se concentra a vacío hasta 15-20 ml. Enfriando este concentrado, seguido de filtración, se obtienen 13,0 g (Rendimiento: 81 %) de 3-bromoftalida cruda, p.f. 75-80°, como sólido cristalino blanco. El producto se recrystaliza en ciclohexano en forma de placas incoloras, p.f. 78-80° con una recuperación del 95 %.

RMN (CCl<sub>4</sub>)<sub>Br-</sub>  $\delta = 7,67$  (4H, m, aromático),  $\delta = 7,38$  (1H, s, CH-).

(b) Hydrocloruro de éster de ftalida de D(-)- $\alpha$ -aminobencilpenicilina

Se mezclan 17,5 g (0,05 moles) de D(-)- $\alpha$ -aminobencilpenicilina anhidra y 7,10 ml (1 equivalente) de trietilamina con 350 ml de acetona conteniendo 1 % de agua. Al cabo de media hora se añaden 5 g de bicarbonato potásico y 10,65 g (0,05 moles) de 3-bromoftalida y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 4 horas. Después de filtrar, el filtrado se concentra a vacío hasta unos 75 ml, se añaden 500 ml de acetato de etilo y la solución resultante se lava dos veces con 100 ml cada vez de una solución acuosa al 2 % de bicarbonato sódico seguido de dos lavados con 100 ml de agua cada vez. A la solución en acetato de etilo se añaden



403672

1 den 150 ml de agua y, agitando fuertemente, se añade gota  
a gota ácido clorhídrico 1 N hasta que el pH de la fase  
acuosa es 2,5. Se separa la capa de acetato de etilo y se  
5 seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se añade éter  
al filtrado amarillo transparente de acetato de etilo hasta  
que no se observa más precipitación de sólido amorfo blan-  
co. Se recogen 7,8 g (28,8 %) de producto. Se obtienen  
0,8 g más (3,0 %) del material de la capa acuosa operando  
de la siguiente forma. A la capa acuosa se añaden 750 ml  
10 de n-butanol y la mezcla resultante se evapora a vacío has-  
ta que se ha eliminado todo el agua. La solución butanóli-  
ca resultante se vierte sobre 2000 ml de éter, con lo que  
se separa un precipitado amorfo. Los rendimientos combina-  
dos son del 31,8 %.

15 El espectro IR (KBr) contiene, entre otras, bandas  
intensas a  $1778\text{ cm}^{-1}$ ,  $1682\text{ cm}^{-1}$ ,  $1500\text{ cm}^{-1}$ ,  $1285\text{ cm}^{-1}$ ,  
 $1149\text{ cm}^{-1}$ ,  $978\text{ cm}^{-1}$ ,  $752\text{ cm}^{-1}$  y  $697\text{ cm}^{-1}$ .

RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}]$ :

$\delta = 7,88$  (4H, m, protones aromáticos de ftálica)

20  $\delta = 7,60$  (1H, s,  $-\text{CO}-\text{OCH}-$ )

$\delta = 7,48$  (5/6H, m, protones aromáticos)

$\delta = 5,50$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)

$\delta = 5,16$  (1H, s, protón  $\alpha$ )

$\delta = 4,54$  (1H, s, protón  $\text{C}_3$ )

25  $\delta = 1,45$  (6H, d, gem-dimetilos)

La pureza se determina por ensayo con hidroxilamina  
y cisteína, dando un 92,4 % y un 86,5 % respectivamente.

Análisis para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_3\text{SCl}$ :

Calculado: C, 55,65; H, 4,67; N, 8,11; S, 6,19;

Cl, 6,84.



# 403672

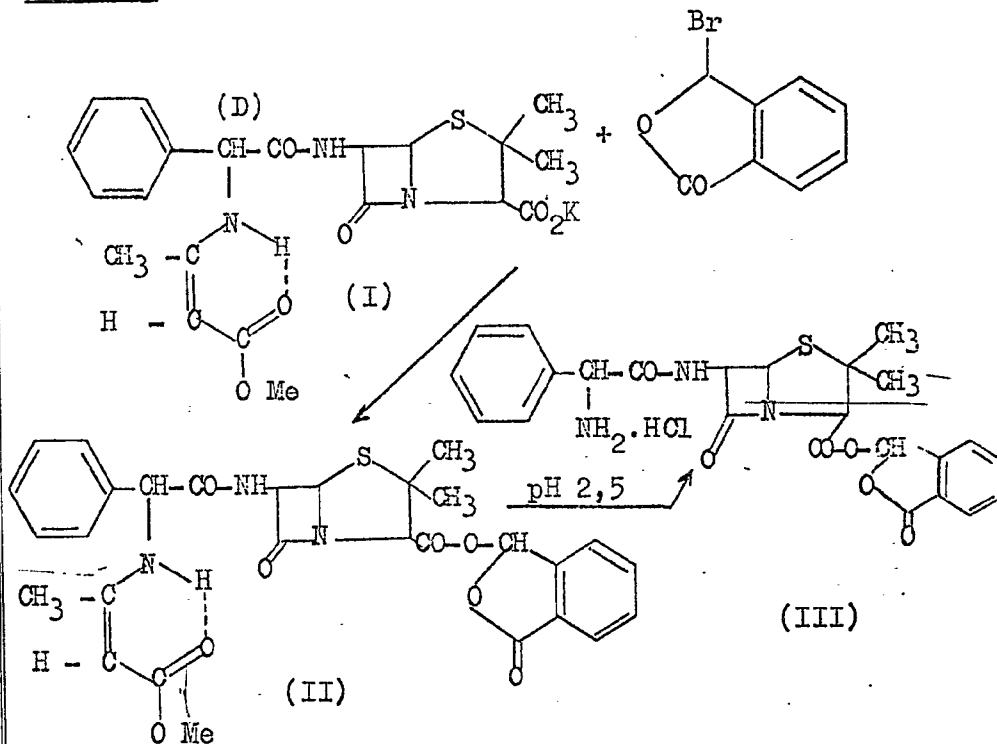
Encontrado: C, 54,49; H, 4,67; N, 7,83; S, 6,20;

Cl, 5,18.

### EJEMPLO 38

## Hidrocloruro de 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilinato de ftalida

### Método 1



En 1500 ml de una mezcla 1:2 de acetona y acetato de etilo se hace reaccionar durante 24 horas una suspensión fina de 25,18 g (0,05 moles) de sal potásica de ampicilina I protegida con enamina y 10,65 g (0,05 moles) de 3-bromo-ftalida. Después de filtrar, la capa orgánica se lava dos veces con 250 ml cada vez de bicarbonato sódico 1 N y salmuera, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se concentra a vacío. Por adición de éter cristaliza el α-amino-fenilacetamidopenicilinato de ftalida protegido con enami-

403672



1 na (II), con un rendimiento del 85 %.

RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ :

$\delta = 7,86$  (4H, m, protones aromáticos de ftalida)

$\delta = 7,60$  (1H, s, CO.O.CH)

5  $\delta = 7,35$  (5H, s, protones aromáticos)

$\delta = 5,30-5,65$  (3H, m,  $\beta$ -lactamas y protón  $\alpha$ )

$\delta = 4,53$  (1H, s, protón C<sub>3</sub>)

$\delta = 4,50$  (1H, s,  $\text{H}$ )

$\delta = 3,56$  (3H, s, OCH<sub>3</sub>)

10  $\delta = 1,78$  (3H, s, CH<sub>3</sub>)

$\delta = 1,50$  (6H, m, gem-dimetilos).

Análisis para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S:

Calculado: C, 59,26; H, 5,11; N, 7,40; S, 5,68

Encontrado: C, 58,83; H, 5,00; N, 6,89; S, 5,34.

15 Mancha única en el biocromatograma a R<sub>f</sub> 0,95.

El grupo enamina protector se separa del producto (II) disolviendo 10 g en acetona acuosa (250 ml de agua y 250 ml de acetona) y agitando fuertemente esta solución a pH 2,5 durante 1 hora. La acetona se separa a vacío y el éster (III), que se separa por salificación de la fase acuosa en forma de goma amarilla pegajosa, se disuelve en 20 200 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 200 ml cada vez de bicarbonato sódico 1 N y salmuera y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Mediante adición cuidadosa de unos 50 ml de éster seco a la capa seca de acetato de 25 etilo se obtiene el éster de ftalida de ampicilina en forma de hidrocioruro, como sólido amorfo blanco fino, con un rendimiento del 80 %.

RMN  $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}]$ :

30  $\delta = 7,88$  (4H, m, protones aromáticos de ftalida)



403672

- 1  $\delta = 7,60$  (1H, s, CO.O.CH-)
- $\delta = 7,48$  (5/6H, m, protones aromáticos)
- $\delta = 5,50$  (2H, m,  $\beta$ -lactamas)
- $\delta = 5,16$  (1H, s, protón  $\alpha$ )
- 5  $\delta = 4,54$  (1H, s, protón C<sub>3</sub>)
- $\delta = 1,45$  (6H, d, gem-dimetilos).

Pureza determinada por ensayo con hidroxilamina = 110,3 %.

Mancha única en el biocromatograma a R<sub>F</sub> 0,85.

Análisis para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SCl:

Calculado: C, 55,65; H, 4,67; N, 8,11; S, 6,19

Encontrado: C, 54,60; H, 4,70; N, 7,92; S, 6,40.

Método 2

15 Se agita durante 15 a 20 minutos, entre -20° y -30°C, una mezcla de 250 ml de acetona, 30,5 g de D(-)-N-metoxi-carbonilpropen-2-il- $\alpha$ -aminofenilacetato sódico, 10,9 ml de cloroformiato de etilo y 4-6 gotas de N-metilmorfolina. A esta solución se añade de una sola vez una solución de 25,4 g de 6-APA disueltos en 50 ml de agua con ayuda de 11,9 g de trietilamina y después se diluye con 150 ml de acetona y se enfría a -20°C.

20 La mezcla de reacción se agita durante 45 minutos sin enfriar más y se añade de una sola vez una solución de 25 g de 3-bromoftalida en 100 ml de acetona, después de lo cual se continúa agitando durante 5 horas más, elevándose la temperatura mientras tanto hasta la ambiente (23°C).

25 A continuación se separa la acetona a vacío, después de clarificar primero la mezcla por filtración y al residuo se añaden 375 ml de acetato de etilo y 200 ml de solución de bicarbonato sódico al 2 %. Después de agitar duran-

30



**403672**

1 te un corto tiempo, se separan las fases y la capa orgánica se lava de nuevo con 200 ml de solución de bicarbonato sódico al 2 %.

5 A la solución en acetato de etilo así obtenida se añaden 375 ml de agua y 60 ml de HCl 2 N y esta mezcla se agita a la temperatura ambiente (23°C) durante 45 minutos. Después se añaden 600 ml de éter de petróleo y al cabo de un corto periodo de agitación, se dejan separar las fases. Se despreja la capa orgánica y la capa acuosa se filtra con una pequeña cantidad de carbón decolorante.

10

A continuación se añade cloruro sódico suficiente para saturar el filtrado y al cabo de algunos minutos de agitación el aceite precipitado se extrae con 400 ml de dicloruro de metileno y después con 100 ml del mismo disolvente. Estos extractos se combinan, se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y evaporan a presión reducida hasta 100 ml aproximadamente. Después se añaden rápidamente al residuo 500 ml de éter, agitando, y el precipitado resultante se agita durante unos 30 minutos a la temperatura ambiente. El producto se filtra en la trompa, se lava dos veces con 50 ml cada vez de éter y se seca durante 3 horas en una estufa de corriente de aire a 35-40°C. El producto es idéntico a una muestra auténtica de 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilinato de ftalida.

15

20

EJEMPLO 39

25

Unos compuestos representativos obtenidos por el procedimiento del ejemplo anterior fueron sometidos a un experimento para determinar sus características de hidrólisis bajo diversas condiciones. Los resultados están tabulados a continuación.

30

403672

403672

TABLA I

Esteres de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico

Producto del ejemplo	Porcentaje de hidrólisis a ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico en:		
	Acido (pH 2,0) al cabo de (minutos):		
	3	8	15
7	0	0	0
1	0	0	0
2	0	0	0
4	0	0	0
3	0	0	0
5	0	10	14
8	0	0	0

Producto del ejemplo	Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):			Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):		
	3	8	15	3	8	15
7	10	15	20	25	48	80
1	0	12	20	34	44	62
2	0	0	18	36	82	90
4	0	0	0	12	36	58
3	25	28	4,8	50	66	70
5	0	10	12	18	28	30
8	0	10	30	30	80	76

TABLA II

Esteres de bencilpenicilina

Producto del ejemplo	Porcentaje de hidrólisis a bencilpenicilina a 37° C en:		
	Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):		
	3	8	15
46	0	12	16
15	0	0	0
10	0	0	0
11	28	36	42
45	0	0	0
12	0	0	12
13	0	10	16

Producto del ejemplo	Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):		
	3	8	15
46	87	92	100
15	0	0	16
10	74	68	66
11	66	72	78
45	22	32	38
12	60	68	78
13	18	45	52

4

403672

TABLA I

Esteres de ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamid

1

5

10

Producto del ejemplo	Porcentaje de hidrólisis a ácido 6-[D(-)-α-amino				Solución acuosa regula		
	Acido (pH 2,0) al cabo de (minutos):				ra (pH 7,0) al cabo de (minutos):		
	3	8	15	25	3	8	15
7	0	0	0	0	10	15	20
1	0	0	0	0	0	12	20
2	0	0	0	0	0	0	18
4	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	26	28	4,8
5	0	0	10	14	0	10	12
8	0	0	0	0	0	10	30

15

20

25

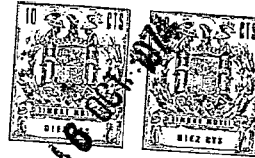
30

TABLA II

Esteres de bencilpenicilina

Producto del ejemplo	Porcentaje de hidrólisis a bencilpenicilina a				Sangre humana	
	Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):				bo de (	
	3	8	15	25	3	8
46	0	12	16	34	87	92
15	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	74	68
11	28	36	42	52	66	72
45	0	0	0	0	22	32
12	0	0	12	22	60	68
13	0	10	16	28	18	46

403672



372

TABLA I

ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico

hidrólisis a ácido 6-[D(-)-α-aminofenilacetamido]penicilánico en:

Al cabo de (s):	Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):				Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):			
	25	3	8	15	25	3	8	15
0	10	15	20	25	48	62	80	82
0	0	12	20	34	44	46	62	66
0	0	0	18	36	82	88	90	100
0	0	0	0	12	36	58	66	72
0	26	28	4,8	50	66	70	76	80
14	0	10	12	13	28	30	48	52
0	0	10	30	30	80	76	74	80

TABLA II

Esteres de bencilpenicilina

de hidrólisis a bencilpenicilina a 37° C en:

Dosis reguladora al cabo de (minutos):		Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):			
15	25	3	8	15	25
16	34	87	92	100	100
0	0	0	0	16	40
0	0	74	68	66	62
42	52	66	72	78	80
0	0	22	32	38	38
12	22	60	68	78	84
16	28	18	46	52	60



403672

4

1

TABLA III

Esteres de fenoximetilpenicilina

Porcentaje de hidrólisis a fenoximetilpenicilina

5

Producto del ejemplo	Acido (pH 2,0) al cabo de (minutos):				Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):		
	3	8	15	25	3	8	15
44	0	0	0	0	0	0	24
14	24	40	48	56	0	0	24
17	0	0	0	0	0	0	0
21	-	10	10	10	0	0	10
20	34	50	56	52	30	56	60

10

TABLA IV

Esteres diversos

Porcentaje de hidrólisis al ácido libre de

15

Producto del ejemplo	Acido (pH 2,0) al cabo de (minutos):				Solución acuosa reguladora (pH 7,0) al cabo de (minutos):		
	3	8	15	25	3	8	15
31	-	-	-	-	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	14
42	0	0	0	0	0	0	0

20

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá r

25

30

3672

407672



TABLA III

Esteres de fenoximetilpenicilina

de hidrólisis a fenoximetilpenicilina a 37°C en:

Cabo	Solución acuosa regulada (pH 7,0) al cabo de (minutos):				Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):			
	25	3	8	15	25	3	8	15
0	0	0	24	26	68	76	78	80
56	0	0	24	26	66	80	88	92
0	0	0	0	0	0	0	0	40
10	0	0	10	12	0	0	0	0
52	30	56	60	64	-	58	58	58

TABLA IV

Esteres diversos

de hidrólisis al ácido libre de origen a 37°C en:

Cabo	Solución acuosa regulada (pH 7,0) al cabo de (minutos):				Sangre humana (pH 7,0) al cabo de (minutos):			
	25	3	8	15	25	3	8	15
-	0	0	0	0	0	36	60	62
0	0	0	14	20	92	90	84	80
0	0	0	0	0	39	40	45	48

de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

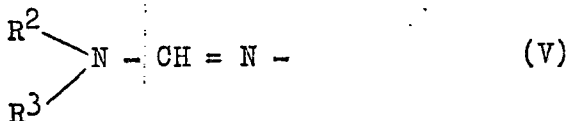




403672

1

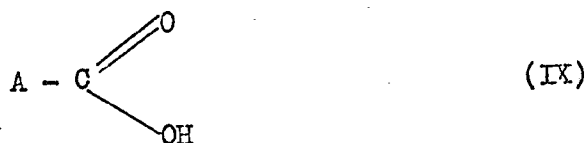
o un grupo de fórmula (V)



5

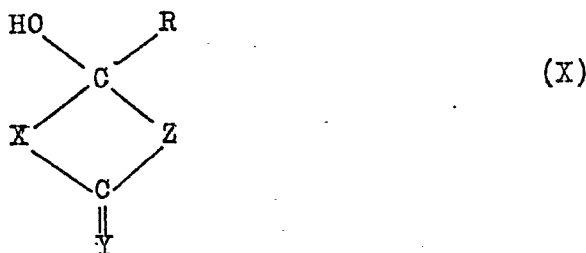
donde R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan cada uno un grupo alquilo inferior o bien R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo monocíclico; cuyo procedimiento consiste en: (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IX)

10



o un derivado esterificante reactivo del mismo, en cuya fórmula A es el definido en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (X)

15



20

o un derivado esterificante reactivo del mismo, en cuya fórmula X, Y, Z y R son los definidos en la fórmula (I).

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IXA)

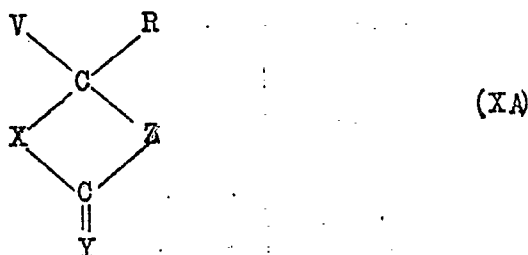
25



donde A es el definido en la Reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (XA)

30

*pey*



403672



1 donde R, X, Y y Z son los definidos en la fórmula (I) en  
condiciones que producen la eliminación de los elementos  
del compuesto UV con la consiguiente formación del éster  
deseado de fórmula (I); siendo los símbolos U y V tales  
5 que U representa hidrógeno o un ión formador de sal y V  
representa un grupo hidroxilo, un grupo alquilsulfoniloxi,  
un grupo arilsulfoniloxi o un átomo de halógeno o bien U  
representa un grupo acilo orgánico y V representa un gru-  
po hidroxilo.

10 3. Se reivindica por último, como objeto so-  
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se  
solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES  
DE PENICILINA".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva, que consta de setenta y  
dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de Junio de 1972

pey  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.

20

25

30