



PATENTE DE INVENCION

Ref. 305.82.

421738

COFG, A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS,  
Y DERIVADOS DE LAS MISMAS.

=====

*Solicitante:* NOVO TERAPEUTISK LABORATORIUM A/S, entidad danesa, residente en Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos intermediarios para la síntesis de penicilinas y cefalosporinas, así como con un procedimiento para preparar penicilinas o cefalosporinas, o derivados de las mismas, a base de dichos intermediarios.

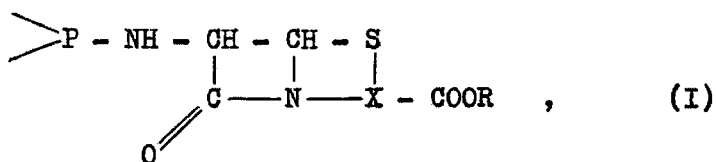
5.



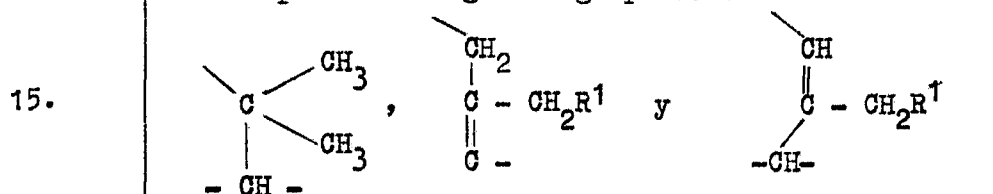
5. En la literatura se han descrito numerosos métodos para la síntesis de penicilinas o cefalosporinas. La mayoría de estas síntesis comprenden la reacción de ácido 6-aminopenicilánico (denominado a continuación 6-APA), sales y ésteres del mismo o de los correspondientes compuestos 7-aminocefem, con un derivado activado del ácido, con el cual se ha de acilar el grupo amino.

10. En un aspecto de la invención, se proporciona un nuevo intermediario para la síntesis de derivados de 6-APA o compuestos 7-aminocefem, en elevados rendimientos.

El nuevo intermediario de la invención tiene la fórmula general:

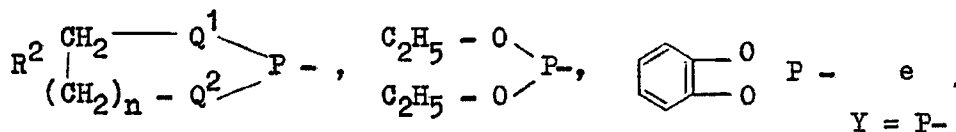


en la que X se elige del grupo consistente en

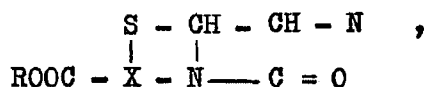


en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo acetoxi,

>P- se elige del grupo consistente en:



20. en donde Q<sup>1</sup> y Q<sup>2</sup>, que son iguales o diferentes, se eligen del grupo consistente en átomos de oxígeno y de azufre, R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, n es 1 ó 2 e Y es:





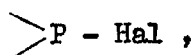
en donde X se define como anteriormente y R se elige del grupo consistente en grupos alquilo, alquilo sustituido, aralquilo y aralquilo sustituido y, además, en el caso de que  $\text{>P-}$  sea distinto a  $\text{Y = P-}$ , grupos amonio secundario, amonio terciario y grupos orgánicos metálicos.

5.

En el caso de que  $\text{>P-}$  sea  $\text{Y = P-}$ , el compuesto está presente en solución como un dímero.

Excepto en el caso en el cual  $\text{>P-}$  es  $\text{Y = P-}$ , el compuesto que tiene la fórmula I puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

10.

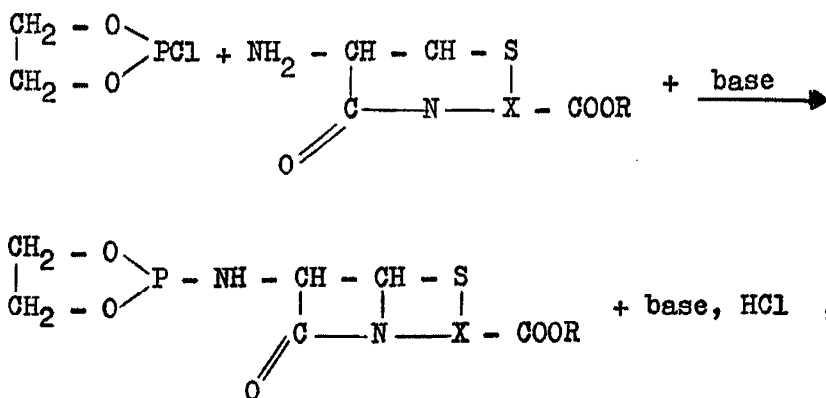


en la que Hal es un átomo de halógeno y  $\text{>P-}$  se define como anteriormente, con una sal de 6-APA o de un ácido 7-aminocefeno o un derivado de dichos ácidos. En el caso de que  $\text{>P-}$  sea  $\text{Y = P-}$ , el compuesto de fórmula I puede prepararse haciendo reaccionar un derivado de 6-APA o de ácido 7-aminocefeno, con un trihaluro de fósforo.

15.

Un método preferido para preparar el compuesto de fórmula I en la cual  $\text{>P-}$  es distinto a  $\text{Y = P}$ , puede ilustrarse por el siguiente esquema de reacción:

20.



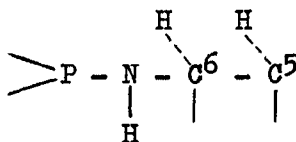
en donde R y X se definen como anteriormente. En el caso de que R sea un grupo amonio terciario, esta reacción es muy





$J_{P-N-C-H} : 12 \text{ Hz}$      $J_{H-N-C-H} : 6,0 \text{ Hz}$      $J_{H-C-C-H} : 4,5 \text{ Hz}$ .

Las constantes de acoplamiento  $J_{P-N-C-H}$ ,  $J_{H-N-C-H}$  y  $J_{H-C-C-H}$  son consistentes con las encontradas en la literatura (para los compuestos P-N-CH<sub>3</sub> se encuentran normalmente  $J_{P-H} = 8,5 - 25 \text{ Hz}$  (Jackman y Sternhell: Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, vol. 5, p. 352 (1969))). El acoplamiento  $J_{H-C-C-H} = 4,5 \text{ Hz}$  se encuentra también en la señal (doblete) del protón en la posición 5 del 6-APA. Este modelo, en combinación con la señal del 3-hidrógeno y las frecuencias de absorción infra-roja del grupo carbonilo en la posición 3 que son consistentes con las encontradas normalmente en los derivados 6-APA, es una prueba conclusiva de la presencia del elemento estructural:



15. Incluso es más sorprendente que un compuesto de fórmula I (pero en la cual  $>P-$  es distinto a  $Y = P-$ ), en donde R es un grupo amonio secundario, puede hacerse reaccionar con un compuesto halofosfito, para formar el correspondiente compuesto fosfitoamido. No obstante, se ha encontrado que, por
20. ejemplo, cuando se disuelve ácido 6-aminopenicilánico o ácido 7-aminodesacetoxicefalosporánico en acetonitrilo o cloroformo, en presencia de 2 moles de dietilamina, reacciona con, por ejemplo, clorofosfito de etileno para formar, en alto rendimiento, la sal de dietilamonio del ácido 6-etilenfosfitoamidopenicilánico o ácido 7-etilenfosfitoamidodesacetoxicefalosporánico
25. y cloruro de dietilamonio. Podría esperarse que el clorofosfi-



to de etileno reaccionara exclusivamente con los moles en exceso de amina secundaria.

Los ejemplos 5 y 6 muestran los valores RMN encontrados durante la reacción y prueban el progreso de la reacción y la configuración de los compuestos formados.

5.

En ciertos casos se prefiere el empleo de sales de amonio cuaternario, debido a que estas sales pueden ser más solubles en disolventes orgánicos que las correspondientes sales de amonio terciario. Esto es en particular el caso, en tanto en cuanto se trate de algunos derivados 7-aminocefen.

10.

La sal de dietilamonio del ácido 6-etilenfosfitoamido penicilánico y la correspondiente sal del ácido 7-etilenfosfitoamidodesacetoxicefalosporánico, son adecuadas para la síntesis de penicilinas y cefalosporinas, respectivamente.

15.

Como derivado ácido activado en la preparación de compuestos de penicilinas y cefalosporinas, a partir del ácido 6-aminopenicilánico, ácido 7-aminocefen o derivados de los mismos, se utiliza frecuentemente un haluro de ácido en presencia de un aceptor de haluro de hidrógeno.

20.

Este método, como se menciona en las memorias de las solicitudes danesas Nos. 6501/70 y 68/72, sufre de ciertos defectos, sustancialmente debidos a la presencia del aceptor de haluro de hidrógeno incorporado. La reacción de acilación con un haluro de  $\alpha$ -aminoácido, se efectúa preferiblemente en ausencia de cualquier base fuerte, tal como alquilaminas.

25.

Sin embargo, y al objeto de disolver, por ejemplo ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) en un disolvente orgánico, es necesario emplear un exceso de, por ejemplo, trietilamina por mol de 6-APA. De este modo, para la ulterior reacción de acilación puede que sea preferible eliminar la alquilamina en

30.



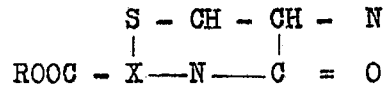
exceso si bien, por otra parte, será necesario un aceptor de haluro de hidrógeno para promover la reacción.

5. La mejor solución de las dificultades antes mencionadas, consistiría aparentemente en realizar la reacción de acilación sin liberar en absoluto el haluro de hidrógeno y, en consecuencia, sin añadir aceptor de haluro de hidrógeno. Esta solución de las dificultades mencionadas se consigue mediante el método de la invención para la preparación de derivados de penicilinas o cefalosporina.
10. El método de la invención comprende la etapa de reaccionar un compuesto de fórmula I con un compuesto que tiene un grupo acilo reactivo.
15. La preparación de un compuesto de fórmula I y la reacción de dicho compuesto con un haluro de ácido, como compuesto que tiene un grupo acilo reactivo, puede ilustrarse del siguiente modo:
20. A 1 mol de ácido 6-aminopenicilánico o ácido 7-amino desacetoxicefalosporánico, en un disolvente orgánico, se añaden 2 moles de trietilamina o 2 moles de dietilamina. Mediante adición de 1 mol de clorofosfito de etileno, se forma el compuesto 6- ó 7-etilenfosfitoamido, y simultáneamente se convierte la cantidad en exceso de amina en el correspondiente hidrocioruro. Opcionalmente, en esta etapa de la síntesis, puede añadirse 1 mol de haluro de trialquilsililo, 1 mol de
25. clorofosfito de etileno o 1 mol de un haluro de alquilo reactivo, para formar el éster correspondiente.
30. A continuación, se añade 1 mol de cloruro de ácido, por ejemplo cloruro de fenilglicilo, HCl, sin utilizar un aceptor de haluro de hidrógeno, puesto que se ha encontrado, mediante espectros RMN  $^{31}\text{P}$ , que la formación de amidas procede



con liberación de clorofosfito de etileno al cual, y bajo las presentes condiciones, es inerte el anillo  $\beta$ -lactama.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los intermedios de fórmula general I, en donde  $\text{>P} - \text{es } \text{Y} = \text{P} - \text{e } \text{Y}$  es el grupo siguiente:



y R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido, pueden utilizarse también en la reacción con, por ejemplo, cloruro de fenilglicilo, HCl, sin utilizar un aceptor de haluro de hidrógeno.

Los anhídridos cíclicos N-carboxi (anhídridos de Leuchs) han sido utilizados para la preparación de  $\alpha$ -amino-penicilinas (véase por ejemplo J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 3870, y DOS 1.942.693, Ejemplo 13). Sin embargo, los rendimientos son bajos o moderados y se forman subproductos indeseados mediante reacilación y polimerización del anhídrido N-carboxi. Es difícil evitar dichos subproductos puesto que el ácido carbámico liberado muestra una tendencia a la descarboxilación espontánea con liberación del grupo amino (véase por ejemplo M. Bodanszky: Síntesis de Péptidos). En un medio básico, el ión carbamato no se descarboxilará, pero en presencia de anhídrido sin reaccionar, tendrá lugar una rápida reacilación por vía de un anhídrido mixto (véase Chem. Pharm. Bull. 20 (1972) 664).

Mediante el método de la presente invención, pueden obtenerse penicilinas y cefalosporinas, en rendimientos satisfactorios, haciendo reaccionar el anhídrido N-carboxi con los compuestos fosfitoemido antes mencionados de fórmula I,



a condición de que  $\text{>P-}$  sea distinto a  $\text{Y = P-}$ . Sin limitar la invención a esta teoría, se supone que esto se debe a una estabilización del ácido carbámico liberado en forma de un éster fosfito durante la reacción.

5. Entre otros derivados ácidos activados que han sido usados en la acilación del grupo amino de 6-APA o derivados del mismo, se encuentran varias formas de ésteres activados, por ejemplo ésteres de p-nitrofenilo, cianometilo y similares.

10. Sorprendentemente, se ha encontrado que en el método de la presente invención, pueden hacerse reaccionar incluso los ésteres inactivados, tales como los ésteres silílicos, con los intermediarios antes mencionados de fórmula I, en la que R es un grupo alquilo, alquilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido, y en la cual  $\text{>P-}$  es distinto a  $\text{Y = P-}$ , para formar penicilinas o cefalosporinas.

15. Los ésteres silílicos poseen la ventaja de que pueden prepararse fácilmente.

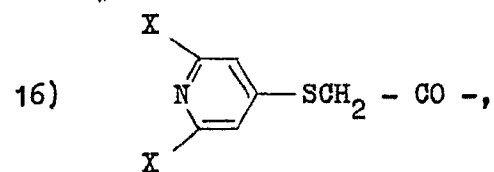
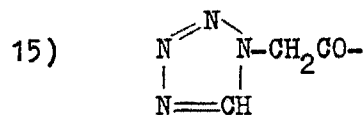
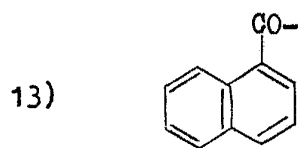
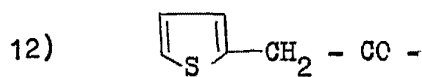
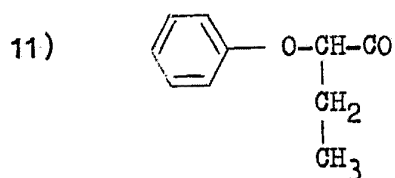
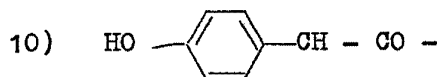
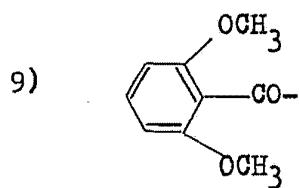
20. Ya se conocen unas cuantas síntesis de derivados de penicilinas o cefalosporinas, en las cuales se hace reaccionar un ácido carboxílico libre con un derivado de 6-APA o un compuesto 7-aminocefem.

25. La Patente Británica No. 1.268.536, cita que los ácidos 6-isocianatopenicilánicos pueden prepararse haciendo reaccionar fosgeno con un éster de 6-APA. El éster 6-isocianatopenicilánico puede reaccionarse entonces con un ácido libre, para proporcionar un derivado de penicilina. Sin embargo, esta reacción solamente puede efectuarse en un rendimiento moderado y, además, esta síntesis conocida no es totalmente aceptable debido al empleo de fosgeno que es venenoso y técnicamente difícil de manejar.

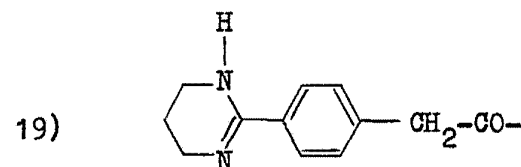
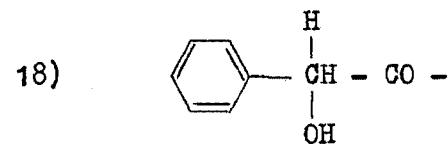
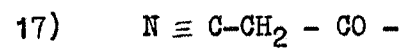
30.







en donde x es un átomo de hidrógeno o de halógeno





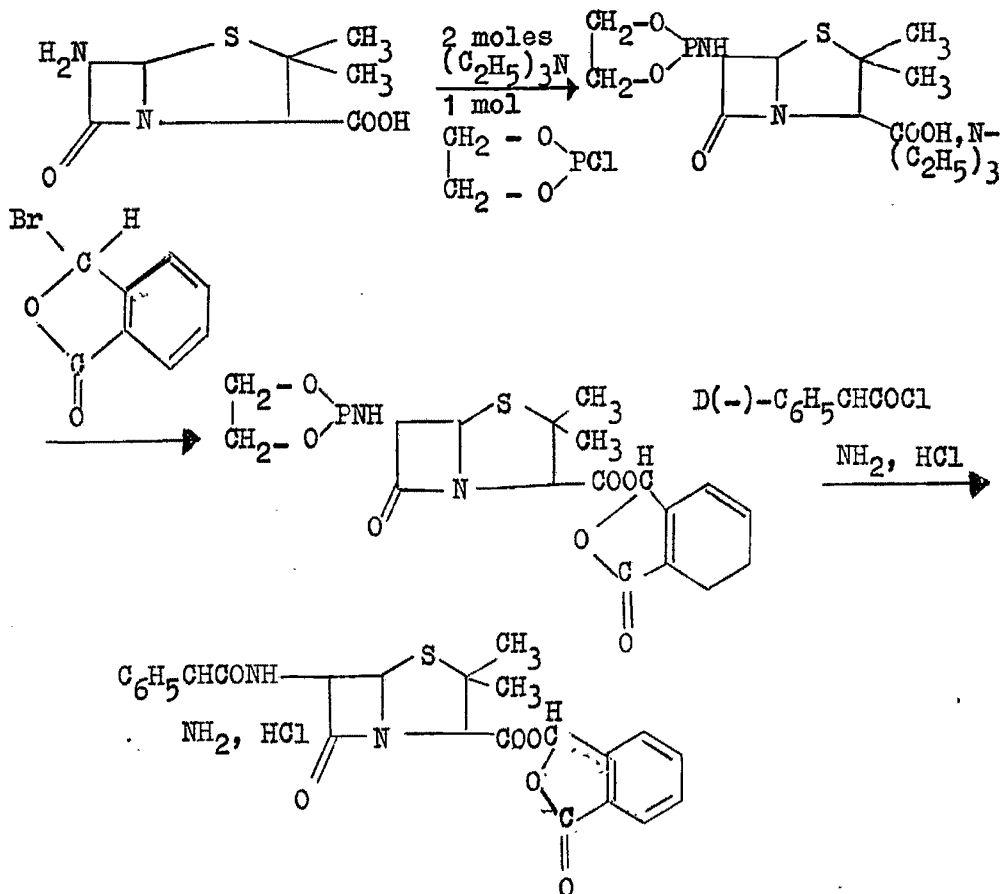
- En el caso de que estos compuestos contengan uno o más grupos amino, pueden utilizarse en forma de una sal, por ejemplo, un hidrocioruro. Igualmente, es posible emplear compuestos en los cuales los grupos amino han sido convertidos en funciones amida. Además, los grupos OH que pueden estar presentes en dichos compuestos, pueden protegerse de una forma conocida per se.
- 5.
- Un compuesto de fórmula I, en la que R es un grupo amonio sustituido, es adecuado para la preparación de cualquier éster de penicilina o cefalosporina.
- 10.
- Algunos de los ésteres penicilánicos preparados mediante dicho método constituyen unos valiosos antibióticos.
- En otra versión del procedimiento de la invención, pueden prepararse, en altos rendimientos, ésteres de ftalido de penicilina o cefalosporina, a partir de ácido 6-amino-penicilánico o ácidos 7-aminocefén, sin efectuar una epimerización en C<sub>6</sub> (ó C<sub>7</sub>).
- 15.
- Este método comprende las etapas de acoplar un compuesto de fórmula I, en la que R es un grupo amonio sustituido como anteriormente se ha definido, con un 3-haloftaluro, para formar el correspondiente éster ftaluro y acilar dicho éster para formar el correspondiente éster de penicilina o cefalosporina.
- 20.
- El hecho de que no tenga lugar ninguna epimerización, ha sido demostrado por el acoplamiento de la sal de trialquilamónio de ácido 6-etilenfosfitoamidopenicilánico con 3-bromoftaluro en acetonitrilo, y siguiendo el proceso de la reacción por medio de los espectros RMN (60 MHz), véase ejemplo 34.
- 25.
- El método de la invención es aplicable para la preparación de ésteres ftaluros de penicilina o cefalosporina en
- 30.



general. Así, los ésteres preparados por dicho método no son solo adecuados como antibióticos, sino que pueden emplearse también como intermediarios o agentes auxiliares para otras síntesis.

5. Los compuestos de fórmula general I, pueden prepararse en altos rendimientos (es decir, 90 - 100 %). Por consiguiente, es innecesario separar dichos compuestos del medio de reacción, llevándose a cabo las reacciones ulteriores en el mismo medio de reacción.

10. Una versión del método de la invención, se ilustra en el siguiente esquema de reacción:



Como antes se ha indicado, los compuestos de fórmula I, en la que R es un grupo amonio sustituido, pueden acilarse



después de acoplarse con el 3-bromoftaluro con, por ejemplo, cloruro de D(-)-fenilglicilo.HCl, para formar la penicilina o cefalosporina deseada en un elevado rendimiento.

La invención se describirá ahora con mayor detalle, haciendo referencia a los siguientes ejemplos:

5.

EJEMPLO 1

Sal de trietilamonio del ácido 6-etilenfosfitoamidopenicilánico

10. Se disuelven 2,1 g (10 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) en 15 ml de acetonitrilo por adición de 2,8 ml (20 mmoles) de trietilamina y la solución se enfría entonces a -40°C. A esta solución se añade, en una sola porción, con agitación e introducción de nitrógeno seco, una solución de 0,9 ml (10 mmoles) de clorofosfito de etileno en 5 ml de acetoneitrilo enfriado a -40°C. Después de agitar durante media hora, en cuyo tiempo la temperatura de la mezcla de reacción se eleva a la temperatura ambiente, se filtra el cloruro de trietilamonio formado (1,2 g, 9 mmoles).

15.

20. El filtrado se enfría a -25°C aproximadamente y los cristales así formados se filtran. De este modo, se obtienen 2,2 g de la sal de trietilamonio del ácido 6-etilenfosfitoamidopenicilánico. El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 1010 cm<sup>-1</sup> (POC), 1605 cm<sup>-1</sup> (-COO<sup>-</sup>) y 1755 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama). El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>), muestra señales características en:

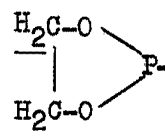
25.

$\delta$ ppm		
1,29 (t)	$J = 7,5 \text{ Hz}$	$(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$
1,61 (s)		$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} (2) \text{ C}$
1,63 (s)		



3,08 (q)  $J = 7,5 \text{ Hz}$   $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$

3,7-4,3 (m)



4,29 (s)

(3) C-H

5. 4,83 (multiplete consistente en 8 picos)

$J_{5,6} = 4,4 \text{ Hz}$ ,  $J_{\text{PNCH}} = 12 \text{ Hz}$ ,

$J_{\text{HNCH}} = 6,0 \text{ Hz}$

(6) C-H

5,55 (d)  $J_{5,6} = 4,4 \text{ Hz}$

(5) C-H

10. Cuando se utiliza el compuesto etilenfosfito en la preparación de penicilinas, es innecesario separar el compuesto etilenfosfito, debido a que el espectro RMN de una muestra de la mezcla de reacción, después de separar por filtración el cloruro de trietilamonio, muestra un contenido de 90-100 % de la cantidad teórica del compuesto etilenfosfito.

15.

EJEMPLO 2

Sal de trietilamonio del ácido 6-dietilfosfitoamidopenicilánico

20.

Se disuelven 2,16 g (10 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 10 ml de cloroformo, por adición de 2,8 ml (20 mmoles) de trietilamina. La solución se enfría a  $-15^{\circ}\text{C}$  y se añaden gota a gota, bajo nitrógeno seco, 1,57 g (10 mmoles) de clorofosfito de dietilo. La mezcla se agita 5 minutos a  $-15^{\circ}\text{C}$  y se calienta entonces a temperatura ambiente, agitándose durante 45 minutos.

25.

Se añade éter seco a la mezcla, para precipitar el cloruro de trietilamonio formado. La sal se filtra. El filtrado se evapora a una cera blanca que es muy higroscópica. El producto es estable en solución seca fría y cuando se almacena bajo nitrógeno seco. El producto puede contener pequeñas



cantidades de sal de trietilamonio del ácido 6-aminopenicilánico sin reaccionar.

5. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1030 \text{ cm}^{-1}$  y  $1165 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{P-O-C}_2\text{H}_5$ ),  $1615 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{COO}^-$ ),  $1770 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama),  $2200-2600 \text{ cm}^{-1}$  (ión amonio:  $\equiv\text{N}^+-\text{H}$ ) y  $3400 \text{ cm}^{-1}$  ( $\text{NH}$ ). El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra las siguientes señales características:

	$\delta$ ppm			
	1,29 (t)	$J = 7,5 \text{ Hz}$	$\left\{ \begin{array}{l} (\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2 \\ (-\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3 \end{array} \right.$	
	1,62 (s)			$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} (2)$
	1,65 (s)			
10.	3,05 (q)	$J = 7,5 \text{ Hz}$	$(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_3$	
	3,08 (multiplete consistente en 8 picos)		$(\text{OCH}_2-\text{CH}_3)_2$	
		$J_{\text{HH}} = 7,5 \text{ Hz}$	$J_{\text{POCH}} = 9 \text{ Hz}$	
	4,27 (s)		(3) $\text{C}-\underline{\text{H}}$	
	4,94 (multiplete consistente en 8 picos)			
15.		$J_{\text{CH}-\text{CH}} = 4,4 \text{ Hz}$ , $J_{\text{NHCH}} = 6,8 \text{ Hz}$ , $J_{\text{PN}-\text{CH}} = 12,5 \text{ Hz}$		(6) $\text{C}-\underline{\text{H}}$
	5,53 (d)	$J_{\text{CHCH}} = 4,4 \text{ Hz}$	(5) $\text{C}-\underline{\text{H}}$	

EJEMPLO 3

Sal de trietilamonio del ácido 6-(4-metil-1,3,2-dioxafosfolan-2-il-amino)penicilánico

20. Se disuelven 1,08 g (5 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 8 ml de cloroformo, por la adición de 1,4 ml (10 mmoles) de trietilamina. La solución se enfría a  $-50^\circ\text{C}$  y mientras se agita se añaden, bajo nitrógeno seco, 0,54 ml (5 mmoles) de 4-metil-2-cloro-1,3,2-dioxafosfolano en 2 ml de cloroformo. La agitación se continúa durante 15 minutos a

25.



-50°C y a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añaden 25 ml de benceno seco. El cloruro de trietilamonio formado se separa por filtración. Durante dicha filtración, se pierde parte del producto, pero la filtración es normalmente innecesaria cuando el producto se ha de utilizar para reacciones posteriores.

5

El filtrado se concentra en vacío y se lava dos veces con éter seco, el cual se separa por decantación. El disolvente restante se separa por evaporación sobre pentaóxido de fósforo y se forma 1,2 g de una sustancia blanca sólida que es muy higroscópica.

10

El espectro IR (CDCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 1010 cm<sup>-1</sup> (P-O-C), 1610 cm<sup>-1</sup> (COO<sup>-</sup>), y 1770 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).

15

El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) muestra señales características en

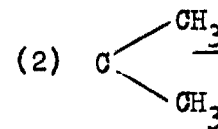
δ ppm

1,29 (t)

J = 7,5 Hz

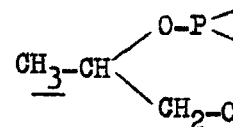
(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

1,6 (2 x s)



20

y parcialmente ocultas por las señales mencionadas

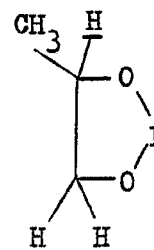


3,04 (q)

J = 7,5 Hz

(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

3,3-5,1 (3 x m)





4,20 (s)		(3) C-H
4,4-5,0 (m)	particularmente ocultas por los multipletes antes mencionados	(6) C-H
5,45 (d)	J = 4,5 Hz	(5) C-H

5.

EJEMPLO 4

Sal de trietilamonio del ácido 6-(1,3,2-tioxafosfolan-2-il-amino)penicilánico.

10.

Se disuelven 1,08 g (5 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 8 ml de acetonitrilo seco, por la adición de 1,40 ml (10 mmoles) de trietilamina, a la vez que se agita. A una temperatura de -40°C aproximadamente, y bajo nitrógeno seco, se añaden en porciones 0,48 ml (5 mmoles) de 2-cloro-1,3,2-tioxafosfolano en 2 ml de acetonitrilo seco. Ulteriormente, la solución se agita durante 1 hora aproximadamente a temperatura ambiente.

15.

El cloruro de trietilamonio precipitado se separa por filtración. (Parte del producto se precipita junto con la sal. Sin embargo, cuando el producto formado se ha de utilizar para reacciones posteriores, normalmente será innecesario efectuar dicha filtración).

20.

Al filtrado se añaden 30 ml de éter seco y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C, antes de separarse por filtración un precipitado formado. El producto así obtenido consiste en 1,1 g de sal de trietilamonio del ácido 6-(1,3,2-tioxafosfolan-2-il-amino)penicilánico, blanca, higroscópica.

25.

Este producto debe ser almacenado en vacío sobre pentaóxido de fósforo o en ampollas.

30.

El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 1610 cm<sup>-1</sup> (COO<sup>-</sup>) y 1770 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama). El espectro RMN muestra señales características en:



- ∫ ppm
- 1,35 (t)  $J \approx 7,5$  Hz  $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$
- 1,50 (s) } (2) C  $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
- 1,52 (s)
5. 2,35 - aprox. 3,0 (m) (parcialmente oculta por la siguiente señal) P-S-CH<sub>2</sub>-
- 3,12 (q)  $J \approx 7,5$  Hz  $(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$
- 3,7-4,4 (m) P-O-CH<sub>2</sub>
10. 4,24 (s) (3) C-H
- 4,75-5,18 (multiplete consistente en 8 picos)
- $J_{\text{CH-CH}} \approx 4,4$  Hz,  $J_{\text{HNCH}} \approx 6,8$  Hz,  $J_{\text{PN-CH}} \approx 14$  Hz
- (6) C-H
- 5,54 (d)  $J_{\text{CH-CH}} \approx 4,2$  Hz (5) C-H
15. EJEMPLO 5  
Sal de dietilamonio del ácido 6-fosfitoamidcpenicilánico  
 Se añaden 1,03 ml (10 mmoles) de dietilamina a 1,08 g (5 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico suspendido en 10 ml
20. de acetonitrilo seco. Después de agitar en una atmósfera de nitrógeno, durante 2 minutos, se obtiene una solución clara.  
 El espectro RMN ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) de una muestra de la solución, muestra las siguientes señales características:
- ∫ ppm
25. 1,53 (s) } (2) C  $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
- 1,59 (s)
- 3,95 (s) (3) C-H
- 4,49 (d)  $J_{\text{HCCH}} = 4,2$  Hz (6) C-H ~ 1 H
- 5,37 (d)  $J_{\text{HCCH}} = 4,2$  Hz (5) C-H ~ 1 H



5. La solución se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$  y, durante un periodo de 5 minutos, se añaden 0,45 ml (5 mmoles) de clorofosfito de etileno disuelto en 2,5 ml de acetonitrilo seco. El baño de enfriamiento se elimina entonces y la agitación se continúa en una atmósfera de nitrógeno durante 0,5 horas, tras lo cual se separa por filtración el cloruro de dietilamonio sin disolver. El espectro RMN ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) de una muestra de esta solución, muestra las siguientes señales características:

$\delta$ ppm	
1,53 (s)	} (2) C $\begin{matrix} \text{CF}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
1,61 (s)	
4,02 (s)	(3) C-H
3,7-4,5 (m)	$\begin{matrix} \text{H}_2\text{C-O} \\   \\ \text{H}_2\text{C-O} \end{matrix} \text{P-}$
5,05 (multiplete consistente en 8 picos)	
$J_{\text{HCCH}} = 4,3 \text{ Hz}$ , $J_{\text{HNCH}} = 6,4 \text{ Hz}$	
$J_{\text{PNCH}} = 11,8 \text{ Hz}$	(6) C-H $\sim 1 \text{ H}$
5,40 (d) $J_{\text{HCCH}} = 4,3 \text{ Hz}$	(5) C-H $\sim 1 \text{ H}$

10. Esta solución, que contiene sal de dietilamonio del ácido 6-etilenfosfitoamidopenicilánico en una cantidad correspondiente a 90-100 % de la cantidad teórica, puede utilizarse directamente para la síntesis de penicilinas.

EJEMPLO 6

15. Sal de dietilamonio del ácido 3-metil-7 $\beta$ -(etilenfosfito-amido)-cef-3-em-4-carboxílico

Se suspenden 4,28 g (20 mmoles) de ácido 7 $\beta$ -amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml de cloroformo puro y



- 4,16 ml (40 mmoles) de dietilamina. En un periodo de 15 minutos, se obtiene una solución clara. Se añade otra cantidad de 65 ml de cloroformo y la solución se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$ , tras lo cual se añaden, con agitación, 1,80 ml (20 mmoles) de clorofosfito de etileno. La agitación se continúa durante una subida de temperatura a  $0^{\circ}\text{C}$ , durante 5 minutos, y adicionalmente durante 15 minutos a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se recoge una muestra de la solución para espectroscopía RMN. El espectro RMN muestra un multiplete en 3,6 - 4,4 ppm correspondiente a los cuatro protones etilenfosfitoamido, y un multiplete en 4,7 - 5,3 ppm correspondiente a los dos protones  $\beta$ -lactama. Según otra prueba de la configuración del compuesto, se sigue el procedimiento descrito a continuación formándose los mismos productos intermedios que los descritos en los ejemplos 16 y 17. Después de la adición de 2,53 ml (20 mmoles) de trimetilclorosilano y agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, la espectroscopía RMN de la solución muestra el mismo modelo en lo que respecta a los protones etilenfosfitoamido y los protones  $\beta$ -lactama son considerados como anteriormente se ha descrito en los ejemplos ya mencionados en conexión con el compuesto trimetilsililetilenfosfitoamido.

EJEMPLO 7

6-etilenfosfitoamidopenicilanoato de trimetilsililo

- A una suspensión de 1,08 g (5 mmoles) de 6-APA en 12 ml de cloruro de metileno seco, se añaden 1,4 ml (10 mmoles) de trietilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta formarse una solución clara. La solución se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se añaden, bajo nitrógeno seco, 0,45 ml (5 mmoles) de etilenclorofosfito disuelto en 3 ml de cloruro de metileno seco. La mezcla se agita durante 15 minutos a  $-40^{\circ}\text{C}$ ,

5. 15 minutos a 0°C y 15 minutos a temperatura ambiente, tras lo cual se añaden 0,67 ml (5,3 mmoles) de trimetilclorosilano disuelto en 2 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y a continuación se filtra el hidrocloreuro de trietilamina precipitado. La solución se evapora para formar un aceite duro de color amarillo pálido.

10. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1780 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama),  $1720 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster) y  $1010 \text{ cm}^{-1}$  (POC).

El espectro RMN muestra señales en:

	$\delta$ ppm	
	0,30 (s)	$\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_3$
	1,53 (s)	} (2) C $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
15.	1,62 (s)	
	3,7-4,3 (m)	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{O} \\   \\ \text{H}_2\text{C}-\text{O} \end{array} \text{P}-$
	4,30 (s)	(3) C- <u>H</u>
	4,88 (multiplete consistente en 8 picos)	
	$J_{\text{HCCH}} = 4,5 \text{ Hz}$ , $J_{\text{PNCH}} = 12 \text{ Hz}$ ,	
20.	$J_{\text{HNCH}} = 6,0 \text{ Hz}$	(6) C- <u>H</u>
	5,46 (d) $J_{\text{HCCH}} = 4,5 \text{ Hz}$	(5) C- <u>H</u>

El espectro RMN muestra señales igualmente para el hidrocloreuro de trietilamina disuelto.

EJEMPLO 8

25. 6-o-fenilfosfitoamidopenicilanoato de trietilsililo

Se suspende 1 gramo de 6-APA en 15 ml de cloruro de metileno seco, bajo nitrógeno. A esta mezcla, se añaden



1,42 ml de trietilamina seca y 0,72 ml de trimetilclorosilano. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfría a -50°C y se añade gota a gota una solución de 0,57 ml de o-fenilenclorofosfito en 5 ml de cloruro de metileno seco.

5. Una vez completada la adición, se detiene el enfriamiento, se agita la mezcla durante 40 minutos y el disolvente se separa in vacuo. Se añade benceno seco y el cloruro de trietilamonio formado se separa por filtración bajo nitrógeno. El benceno se separa en vacío, para obtener 1,8 gramos (92 %) del producto deseado, como una sustancia amorfa.

10. El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 1720 cm<sup>-1</sup> (-CO-, éster) y 1780 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).

El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 1720 cm<sup>-1</sup> (-CO-, éster) y 1780 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) muestra señales en:

	δ ppm	
15.	0,1 (s)	-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
	1,42 (s)	} (2) C $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
	1,56 (s)	
	4,14 (s)	(3) C-H
	4,5 (m)	(6) C-H
	4,89 (d)	(5) C-H
		$J_{5,6} \approx 4 \text{ Hz}$
20.	6,9 (m)	o-fenileno

El producto de la síntesis anteriormente descrita se utiliza preferiblemente de forma directa en la preparación de penicilina sin ninguna forma de elaboración.

EJEMPLO COMPARATIVO

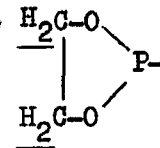
25. (1,3,2-dioxafosfolan)-2-il-(6-etilenfosfitoamido)-penicilinato

Se disuelven 4,07 g (10 mmoles) de sal de trietilamonio de ácido 6-etilenfosfitoamidopenicilánico (preparado según el ejemplo 1) en 25 ml de acetonitrilo seco y se añaden



5. a la misma, a 0°C, 0,9 ml (10 mmoles) de etilenclorofosfito. El cloruro de trietilamonio precipitado (1,2 g, 9 mmoles) se filtra y el filtrado se evapora a un aceite viscoso. El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 3350 cm<sup>-1</sup> (NH), 1775 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama), 1730 cm<sup>-1</sup> (-CO-, éster), y 1010 cm<sup>-1</sup> (POC).

El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) muestra señales en:

10. δ ppm
- 1,53 (s) } (2) C / CH<sub>3</sub>  
 \ CH<sub>3</sub>
  - 1,62 (s)
  - 3,7-4,3 (m) 

  - 4,30 (s) (3) C-H
  - 4,88 (multiplete consistente en 8 picos)
15.  $J_{HCCH} = 4,5 \text{ Hz}$ ,  $J_{PNCH} = 12 \text{ Hz}$ ,  
 $J_{HNCH} = 6,0 \text{ Hz}$  (6) C-H
- 5,45 (d)  $J_{HCCH} = 4,5 \text{ Hz}$  (5) C-H

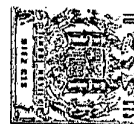
El espectro muestra señales igualmente para el hidrocloreuro de trietilamina disuelto.

20. El compuesto es muy sensible a la hidrólisis y es solamente estable en una atmósfera absolutamente seca.

EJEMPLO 9

6-etilenfosfitoamidopenicilanato de bencilo

25. Se disuelven 5,10 g de 6-aminopenicilanato de bencilo en 45 ml de cloruro de metileno seco, bajo nitrógeno. Con enfriamiento a -40°C, se añaden 2,32 ml de trietilamina y se añade, gota a gota, una solución de 1,47 ml de etilenclorofosfito en 15 ml de cloruro de metileno seco. Una vez terminada



esta adición gota a gota, se elimina el enfriamiento y la mezcla se agita durante otros 45 minutos y se evapora en vacío. El residuo se suspende en benceno seco y se filtra (2,3 gramos de cloruro de trietilamonio). La solución bencénica se evapora para formar una sustancia blanca amorfa (6,5 g, 98 %).

El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1745 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster) y  $1780 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama).

El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra señales en:

	$\int$ ppm	
10.	1,41 (s)	} (2) C $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
	1,59 (s)	
	3,7-4,3 (m)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O} \\   \\ \text{P} \\   \\ \text{CH}_2-\text{O} \\ \underline{2} \end{array}$
	4,40 (s)	(3) C-H
	4,88 (multiplete consistente en 8 picos)	
15.	$J_{5,6} \approx 4,3 \text{ Hz}$ , $J_{\text{PNCH}} \approx 12 \text{ Hz}$	
	$J_{\text{HNCH}} \approx 5,6 \text{ Hz}$	(6) C-H
	5,14 (s)	O- $\underline{\text{CH}_2}$ - $\phi$
	5,45 (d) $J_{5,6} = 4,3 \text{ Hz}$	(5) C-H
	7,31 (s)	$-\phi$

20.

EJEMPLO 10

6-dietilfosfitoamidopenicilanoato de bencilo

Se suspende 1 g de 6-aminopenicilanoato de bencilo en 20 ml de éter seco, bajo nitrógeno, y se añaden 0,47 ml de trietilamina. Se añade gota a gota, con enfriamiento a  $-40^\circ\text{C}$ , una solución de 0,5 ml de clorofosfito de dietilo en 10 ml de éter seco. El enfriamiento se continúa durante 5 minutos, una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 40 minutos y se filtra. La evaporación de la fase éter pro-

25.



porciona una sustancia blanca amorfa (1,3 g, 94 %).

El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 1740-1750 cm<sup>-1</sup> (CO-, éster) y 1775-1785 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).

5. El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) muestra señales en:

δ ppm		
1,38 (t)	J ≈ 7,5 Hz	CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -O-P
1,44 (s)		} (2) C $\begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
1,62 (s)		

10. 4,18 (multiplete consistente en 8 picos)  
 J<sub>H.H</sub> ≈ 7,5 Hz, J<sub>POCH</sub> ≈ 9 Hz<sup>x)</sup> CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-O-P <

4,49 (s) (3) C-H

5,05 (m) (6) C-H

5,21 (s) CO-O-CH<sub>2</sub>-ϕ

15. 5,59 (d) J<sub>5,6</sub> = 4,5 Hz (5) C-H

7,38 (s) CO-O-CH<sub>2</sub>-ϕ

x) P-O-CH < : J<sub>PH</sub> = 6,5-10 Hz

Jackmann and Sternhell. Application of Nucl. Magn. Res. en Org. Chem. 2ª Ed. 1969. p. 352.

20. EJEMPLO 11

6-etilenfosfitoamidopenicilanoato de tricloroetilo

25. Se tratan 2,2 g (5,72 mmoles) de hidrocloreto de 6-aminopenicilanoato de tricloroetilo, suspendido en 100 ml de acetato de etilo, a 0°C, con 75 ml de una solución acuosa al 2 % de bicarbonato sódico enfriada con hielo. La fase orgánica se lava además con 60 ml de agua de hielo conteniendo 2 ml de solución de bicarbonato al 2 % y se seca a continuación sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eva-



5. para en vacío y el residuo se disuelve en 30 ml de cloruro de metileno seco. Después de enfriar a  $-20^{\circ}\text{C}$ , bajo nitrógeno seco, se añade 0,80 ml (5,72 mmoles) de trietilamina seguido por la adición gota a gota de 0,515 ml (5,72 mmoles) de clorofosfito de etileno disuelto en 6 ml de cloruro de metileno seco, en el espacio de 30 minutos. Una vez finalizada la adición, se retira el baño de enfriamiento y la mezcla se agita durante 35 minutos, a temperatura ambiente, para completar la reacción.

10. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se trata con 50 ml de benceno y el cloruro de trietilamonio se elimina por filtración bajo nitrógeno seco. La liofilización del filtrado proporciona el 6-etilénfosfitoamidopenicilánato de tricloro-etilo en rendimiento cuantitativo (2,5 gramos) como una sustancia blanca amorfa.

15. Análisis:

Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{PSCl}_3$ :

N 6,4, S 7,3, Cl 24,3 %

Encontrado: N 6,1, S 7,7, Cl 24,4 %.

20. EL espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1760\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster) y  $1775\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama).

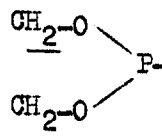
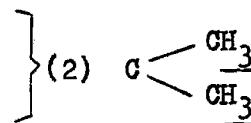
El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra señales características en

25.  $\delta$  ppm  
1,58 (s)

1,72 (s)

3,7-4,5 (m)

4,53 (s)



(3) C-H



4,75-5,15 (m) 3H

Los picos medios en el sistema AB resultante de  $-OCH_2CCl_3$ , ocurren en 4,77 y 4,79 ppm, 6 de los picos del octete (6) C-H eluden el grupo metileno y se encuentran los siguientes valores aproximados para (6) C-H:

$$\delta = 4,95 \text{ ppm}, J_{5,6} = 4,4 \text{ Hz},$$

$$J_{HNCH} \approx 6,2 \text{ Hz y}$$

$$J_{PNCH} = 12 \text{ Hz}$$

5.

5,57 (d)

$J_{5,6} = 4,4 \text{ Hz}$

(5) C-H

EJEMPLO 12

2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7 $\beta$ -(etilenfosfitoamido)-cef-3-em-4-carboxilato

10. A una suspensión de 2,07 g (4 mmoles) de sal de ácido p-toluenosulfónico de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7 $\beta$ -amino-cef-3-em-4-carboxilato, en cloruro de metileno, se añade una solución semisaturada de bicarbonato sódico. Después de sacudir, se separa la fase orgánica y la fase de agua se extrae una vez más con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan hasta sequedad bajo vacío. El residuo se disuelve en 10 ml de acetonitrilo seco y se añaden 0,57 ml (4 mmoles) de trietilamina. La mezcla se enfría a unos  $-30^{\circ}\text{C}$  en un baño de enfriamiento y se añaden con agitación 0,36 ml (4 mmoles) de clorofosfito de etileno. La temperatura se eleva hasta la ambiente en unos cuantos minutos y la agitación se continúa a esta temperatura durante 20 minutos. El cloruro de trietilamonio precipitado se filtra y una muestra del filtrado se somete a espectroscopía RMN. El espectro RMN muestra un multiplete en 3,7 -
- 15.
- 20.
25. 4,4 ppm correspondiente a los cuatro protones etilenfosfitoamido, y un multiplete en 4,4-5,3 ppm correspondiente a los protones  $\beta$ -lactama y los protones metileno en el éster de tri-



cloroetilo.

La evaporación en vacío proporciona un residuo oleoso de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-(etilenfosfitoamido)-cef-3-em-4-carboxilato.

5. El espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) muestra bandas características en 1740 cm<sup>-1</sup> (-CO-, éster) y 1780 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).

El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) muestra los cuatro protones etilenfosfitoamido antes mencionados y los protones β-lactama y metileno en el éster de tricloroetilo y, además, señales en:

10.	δ ppm	
	3,3-3,6	(2) -CH <sub>2</sub> -
	2,2 (s)	(3) -CH <sub>3</sub> -

EJEMPLO 13

6-etilenfosfitoamidopenicilanoato de p-bromofenacilo

15. Se disuelven 1,94 g (4,7 mmoles) de p-bromofenacilo-6-aminopenicilanoato, liberado del hidrocloreto de forma análoga a la indicada en el ejemplo 11, en 20 ml de cloruro de metileno seco. La solución se enfría a -20°C bajo nitrógeno seco y se añade a la misma 0,66 ml (4,7 mmoles) de trietilamina. Durante 30 minutos, se añaden 0,424 ml (4,7 mmoles)

20. de etilenclorofosfito disuelto en 5 ml de cloruro de metileno seco, tras lo cual la temperatura se eleva a temperatura ambiente, con agitación durante 30 minutos más. Después de evaporar in vacuo, el residuo se trata con 30 ml de benceno, se

25. elimina el cloruro de trietilamonio por filtración bajo nitrógeno seco y se recupera el 6-etilenfosfitoamidopenicilanoato de p-bromofenacilo por liofilización del filtrado, en un rendimiento del 98 %, como una sustancia amónica blanca.

Análisis:

30. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PSBr:



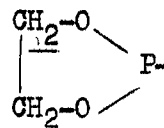
N 5,6, S 6,4, Br 15,9 %  
 Encontrado: N 5,1, S 6,2, Br 15,7 %

El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra fuertes absorciones en  $1755 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster) y  $1775 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama).

5. El espectro RMN muestra señales características en:



10. 3,6-4,5 (m)



4,47 (s)

(3) C-H

4,90 (m)

(6) C-H

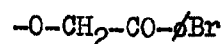
15. A partir del multiplete (8 picos) puede llegarse a la siguiente conclusión:

$$J_{5,6} = 4,4 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{HNCH}} = 5,9 \text{ Hz}$$

$$J_{\text{PNCH}} = 12 \text{ Hz}$$

20. 5,35 (m)

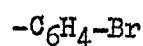


5,50 (d)

$$J_{5,6} = 4,4 \text{ Hz}$$

(5) C-H

7,66 (m)



#### EJEMPLO 14

#### 6-etilenfosfitoamidopenicilinato de pivaloiloximetilo

25. Una solución de 10,4 g de 6-aminopenicilinato de pivaloiloximetilo, p-toluenosulfonato, en 150 ml de cloruro de metileno, se sacude con 375 ml de una solución de bicarbonato al 2 % enfriada con hielo. A continuación, la solución se sacude con 300 ml de hielo-agua, a la cual se han añadido

30. anteriormente 10 ml de bicarbonato al 2 %. La fase orgánica



seca se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  bajo nitrógeno. Se añaden 2 g de trietilamina seguido por la adición gota a gota, lenta, de 2,52 g de etilenclorofosfito disueltos en 20 ml de cloruro de metileno. Una vez completa la adición, la temperatura se eleva hasta la ambiente y se continúa la agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se evapora hasta sequedad in vacuo y se redisuelven en 100 ml de benceno seco. El cloruro de trietilamonio formado se filtra y la solución se reevapora in vacuo para dar 8 g (90 %) de una sustancia amorfa.

10. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1765\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster) y  $1775\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama).

El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra señales en:

$\delta$  ppm

1,18 (s)

15. 1,51 (s)

1,63 (s)

3,6-4,3 (m)

4,39 (s)

20. 4,89 (multiplete consistente en 8 picos)

$J_{5,6} \approx 4,5\text{ Hz}$ ,  $J_{\text{PNCH}} \approx 12\text{ Hz}$

$J_{\text{HNCH}} = 6,0\text{ Hz}$  (6) C-H

5,45 (d)  $J_{5,6} \approx 4,5\text{ Hz}$  (5) C-H

5,79 (m)  $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$

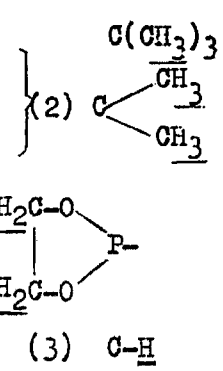
25.

EJEMPLO 15

Acido  $7\beta$ -fenoxiacetamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico

Se suspenden 4,28 g (20 mmoles) de ácido  $7\beta$ -amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml de acetonitrilo seco, se añaden 5,76 ml (40 mmoles) de trietilamina y la mezcla se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$ . A continuación se añaden 1,80 ml (20 mmoles)

30.





- de etilenclorofosfito y la temperatura se eleva por medio de un baño de hielo a 0-5°C. La mezcla se agita sobre el baño de hielo durante 30 minutos. La temperatura se disminuye de nuevo a -40°C y se añaden 2,53 ml (20 mmoles) de trimetilcloroxilano. Durante 30 minutos, la temperatura se eleva hasta la ambiente, en la cual la mezcla se agita durante 20 minutos. La mezcla se enfría entonces a -20°C y se añaden 3,41 g (20 mmoles) de cloruro de fenoxiacetilo. La mezcla se agita a -10°C durante 30 minutos y durante 1 hora a 5°C. La mezcla se reacción se enfría a -10°C y se añaden a la misma 50 ml de acetónitrilo/agua (1:1). La mezcla se agita sobre un baño de hielo durante 30 minutos y se extracta entonces tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavan una vez con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan in vacuo a un polvo amorfo.

15. Rendimiento: 6,8 g (97 %).

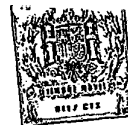
El espectro IR (KBr) muestra bandas características en 1685-1775  $\text{cm}^{-1}$  (amida, ácido y  $\beta$ -lactama-CO-).

20. El espectro RMN (DMSO- $d_6$ ) muestra señales características en:

$\delta$ ppm	
2,08 (s)	(3) $-\text{CH}_3$
3,2-3,9 (2d)	(2) $-\text{CH}_2-$
4,68 (s)	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$
25. 5,12 (d)	(6) $\text{CH}$
5,68 (q)	(7) $\text{CH}$
6,8-7,55 (m)	$\text{H}$ Aromático

EJEMPLO 16

30. Acido  $7\beta$ -(D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metil-  
-cef-3-em-4-carboxilico (Cefalexin).



- Se suspenden 8,56 g (40 mmoles) de ácido 7 $\beta$ -amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 200 ml de cloruro de metileno seco. Se añaden 11,3 ml (80 mmoles) de trietilamina y la mezcla se enfría a 0°C. A continuación, se añaden 5,06 ml (40 mmoles) de trimetilclorosilano, a la vez que se agita. La temperatura se eleva hasta la ambiente en un periodo de 30 minutos y se agita la mezcla durante otros 30 minutos. Después de enfriar a -40°C, se añaden 3,60 ml (40 mmoles) de etilenclorofosfito. Durante un periodo de 15 minutos, la temperatura se eleva a -10°C y la agitación se continúa durante 30 minutos a dicha temperatura. Se toma una muestra para espectroscopia RMN. El metileno de dicha muestra es reemplazado por cloroformo. El espectro RMN de la muestra conteniendo cloroformo, mostró un multiplete en 3,6 - 4,3 ppm correspondiente a los cuatro protones etilenclorofosfitoamido y un multiplete en 4,7-5,3 ppm correspondiente a los protones  $\beta$ -lactama y un singlete en 0,3 ppm correspondiente a los protones trimetilsililéster.
- A la mezcla de reacción se añaden entonces 10,72 g (52 mmoles) de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo.HCl y dicha mezcla se agita durante 5 horas a -10°C. A continuación, se añaden 200 ml de agua y algo de hielo y la mezcla se agita durante 30 minutos a 3-5°C. El pH se ajusta a 7 con una solución al 30 % de hidróxido sódico y la mezcla de reacción se filtra a través de Celite que se lava completamente con agua. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se lava dos veces con 50 ml de cloruro de metileno seco. El volumen de la fase acuosa se reduce a 240 ml bajo vacío y se ajusta el pH a 5,7 con ácido clorhídrico 6N. En un periodo de 2 horas, y con agitación, se añaden 11,53 g (80 mmoles) de  $\beta$ -naftol disueltos en 20 ml de etanol. La agitación se continúa durante 2 horas más



a la vez que se disminuye la temperatura a 5°C. Por último, la mezcla de reacción se deja reposar durante la noche a 5°C. El complejo precipitado de cefalexin-β-naftol se separa por filtración y se lava con agua y acetato de vinilo.

5. El precipitado lavado se suspende en 160 ml de agua y 160 ml de acetato de butilo y se ajusta el pH a 1,5 con una solución 2N de ácido sulfúrico. A continuación, la mezcla se filtra y se lava la fase acuosa dos veces con 80 ml de acetato de butilo. El pH de la fase acuosa se ajusta a 4,5 con trietil-  
10. amina y se reduce bajo vacío el volumen de la mezcla a 90 ml. Se añaden 100 ml de 1,2-dimetoxietano y la mezcla se agita a la vez que se enfría a 5°C, en un periodo de unas 2 horas. La mezcla se deja reposar durante la noche en un refrigerador a 5°C. El precipitado formado se separa por filtración, se lava con agua y se seca en un exicator.  
15.

Rendimiento: 7 g de cefalexin puro que posee un espectro IR (KBr) que muestra bandas características en 1500 - 1610 cm<sup>-1</sup> (-COO<sup>-</sup>), 1690 cm<sup>-1</sup> (-CO-, amida) y 1765 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama) y un espectro RMN (D<sub>2</sub>O-NaHCO<sub>3</sub>) con las siguientes  
20. señales:

δ ppm		
1,90 (s)		(3) -CH <sub>3</sub>
3,03 y 3,40 (2d)	J = 18 Hz	(2) -CH <sub>2</sub> -
4,93 (d)	J = 5 Hz	(6) CH
5,20 (s)		α CH
5,60 (d)	J = 5 Hz	(7) CH
7,44 (s)		Aromatic H

que corresponde exactamente a una muestra auténtica de cefalexin.



EJEMPLO 17

Acido 7  $\beta$ -(D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metil-cef-3-em-4-carboxílico (Cefalexin)

5. Se suspenden 4,28 g (20 mmoles) de ácido 7 $\beta$ -amino-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 50 ml de acetonitrilo seco, se añaden 5,76 ml (40 mmoles) de trietilamina y la mezcla se enfría a -40°C. A continuación, se añaden 1,80 ml (20 mmoles) de etilenclorofosfito y la temperatura se eleva por medio de un baño de hielo a 0 - 5°C. La mezcla se agita sobre un baño de hielo durante 30 minutos. La temperatura se rebaja de nuevo a -40°C y se añaden 2,53 ml (20 mmoles) de trimetilclorosilano. Durante 30 minutos, la temperatura se eleva a la ambiente, en la cual la mezcla se agita durante 20 minutos. El cloruro de trietilamonio precipitado se filtra (4,65 g) y a partir del filtrado se toma una muestra para su espectroscopia

10. RMN. El espectro muestra un multiplete en 3,6-4,3 ppm correspondiente a los cuatro protones etilenclorofosfitoamido y un multiplete en 4,7-5,3 correspondiente a los protones  $\beta$ -lactama y los protones trimetilsililéster en 0,3 ppm. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añaden con agitación 4,33 g

15. (21 mmoles) de hidrocioruro de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo. Durante 30 minutos, la temperatura se eleva a la ambiente, a la cual se agita la mezcla durante 2 horas. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden 40 ml de hielo-agua. La mezcla se agita sobre el baño de hielo durante 30 minutos. Se ajusta entonces el pH a 4,5 con trietilamina y se continúa la agitación durante la noche y por último a una temperatura de 0°C

20. aproximadamente. El cefaloxin precipitado se filtra y se lava con una pequeña cantidad de acetonitrilo acuoso al 50 %.

Rendimiento: 6,3 g (90 %), que después de purificación



de forma conocida per se proporciona el cefaloxin puro con espectros IR y RMN idénticos a los descritos en el ejemplo 16.

EJEMPLO 18

2',2',2'-tricloroetil-7  $\beta$ -(D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

5. En la forma descrita en el ejemplo 12, se prepara una solución de 4 mmoles de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7  $\beta$ -(etilenfosfitoamido)-cef-3-em-4-carboxilato en 7 ml de deuteroformo, sin eliminar el cloruro de trietilamonio formado. Un espectro RMN  $^{31}\text{P}$  muestra una banda en -133,4 ppm
10. ( $\text{H}_3\text{PO}_3$  al 85 % como standard externo) para etilenfosfitoamido. Se añaden ahora 0,828 g (4 mmoles) de hidrocioruro de cloruro de D(-)- $\alpha$ -fenilglicilo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Un nuevo espectro RMN  $^{31}\text{P}$  de la solución
15. turbia, muestra una banda en 167,6 ppm, que corresponde exactamente con el etilenclorofosfito auténtico desapareciendo completamente la banda del etilenfosfitoamido.
- La electrofóresis de alta tensión a un pH de 2, muestra la formación de un nuevo plet.
20. La mezcla se elabora por la adición de agua y se extrae tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto obtenido es 2',2',2'-tricloroetil-7-(D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato como
25. una sal.
- Rendimiento: 1,6 g.
- El espectro IR (KBr) de la sustancia en forma de la amina libre, muestra bandas características en  $1680\text{ cm}^{-1}$  (amida, -CO),  $1740-1780\text{ cm}^{-1}$  (éster y  $\beta$ -lactama-CO-).
30. El espectro RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ ) del producto en forma de



la amina libre muestra señales características en:

- |    |              |                                                                                                      |
|----|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | $\delta$ ppm |                                                                                                      |
|    | 2,1 (s)      | (3) $-\underline{\text{CH}}_3$                                                                       |
|    | 3,52 (s)     | (2) $-\underline{\text{CH}}_2-$                                                                      |
| 5. | 4,9-5,4 (m)  | éster $-\underline{\text{CH}}_2-$ , (6) $-\underline{\text{CH}}$ , $\alpha$ $-\underline{\text{CH}}$ |
|    | 5,5-6,0 (m)  | (7) $-\underline{\text{CH}}$                                                                         |
|    | 7,2-7,8 (m)  | Aromático $\underline{\text{H}}$                                                                     |

10. A partir de la fase acuosa se obtienen otros 0,3 g de 2',2',2'-tricloroetil-7-(D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

EJEMPLO 19

2',2',2'-tricloroetil-7  $\beta$ -(D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido)-3-metil-3-cefem-4-carboxilato.

15. A partir de 2,07 g (4 mmoles) de la sal de ácido p-toluenosulfónico de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7  $\beta$ -aminocef-3-em-4-carboxilato, se libera la amina con bicarbonato sódico, como se ha descrito en el ejemplo 12. El residuo se disuelve en 15 ml de cloroformo y se añaden 0,86 ml (6 mmoles) de trietilamina. La mezcla se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se añaden a la

20. misma 0,175 ml (2 mmoles) de tricloruro de fósforo. Durante 5 minutos, la temperatura se eleva a  $0^{\circ}\text{C}$  y la mezcla se agita durante 30 minutos, tras lo cual se añaden 0,828 g (4 mmoles) de hidrocioruro de cloruro de D(-)-fenilglicilo. La temperatura se eleva hasta la ambiente y la mezcla se agita durante 1

25. hora. La mezcla de reacción se evapora in vacuo hasta sequedad, se añaden 15 ml de hielo-agua y 15 ml de cloruro de metileno y se agita sobre un baño de hielo durante 30 minutos. A continuación, se añade una solución de bicarbonato sódico, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extracta dos veces con

30. cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan



sobre sulfato sódico y se evaporan in vacuo a un polvo amorfo. Rendimiento: 1,7 g (89 %).

Los espectros IR y RMN muestran las mismas bandas características que en el ejemplo 18.

5.

EJEMPLO 20

Ampicilina

Método A

- Se añaden en porciones, en un periodo de 1 minuto, 4,33 g (21 mmoles) de hidrocloreto de cloruro de D(-)-fenilglicilo a una solución en cloruro de metileno de 20 mmoles de trimetilsilil-6-(etilenfosfitoamido)penicilanato preparado como se describe en el ejemplo 7 y sin separar el cloruro de trietilamonio, a una temperatura de 0°C. El progreso de la reacción se sigue por valoración con penicilinasasa la cual, después de un periodo de 2 horas a 0°C, demuestra la obtención de un rendimiento superior al 70 %. En este momento, la mezcla de reacción se vierte en 100 ml de hielo-agua y después de agitar durante 15 minutos, se filtra la mezcla de reacción. La fase acuosa se cubre con 20 ml de acetato de etilo y el pH de la fase acuosa se ajusta a 2 con una solución de hidróxido sódico. A continuación, la ampicilina formada se precipita como una sal escasamente soluble con ácido  $\beta$ -naftalenosulfónico mientras se mantiene el pH en 2. La mezcla de reacción se deja reposar durante 12 horas a 4°C y se filtra ulteriormente, tras lo cual el residuo se lava con HCl 0,01 N y acetato de etilo. Después de secar en vacío, se obtienen 7,2 g de la sal de ampicilina del ácido  $\beta$ -naftalenosulfónico, blanco, que corresponde a 64,5 % de la cantidad teórica. Un electrofograma de alta tensión muestra una mancha con movilidad idéntica a la de ampicilina auténtica. El espectro IR era idéntico
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



al de la sal de ácido  $\beta$ -naftalenosulfónico de la ampicilina auténtica.

Método B

5. Se preparan 5 mmoles de la sal de trialquilamonio de ácido 6-(1,3,2-tioxafosfolan-2-il-amino)penicilánico disueltos en 10 ml de deuteriocloroformo, de forma análoga a la descrita en el ejemplo 4, con la excepción de que se utiliza deuteriocloroformo en lugar de acetonitrilo. Se añaden gota a gota, bajo nitrógeno, 0,67 ml (5 mmoles) de trimetilclorosilano. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se toman 0,5 ml para la espectroscopía RMN. (La muestra se reintroduce en la mezcla de reacción una vez terminado el análisis). El espectro RMN muestra las siguientes señales características relativas al trimetilsililéster:

15.	$\delta$ ppm			
	1,10 (t)	$J \approx 7,5$ Hz	$N(CH_2CH_3)_3, HCl$	
	aproximadamente 1,25 (s)	parcialmente oculta por la señal antes mencionada	$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{C} \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} (2)$	
	1,33 (s)			
20.	2,0-2,7 (m)	parcialmente oculta por la siguiente señal	$P-S-CH_2-$	
	2,87 (m 2 x q)	$J_{CHCH} = 7,5$ Hz		
		$J_{CHN+H} = 5,2$ Hz	$N(CH_2CH_3)_3, HCl$	
25.	3,4-4,2 (m)		$P-O-CH_2-$	
	4,0 (s)		(3) $C-H$	
	4,55-5,0 (multiplete consistente en 8 picos)			
		$J_{HCCH} \approx 4,2$ Hz	$J_{HCNH} = 7,0$ Hz	
		$J_{PNCH} \approx 14$ Hz	(6) $C-H$	
30.	5,16 (d)	$J = 4,2$ Hz	(5) $C-H$	
	11,1 (banda ancha)		$N(CH_2CH_3)_3, HCl$	



A la mezcla de reacción anteriormente mencionada, se añaden, a 0°C, 5 mmoles de hidrocioruro de cloruro de D(-)-fenilglicilo.

5. La valuación con penicilinasas de la mezcla de reacción, después de un tiempo de reacción de 50 minutos a 0°C, demuestra la obtención de un rendimiento del 65 %.

La identidad del producto fué demostrada por electrofóresis de alta tensión de una muestra hidrolizada de la mezcla de reacción.

10. El producto de reacción puede ser recuperado por métodos ya conocidos en la técnica.

#### EJEMPLO 21

##### p-hidroxiampicilina.

15. Se disuelven 2,16 g (10 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico en 8 ml de cloroformo libre de alcohol, seco, por la adición de 2,8 ml (40 mmoles) de trietilamina, se añaden gota a gota 1,36 ml (10 mmoles) de trimetilclorosilano y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A -50°C, se añaden gota a gota 0,9 ml (10 mmoles) de etilenclorofosfito disueltos en 2 ml de cloroformo seco libre de alcohol. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 0°C.

20. Mientras se agita y a una temperatura de 0°C, la mezcla de reacción se añade a una lechada que contiene hidrocioruro de cloruro de D(-)-p-hidroxifenilglicilo en 5 ml de cloroformo. El cloruro de ácido se prepara a partir de 1,67 g (10 mmoles) de D(-)-p-hidroxifenilglicina por cloración con pentacloruro de fósforo en cloruro de acetilo y con dimetilformamida como catalizador.

25. Después de un periodo de reacción de 7 minutos, la

30.



valoración con penicilinasa de la mezcla de reacción, demuestra que se ha obtenido una conversión correspondiente a 21 % de penicilina. Después de un periodo de 35 minutos, el rendimiento obtenido es del 42 %. Si se añade el compuesto fosfito-amido a una porción del cloruro de ácido preparado a partir de 20 mmoles del ácido, el rendimiento se incrementa a un 70%.

5.

La espectroscopía RMN  $p^{32}$  de la mezcla de reacción demuestra que el etilenclorofosfito se forma por reacción entre el compuesto fosfitoamido y el cloruro de D(-)-p-hidroxifenilglicilo. La p-hidroxipenicilina puede recuperarse de la mezcla de reacción por métodos conocidos, para obtener un producto cristalino blanco que tiene las siguientes propiedades espectroscópicas:

10.

El espectro IR (KBr) muestra bandas características en  $1510\text{ cm}^{-1}$  (amida II),  $1600\text{ cm}^{-1}$  (COO-),  $1680\text{ cm}^{-1}$  (amida I) y  $1770\text{ cm}^{-1}$  (-CO-,  $\beta$ -lactama).

15.

El espectro RMN (DMSO- $d_6$ - $D_2O$ ) muestra señales características en:

	$\delta$ ppm		
20.	1,4 (s)		} (2) C $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$
	1,5 (s)		
	4,2 (s)		(3) C-H
	5,0 (s)		$\phi$ -CH-
	5,4 (d)	$J \approx 4,5\text{ Hz}$	(6) C-H
25.	5,5 (d)	$J \approx 4,5\text{ Hz}$	(5) C-H
	6,8	$J = 9\text{ Hz}$	} $\phi$ -
	7,3	$J = 9\text{ Hz}$	

EJEMPLO 22

p-hidroxiampicilina

30.

Método A



Se suspenden 0,97 g (5 mmoles) de anhídrido de D(-)-p-hidroxi-N-carboxifenilglicilo en 5 ml de cloruro de metileno seco y se añade gota a gota una solución de 0,41 ml de piridina (5 mmoles) y 0,45 ml de etilenclorofosfito en 5 ml de cloruro de metileno seco. La solución clara formada se añade lentamente a una solución de 5 mmoles de trimetilsilil-6-etilenfosfitoamidopenicilinato (preparado como se describe en el ejemplo 7) en 15 ml de cloruro de metileno seco y la reacción se sigue valorimetricamente:

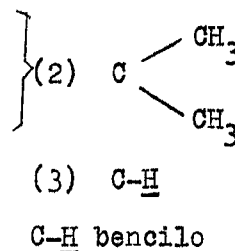
10.	<u>Tiempo</u>	<u>Rendimiento</u>
	0,5 h	25 %
	1,5 h	40 %
	16 h	56 %

La solución se diluye a 100 ml con cloruro de metileno seco y se añaden 0,04 ml de agua y 0,09 g de ácido tolueno sulfónico. Esto hace que la penicilina formada se precipite como un polvo blanco que se separa por filtración. El rendimiento es de 1,83 g. Después de disolver en metanol y reprecipitar con éter, la sustancia muestra solo una mancha en la electroforesis sobre papel con alta tensión, a pH 7, que es idéntica a la mostrada por la p-hidroxiampicilina auténtica.

En un espectro IR (KBr) la sustancia muestra bandas características en  $1770\text{ cm}^{-1}$ ,  $1680\text{ cm}^{-1}$ ,  $1600\text{ cm}^{-1}$  y  $1510\text{ cm}^{-1}$ .

El espectro RMN (DMSO-D<sub>2</sub>O, Ext. std. TMS) muestra señales características en:

25.	$\delta$ ppm
	1,4 (s)
	1,5 (s)
	4,2 (s)
30.	5,0 (s)





5,4 (d)	$J_{HCCH} = 4,5 \text{ Hz}$	} (5,6) C =
5,5 (d)	$J_{HCCH} = 4,5 \text{ Hz}$	
6,8 (d)	$J_{HCCH} = 9 \text{ Hz}$	} Aromático C-H
7,3 (d)	$J_{HCCH} = 9 \text{ Hz}$	

5  
10  
15  
20  
25  
30

Para obtener un material cristalino, el producto puede procesarse de acuerdo a los métodos conocidos generalmente. Así, el producto puede disolverse en agua a un bajo pH, para obtener una solución que se filtra y concentra a un pequeño volumen. Finalmente, el producto se precipita en el punto isoeléctrico.

#### Método B

Se suspenden 12,55 g de D(-)-p-hidroxi-fenilglicina en 150 ml de cloruro de metileno seco y se añaden 30 ml de trimetilclorosilano. La mezcla se calienta a una temperatura a la cual se inicia el reflujo y se añaden gota a gota 31,5 ml de trietilamina. Una vez completa la adición, se añaden 150 ml de benceno seco y la mezcla se refluje durante 1 hora y se enfría a temperatura ambiente. El hidrocloreto de trietilamina precipitado (32 g) se separa por filtración. El filtrado se añade lentamente a una solución en reflujo de 15 g de fosgeno en 150 ml de cloruro de metileno y 150 ml de benceno y la mezcla se refluje durante la noche. La solución clara ligeramente amarilla se concentra en vacío a unos 100 ml, con lo cual se separa el anhídrido de D(-)-p-trimetilsililoxi-N-carboxifenilglicilo como diminutas agujas que funden con destrucción a 240 - 255°C. El rendimiento del compuesto puro es de 13,3 g y puede obtenerse otra cosecha de cristales a partir del filtrado, tras la adición de hexano.

Análisis:

Calculado para  $C_{12}H_{15}NO_4Si$ :



C: 54,32, H: 5,71, N: 5,28 %

Encontrado: C: 54,29, H: 5,71, N: 5,30 %

5 El espectro IR (KBr) muestra bandas de absorción características en  $1780\text{ cm}^{-1}$ ,  $1850\text{ cm}^{-1}$  y  $1870\text{ cm}^{-1}$  (anhidrido),  $840\text{ cm}^{-1}$  (trimetilsililo).

El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$  Ext.std.TMS) muestra señales características en:

$\delta$ ppm		
	0,25 (s)	Trimetilsililo
10	5,25 (s)	C-H bencilo
	6,4 (d)	} Aromático C-H $J_{\text{HCCH}} = \text{Hz}$
	7,2 (d)	
	6,5-7,3 banda amplia	N-H

15 Se disuelven 1,23 g de este compuesto (5 mmoles) y 0,56 g de hidrocloreuro de piridina en 12,5 ml de cloruro de metileno seco y se calienta a reflujo. Durante 45 minutos, se añade una solución de 5 mmoles de 6-etilenfosfitoamidopenicilano de trimetilsililo en 12,5 ml de cloruro de metileno seco. La valoración enzimática 10 minutos después de completarse la adición, muestra un rendimiento en penicilina del 39 %, mientras que la valoración después de 1 y 2 horas muestra un rendimiento del 50 %.

25 La espectroscopía IR y la cromatografía de capa delgada (gel de sílice, acetona:benceno-relación 1:1) demuestra la presencia de anhídrido sin reaccionar, y la adición de otros 5 mmoles de 6-fosfitoamidopenicilano de trimetilsililo eleva el rendimiento valorimétrico al 73 %. Durante la reacción no se observa ningún desprendimiento de gas o precipitación de material polimérico.

30 La identificación de la penicilina formada en la



reacción se efectúa por comparación con p-hidroxiampicilina auténtica en electrofóresis de alta tensión a pH 7.

La precipitación de la penicilina en bruto y su ulterior purificación, pueden realizarse como en el método A.

5

EJEMPLO 23

6-fenoxiacetamidopenicilinato de pivaloiloximetilo

10

Se disuelven 3,3 g de 6-aminopenicilinato de pivaloiloximetilo en 15 ml de tolueno seco. Se añaden 1,4 ml de trietilamina y se enfría a 1 - 40°C. Bajo nitrógeno seco y con agitación, se añade una solución de 0,9 ml de etilenclorofosfito en 5 ml de tolueno seco, igualmente enfriada a unos -40°C. A continuación, después de la adición, se continúa la agitación durante unos 30 minutos, con lo cual la temperatura sube hasta la ambiente. El cloruro de trietilamonio formado se filtra y se añade una solución del éster de trimetilsililo de ácido fenoxiacético preparado del siguiente modo. Se disuelven 1,5 g de ácido fenoxiacético en 20 ml de tolueno seco por la adición de 1,4 ml de trietilamina. Se añaden 1,3 ml de trimetilclorosilano y, después de enfriar a temperatura ambiente, el cloruro de trietilamonio obtenido se separa por filtración.

15

20

25

30

Las soluciones toluénicas combinadas se refluyen durante 20 horas, se enfrían a temperatura ambiente y se lavan dos veces con una solución fría al 2 % de bicarbonato sódico y dos veces con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se agita con éter de petróleo, tras lo cual la sustancia formada se filtra. De este modo, se obtienen 2,3 g de una sustancia que tiene un espectro IR (CHCl<sub>3</sub>) que muestra bandas características en 1505 cm<sup>-1</sup> (amida II), 1685 cm<sup>-1</sup> (amida I), 1750 cm<sup>-1</sup> (-CO-, éster) y



1785  $\text{cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama) y un espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) demuestra señales en:

	$\delta$ ppm	
5.	1,20 (s)	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
	1,52 (s)	} (2) $\text{C} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$
	1,60 (s)	
	4,47 (s)	(3) $\text{C}-\underline{\text{H}}$
	4,54 (s)	$\phi-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-\text{NH}$
10.	5,4-6,0 (m)	} (5) $\text{C}-\underline{\text{H}}$ (6) $\text{C}-\underline{\text{H}}$ $-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-$
	6,8-7,5 (m)	

EJEMPLO 24

15. 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7 $\beta$ -(N-(terc.-butoxicarbonil)-D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido)-cef-3-em-4-carboxilato

Se añaden 4 mmoles de éster de trimetilsililo de N-(terc.-butoxicarbonil)-D(-)- $\alpha$ -fenil-glicina, preparado a partir de 1,01 g (4 mmoles) de N-(terc.-butoxicarbonil)-D(-)- $\alpha$ -fenilglicina, 15 ml de cloroformo, 0,57 ml (4 mmoles) de trietilamina y 0,51 ml (4 mmoles) de trimetilclorosilano, con agitación durante 30 minutos, a una solución de 4 mmoles de 20. 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7 $\beta$ -(etilenfosfitoamido)-cef-3-em-4-carboxilato en 15 ml de cloroformo puro, preparado como se describe en el ejemplo 12, a excepción de la filtración para separar el cloruro de trietilamonio. Se añaden 40 ml de 25. tolueno, se evapora el cloroformo y la mezcla de reflujo (110°C) durante 18 horas. Entonces, la mezcla se evapora en vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se lava dos veces con ácido clorhídrico diluido y 30. dos veces con una solución de bicarbonato sódico. La solución



se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta formar un polvo amorfo. Rendimiento: 2 g (86 %) de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-(N-(terc.-butoxicarbonil)-D(-)-α-fenilglicilamido)-cef-3-em-4-carboxilato.

5. El espectro IR (KBr) muestra bandas características en 1680-1740 cm<sup>-1</sup> (amplia, -CO-, éster y amida) y 1782 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).

El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) muestra señales características en:

10.	δ ppm		
	1,40 (s)		-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
	2,17 (s)		(3) -CH <sub>3</sub>
	2,9-3,65 (2d)	J = 18 Hz	(2) -CH <sub>2</sub> -
	4,6-5,1 (m)		-O-CH <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub> y
15.			(6) C-H
	5,25 (d)		α-C-H
	5,8 (m)		{ (7) C-H y N-H amida
	7,0 (d)		
20.	7,38 (s)		δ-

EJEMPLO 25

Fenoximetilpenicilina

Método A

25. A una solución de 10 mmoles de trimetilsilil-(6-etilenfosfitoamido)-penicilanato (preparado como se describe en el ejemplo 7 a partir de 2,16 g de 6-APA) en cloruro de metileno seco, se añaden 1,51 g (10 mmoles) de ácido fenoxiacético y la mezcla se agita a temperatura ambiente burbujeando aire seco a través de la misma. Después de un periodo de reacción de 6 horas a temperatura ambiente, la mezcla de



- reacción muestra un rendimiento en penicilina del 82 %, por valoración enzimática. La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añaden 5 ml de piridina seguido por 25 ml de dimetilsulfóxido, tras lo cual la mezcla de reacción se vierte en
5. 500 ml de solución al 10 % de cloruro sódico enfriada con hielo, y se agita durante 30 minutos. Entonces, se añaden 150 ml de acetato de etilo y el pH se ajusta a 2. Después de 30 minutos, se separan las fases y se extrae la fase de agua tres veces con acetato de etilo. Se añaden 25 ml de agua
10. a las fases orgánicas combinadas y se ajusta el pH a 7 con hidróxido potásico. La fase acuosa se separa, se añaden 150 ml de n-butanol y el agua se separa por destilación azeotrópica en vacío. El producto en bruto cristalino así precipitado, se filtra. Rendimiento: 3,16 g (81 %) de una pureza del 76 %,
15. determinado por valoración con penicilinasas. El producto cristalino blanco muestra una absorción característica en el espectro IR correspondiente a la de la sal potásica de fenoximetilpenicilina y el espectro RMN muestra también señales que son características de dicho compuesto.
20. Puede obtenerse un rendimiento del 10 % más a partir de las fases orgánicas y la posterior purificación del producto en bruto puede efectuarse por métodos bien conocidos.

#### Método B

- Se añaden 0,65 g de ácido fenoxiacético a una mezcla
25. de reacción resultante de una síntesis como se describe en el ejemplo 8 (1,8 g de 6-o-fenileno-fosfitoamidopenicilinato de trimetilsililo) mientras se agita a 0°C. Después de 30 minutos, se retira la refrigeración y la mezcla se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La valoración con penicilinasas de
30. la mezcla de reacción muestra un rendimiento del 60 % de feno-



ximetilpenicilina que se aísla como la sal potásica después de la hidrólisis con dietilamina y solución al 25 % de cloruro de magnesio.

EJEMPLO 26

5. 6-fenoxiacetamidopenicilanoato de pivaloiloximetilo

Se disuelven 1,08 g de 6-aminopenicilanoato del pivaloiloximetilo en 20 ml de acetato de etilo seco, bajo nitrógeno, y se añaden 0,46 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$  y se añade gota a gota una solución de 0,29 ml de etilenclorofosfito en 3 ml de acetato de etilo. Después de esta adición, se retira la refrigeración y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden 498 mg de ácido fenoxiacético y se continúa la agitación durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se elabora sacudiendo dos veces con ácido clorhídrico 1N enfriado con hielo, dos veces con bicarbonato frío y una vez con hielo-agua. El secado sobre sulfato sódico y la evaporación, proporciona 1,05 g (70 % de un residuo amorfo).

20. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1505\text{ cm}^{-1}$  (amida II),  $1685\text{ cm}^{-1}$  (amida I),  $1750\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster), y  $1785\text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama).

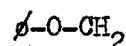
El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra señales en:

	$\delta$ ppm	
	1,20 (s)	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$
25.	1,52 (s)	$\left. \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \right\} (2) \text{ C}$
	1,60 (s)	
	4,47 (s)	(3) $\text{C}-\underline{\text{H}}$
	4,54 (s)	$\phi-\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-\text{NH}$
30.	5,4-6,0 (m)	$\left. \begin{array}{l} (5) \text{ C}-\underline{\text{H}} \\ (6) \text{ C}-\underline{\text{H}} \\ -\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}- \end{array} \right\}$

$J_{5,6} \approx 4,0\text{ Hz}$



6,8 - 7,5 (m)



EJEMPLO 27

2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-(fenoxiacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato

5. Se añaden 0,61 g (4 mmoles) de ácido fenoxiacético a una solución de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-(etilenfosfitoamido)-cef-3-em-4-carboxilato en acetonitrilo, preparado como se describe en el ejemplo 12, excepto la filtración para separar el precipitado de cloruro de trietilamonio. La
10. mezcla se agita durante 18 horas a temperatura ambiente, La mezcla de reacción se vierte entonces en hielo-agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con ácido sulfúrico 2N y tres veces con una solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío para formar un polvo amorfo. Rendimiento: 1,61 g (84 %) de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-(fenoxiacetamido)-cef-3-em-4-carboxilato.

20. El espectro IR (KBr) muestra bandas características en 1735 cm<sup>-1</sup> (-CO-, éster) y 1780 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).

El espectro RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) muestra señales características en:

	δ ppm	
	2,12 (s)	(3) -CH <sub>3</sub>
25.	3,55 (s)	(2) -CH <sub>2</sub> -
	4,60 (s)	-O-CH <sub>2</sub> -CO-
	5,0 y 5,05 (2 d)	-O-CH <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>
	5,15 (d)            J = 5 Hz	(6) ≡C-H
	5,68 (q)            J = 5 y 8 Hz	(7) ≡C-H
30.	6,7 -7,5 (m)	-O- <u>φ</u>



EJEMPLO 28

6-fenoxiacetamidopenicilano de bencilo

Se disuelven 0,479 g (1 mmol) de 6-aminopenicilano de bencilo, como el p-toluenosulfonato, en 2 ml de piridina seca, a 0°C, y se añade gota a gota, en 10 minutos, una solución de 0,0438 ml (0,5 mmoles) de PCl<sub>3</sub> en 1 ml de piridina seca. La temperatura se deja entonces elevar hasta la ambiente y la mezcla se agita durante 30 minutos más a esta temperatura. A la solución de 6-N-(3-benciloxicarbonilpenicilano-6-il)-fosfazo/-amino-penicilano de bencilo, así formada, se añaden 0,152 g (1 mmol) de ácido fenoxiacético y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte en 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de bicarbonato sódico acuoso al 5 % enfriado con hielo, y la fase de acetato de etilo se extrae con ácido sulfúrico 0,5N enfriado con hielo y agua. A continuación, la fase de acetato de etilo se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora para producir 0,38 g (86 %) de una sustancia blanca. Mediante los análisis de IR, RMN y TLC, el producto demuestra ser el 6-fenoxiacetamidopenicilano de bencilo.

EJEMPLO 29

6-N-(carbобензохи)-D(-)-α-аминофенилacetamidopenicilano de бencilo

Se añaden 4,76 g de N-carbобензохи-D(-)-фенилглици-  
на en cloruro de metileno seco, a temperatura ambiente, al  
producto (6,5 g de 6-etilenoфосфитоamidopenicilano de ben-  
cilo) de la reacción descrita en el ejemplo 9, bajo nitrógeno.  
La mezcla se agita durante 4 horas, se evapora hasta sequedad,  
se disuelve en 50 ml de acetato de etilo y se sacude con hielo-  
-agua (dos veces), con bicarbonato (dos veces) y por último



con hielo-agua (dos veces). La solución se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío para dar 1,44 g (75 %) de una sustancia amorfa.

5. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1500 \text{ cm}^{-1}$  (amida II),  $1690 \text{ cm}^{-1}$  (amida I),  $1725 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster), y  $1785 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama).

El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra señales en:

	$\delta$ ppm	
	1,30 (s)	
10.	1,45 (s)	} (2) C $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$
	4,40 (s)	(3) C-H
	5,05 (s)	NH-CO-O-CH <sub>2</sub> - $\phi$
	5,15 (s)	(3) C-CO-O-CH <sub>2</sub> - $\phi$
15.	5,4	{ (5) C-H, (6) C-H
	7,3 2(s)	2 x $\phi$

EJEMPLO 30

20. 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7 $\beta$ -N-(terc-butoxicarbonil)-D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido/cef-3-em-4-carboxilato

25. Se añaden 1,01 g (4 mmoles) de N-(terc-butoxicarbonil)-D(-)- $\alpha$ -fenilglicina a una solución de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7 $\beta$ -(etilenfosfitoamido)-cef-3-em-4-carboxilato en acetonitrilo, preparado como se describe en el ejemplo 12, a excepción de la filtración para separar el cloruro de trietilamonio precipitado. La mezcla se agita durante 22 horas. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y se extracta tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan tres veces con ácido sulfúrico 2N y tres veces con una solución saturada de bicarbonato só-

30.



dico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacio para formar un polvo amorfo.

Rendimiento: 1,65 g (71 %) de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-N-(terc-butoxicarbonil)-D(-)-α-fenilglicilamido-cef-3-em-4-carboxilato.

5.

El espectro IR (KBr) muestra bandas características en 1680-1740 cm<sup>-1</sup> (amplio, -CO-, éster y amida) y 1782 cm<sup>-1</sup> (-CO-, β-lactama).

10.

El espectro RMN (CDCl<sub>3</sub>) muestra señales características en:

δ ppm

1,40 (s)

-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

2,17 (s)

(3) -CH<sub>3</sub>

2,9-3,65 (2d)

J = 18 Hz

(2) -CH<sub>2</sub>-

15.

4,6-5,1 (m)

-O-CH<sub>2</sub>-CCl<sub>3</sub> y

(6) C-H

5,25 (d)

ϕ-C-H

5,8 (m)

(7) C-H y amida N-H

20.

7,0 (d)

amida N-H

7,38 (s)

ϕ-

EJEMPLO 31

2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-N-(terc.-butoxicarbonil)-D(-)-α-fenilglicilamido-cef-3-em-4-carboxilato

25.

Se suspenden 2,07 g (4 mmoles) de p-toluenosulfonato de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7β-amino-cef-3-em-4-carboxilato en cloruro de metileno y se añade una solución semisaturada de bicarbonato sódico. Después de la extracción, se separa la capa orgánica y se extracta una vez más la fase

30.



- acuosa con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan en vacío hasta sequedad. El residuo de la evaporación se disuelve en 15 ml de cloroformo puro y se añaden 0,86 ml (6 mmoles) de trietilamina. La mezcla se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se añaden 0,175 ml (2 mmoles) de tricloruro de fósforo, y la mezcla se agita a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. A continuación se añaden 1,01 g (4 mmoles) de N-(terc.-butoxicarbonil)-D(-)- $\alpha$ -fenilglicina y la mezcla se agita a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Entonces, la temperatura se eleva lentamente hasta la ambiente y se continúa la agitación durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y se separa la fase orgánica. Se añade ácido sulfúrico diluido a la fase acuosa la cual se extracta una vez con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con ácido sulfúrico diluido y dos veces con una solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío para formar un polvo amorfo.

- Rendimiento: 1,85 g (80 %) de 2',2',2'-tricloroetil-3-metil-7<sup>( $\beta$ )</sup>- $\Delta$ N-(terc.-butoxicarbonil)-D(-)- $\alpha$ -fenilglicilamido]-cef-3-em-4-carboxilato. Los espectros IR y RMN son idénticos a los descritos en el ejemplo 30.

#### EJEMPLO 32

6-D(-)- $\alpha$ -azidofenilacetamidopenicilاناتo de pivaloiloximetilo

#### Método A

25. Se disuelven 1,08 g de 6-aminopenicilاناتo de pivaloiloximetilo en 20 ml de cloruro de metileno seco, bajo nitrógeno, y se añaden 0,46 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$  y se añade gota a gota una solución de 0,29 ml de etilenclorofosfito en 3 ml de cloruro de metileno seco. Una vez completa la adición, se retira la refrigeración
- 30.



y la mezcla se agita durante 30 minutos. A continuación se añaden 0,54 g de ácido D(-)- $\alpha$ -azidofenilacético y se continúa la agitación durante 18 horas a 0°C. La mezcla se elabora sacudiéndola con 30 ml de hielo-agua (dos veces), 30 ml de bicarbonato frío al 1 % (dos veces) y 30 ml de hielo-agua (dos veces). Después de secar sobre sulfato de magnesio y evaporar, se obtienen 1,11 g (76 %) de 6-D(-)- $\alpha$ -azidofenilacetamidopenicilanoato de pivaloiloximetilo.

El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $1505 \text{ cm}^{-1}$  (amida II),  $1685 \text{ cm}^{-1}$  (amida I),  $1755 \text{ cm}^{-1}$  (-CO-, éster),  $1785 \text{ cm}^{-1}$  (-CO-,  $\beta$ -lactama),  $2110 \text{ cm}^{-1}$  (azida), y  $3380 \text{ cm}^{-1}$  (amida-NH).

El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra señales en:

	$\delta$ ppm	
15.	1,2 (s)	$\left. \begin{array}{l} \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ (2) \text{ C} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \end{array} \right\}$
	1,52 (s)	
	1,65 (s)	
	4,45 (s)	
20.	5,10 (s)	$\phi\text{-CH} \begin{array}{l} \text{CO-} \\ \text{N}_3 \end{array}$
	5,5-6,0 (m)	$\left\{ \begin{array}{l} (5) \text{ C-H,} \\ (6) \text{ C-H} \\ \text{-O-CH}_2\text{-O-} \end{array} \right.$
	7,37 (s)	$\phi\text{-}$

25. Método B

Se sigue el procedimiento descrito en el método A, a excepción de que se utiliza 0,41 ml de dietilclorofosfito en lugar de 0,29 ml de etilclorofosfito. Rendimiento: 1,02 g (70 %) de 6-D(-)- $\alpha$ -azidofenilacetamidopenicilanoato de pivaloiloximetilo.

30.



Los espectros IR y RMN muestran las mismas señales características que los productos preparados según el método A.

Método C

5. Se añaden 5 ml de una solución 0,5 molar de  $\text{PCl}_3$  en piridina seca a una solución de 2,52 g (5 mmoles) de p-toluenosulfonato de 6-aminopenicilano de pivaloiloximetilo en 10 ml de piridina seca, a  $0^\circ\text{C}$  y en el espacio de 15 minutos. Una vez completa la adición, se continúa la agitación durante
10. 15 minutos más a  $0^\circ\text{C}$  y entonces se eleva la temperatura a  $20^\circ\text{C}$  y se continúa la agitación durante otros 20 minutos. La solución de pivaloiloximetil-6/ $\text{N}$ -(3-pivaloiloximetiloxi-carbonilpenicilano-6-il)-fosfazo-7-amino-penicilano así preparada se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y se añaden 0,888 g (5 mmoles) de ácido
15. D(-)- $\alpha$ -azidofenilacético. La temperatura se deja subir a  $18-20^\circ\text{C}$  en el espacio de 15 minutos y se mantiene a este nivel durante 1 hora y 45 minutos con agitación continuada. Después de evaporar la mayor parte del disolvente en vacío, se trata el residuo con 20 ml de benceno, se separa por filtración el precipitado y se lava en el filtro con 5 ml de benceno. El
20. filtrado se concentra entonces a unos 5 ml, en vacío, y se trata con 100 ml de n-hexano. El disolvente se decanta del precipitado formado (2,62 g después de secar) el cual se redisuelve en 10 ml de acetato de etilo y se filtra a través de
25. 16 g de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Merck, neutro, actividad I) y se eluye con acetato de etilo. La evaporación hasta sequedad de los primeros 25 ml del filtrado, proporciona 1,57 g (64 %) de 6-D(-)- $\alpha$ -azidofenilacetamidopenicilano de pivaloiloximetilo.
30. Los espectros IR y RMN muestran las mismas señales características que el producto preparado según el método A.



Método D

5. Se disuelven 10,6 g de ácido 6-aminopenicilánico en 75 ml de acetonitrilo, por adición de 16 ml de trietilamina y la solución formada se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se añade, en una sola porción, con agitación e introducción de nitrógeno seco, una solución de 4,6 ml de etilenclorofosfito en 25 ml de acetonitrilo enfriado a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar durante media hora, en cuyo tiempo la temperatura sube gradualmente hasta la ambiente, se separa por filtración el cloruro de trietilamonio.

10. A la solución obtenida se añaden, mientras se introduce nitrógeno seco, 0,7 ml de trietilamina y 10 ml de clorometilpivalato, y la mezcla se agita durante 18 horas. Después de separar por filtración el cloruro de trietilamonio formado, el filtrado se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$  y se añaden 12,4 g de ácido

15.  $\text{D}(-)-\alpha$ -azidofenilacético. Después de reposar durante 22 horas a  $0^{\circ}\text{C}$ , la solución se vierte en 400 ml de una solución de bicarbonato sódico al 2 % enfriada con hielo. La mezcla se extracta con acetato de etilo y, después de separar las fases, se extracta la fase acuosa una vez más con acetato de etilo.

20. Las fases combinadas de acetato de etilo se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan en vacío hasta sequedad, a baja temperatura, para dar 18 g de un residuo. Los espectros y RMN de dicho residuo muestran las mismas señales características que el producto preparado según el método A.

25. EJEMPLO 33

6-D(-)- $\alpha$ -azidofenilacetamidopenicilinato de bencilo

30. Se añaden 0,177 g (1 mmol) de ácido  $\text{D}(-)-\alpha$ -azidofenilacético a una solución del compuesto fosfazo del éster bencilico de 6-APA, preparado como se describe en el ejemplo 28. Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambien-



te, se aisla el 6-D(-)- $\alpha$ -azidofenilacetamidopenicilanoato de bencilo en la forma descrita en el ejemplo 28, como una sustancia amorfa de color amarillo pálido, en un rendimiento de 0,32 g correspondiente a un 70 %.

5. El espectro IR ( $\text{CHCl}_3$ ) muestra bandas características en  $2110 \text{ cm}^{-1}$  (azida),  $1780 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ ,  $\beta$ -lactama) y  $1735 \text{ cm}^{-1}$  ( $-\text{CO}-$ , éster),  $1680 \text{ cm}^{-1}$  (amida I) y  $1500 \text{ cm}^{-1}$  (amida II).

10. El espectro RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) muestra señales características en:

$\delta$  ppm

1,42 (s)

1,62 (s)

4,48 (s)

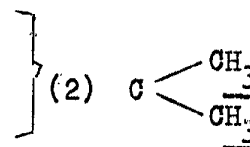
15. 5,10 (s)

5,18 (s)

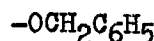
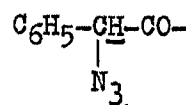
5,5-5,75 (m)

20. 7,33 (s)

7,35 (s)



(3)  $\text{C}-\underline{\text{H}}$



(5)  $\text{C}-\underline{\text{H}}$ ,

(6)  $\text{C}-\underline{\text{H}}$

2 x  $\text{C}_6\text{H}_5$

EJEMPLO 34

Hidrocloreuro de 6-D(-)-aminofenilacetamido/penicilanoato de ftalidilo

25. Se prepara una solución de la sal de trietilamonio del ácido 6-etilenfosfitoamidopenicilánico a partir de 2,16 g (10 mmoles) de ácido 6-aminopenicilánico, en la forma descrita en el ejemplo 1, y el cloruro de trietilamonio formado se separa por filtración.

30. El espectro RMN ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) de una muestra de la solu-



ción de reacción, demuestra que todo el ácido 6-aminopenicilánico se ha convertido al correspondiente compuesto etileno-fosfitoamido, obteniéndose las siguientes señales características:

5.  $\delta$  ppm  
3,98 (s) (3) C-H

4,86 (multiplete consistente en 8 máximos)

$J_{HCCH} = 4,2$  Hz,  $J_{HNCH} = 6,3$  Hz

$J_{PNCH} = 11,8$  Hz (6) C-H

10. 5,40 (d)  $J_{HCCH} = 4,2$  Hz (5) C-H

La solución formada se enfría a 10°C y se añaden 2,13 g (10 mmoles) de 3-bromoftalida.

Después de 2 horas, el espectro RMN (CH<sub>3</sub>CN) demuestra que la reacción se ha completado, por lo que:

15. en bromoftalida:

$\delta$  ppm

7,65 (s) (3) C-H ha desaparecido

mientras en

20. el compuesto éster:

$\delta$  ppm

7,45 (s) para el correspondiente protón  
~1 H

25. Además, el espectro RMN muestra las siguientes señales características:

$\delta$  ppm

4,46 (s) (3) C-H

5,00 (multiplete consistente en 8 máximos)

$J_{HCCH} = 4,5$  Hz,  $J_{HNCH} = 6,3$  Hz

30.  $J_{PNCH} = 11,7$  Hz (6) C-H

5,43 (d)  $J_{HCCH} = 4,5$  Hz (5) C-H



Esta solución de 6-etilenfosfitoamidopenicilato de ftalidilo, se enfría a 0°C, tras lo cual se añaden, en porciones, durante un periodo de 5 minutos, 2,06 g (10 mmoles) de hidrocioruro de cloruro de D(-)-fenilglicilo.

5. Después de agitar a 0°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en 50 ml de una solución acuosa saturada, fría, de cloruro sódico. Se añaden 30 ml de acetato de etilo y la mezcla se agita durante 15 minutos mientras se somete a enfriamiento con hielo. Después de la separación de las
10. fases, la fase orgánica se lava adicionalmente con una solución saturada fría de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad en vacío, para obtener un residuo sólido.

15. Después del tratamiento con éter, el residuo se convierte a una sustancia cristalina que, después de secar en vacío, pesa 3,9 g y tiene un punto de fusión de 175 - 180°C (d). Rendimiento: 70 %, dihidrato, pureza: 96,5 %.

Análisis de un producto secado durante 20 horas a 0,005 mm de Hg a temperatura ambiente:

20. Calculado para  $C_{24}H_{26}O_7ClN_3S$ :
- C = 54,3 %, H = 4,83 %, Cl = 6,54 %, N = 7,76 %, S = 5,92 %.
- Encontrado: C = 53,0 %, H = 4,85 %, Cl = 6,31 %, N = 7,96 %, S = 6,37 %.

25. El espectro IR (KBr) muestra bandas características en  $1779\text{ cm}^{-1}$  (-CO-( $\beta$ -lactama y éster),  $1681\text{ cm}^{-1}$  y  $1492\text{ cm}^{-1}$  (-CONH I y II).

El espectro RMN (DMSO- $d_6$ /D<sub>2</sub>O) muestra señales características en:



	$\delta$ ppm		
	1,43 (d)	(2)	$\begin{array}{l} \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array} \end{array}$
	4,52 (s)	(3)	$\text{C}-\underline{\text{H}}$
5.	5,10 (s)		$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\underline{\text{CH}} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$
	5,50 (2 d)	$J_{\text{HCCH}} = 4,2 \text{ Hz}$	$\left\{ \begin{array}{l} (5) \text{ C}-\underline{\text{H}} \\ (6) \text{ C}-\underline{\text{H}} \end{array} \right.$
	7,49 (s)		$\underline{\text{C}_6\text{H}_5}-$
	7,56 (s)		$\begin{array}{c} \text{COOCH} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$
10.	7,89 (m)		

EJEMPLO 35

Hidrocloruro de 7-D(-)- $\alpha$ -aminofenil-acetamido-7-desacetoxi-  
cefalosporanato de ftalidilo

15. Se enlechan 4,28 g (20 mmoles) de ácido 7-aminodes-acetoxicefalosporánico en 40 ml de acetonitrilo seco. La lechada se enfría bajo nitrógeno seco a  $-40^\circ\text{C}$  y se añaden 5,6 ml (40 mmoles) de trietilamina. Se añaden gota a gota 1,8 ml (20 mmoles) de etilenclorofosfito disueltos en 4 ml de acetonitrilo seco. Esta adición hace que la temperatura suba a

20.  $-25^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calienta lentamente a  $25^\circ\text{C}$ . Después de un periodo de 20 minutos, la mezcla se enfría a  $5^\circ\text{C}$  y se añaden 4,24 g (20 mmoles) de bromoftalida. La mezcla así obtenida se agita a  $10^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Después de enfriar a  $5^\circ\text{C}$ , se añaden 4,1 g (20 mmoles) de hidrocloreuro de

25. cloruro de D(-)-fenilglicilo. La temperatura sube a  $10^\circ\text{C}$ . La agitación se continúa durante 2,5 horas más a temperatura ambiente.

Se añaden a la mezcla de reacción 80 ml de cloruro de metileno y la mezcla así obtenida se vierte en 100 ml de



5. una solución saturada fría de cloruro sódico. El lavado se repite dos veces con 30 ml de solución de cloruro sódico. La fase orgánica se extrae cuatro veces con 25 ml de agua. Las fases acuosas combinadas se extraen dos veces con 40 ml de acetato de etilo, tras lo cual las fases acuosas se evaporan hasta sequedad.

10. Después de secar durante 20 horas sobre pentóxido de fósforo, se obtienen 4,3 g de hidrocloreto de 7- $\beta$ -D(-)- $\alpha$ -aminofenil-acetamido-7-desacetoxicefalosporanato de ftalidilo, de elevada pureza.

El espectro IR (KBr) muestra bandas características en 1750-1790  $\text{cm}^{-1}$  ( $\beta$ -lactama y éster), 1690  $\text{cm}^{-1}$  (amida I), 1605  $\text{cm}^{-1}$  (doble enlace) y 1500  $\text{cm}^{-1}$  (amida II).

Análisis:

15.

Calculado para	C	H	N	S
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{ClO}_7\text{S}$ :	53,99 %	4,53 %	7,87 %	6,00 %
Encontrado:	54,57 %	4,83 %	7,98 %	5,90 %

EJEMPLO 36

20. Hidrocloreto de 7- $\beta$ -D(-)- $\alpha$ -amino-fenil-acetamido-7-cefalospo-  
nato de ftalidilo

Se disuelven 2,71 g (10 mmoles) de ácido 7-amino-cefalosporánico en 20 ml de acetonitrilo seco, por adición de 1,82 ml (13 mmoles) de trietilamina y, a continuación, la mezcla se enfría a  $-40^\circ\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno seco.

25. Después de la adición de 0,9 ml (10 mmoles) de etilenclorofosfito disueltos en 2,5 ml de acetonitrilo seco, se añade una cantidad adicional de 0,84 ml (6 mmoles) de trietilamina. La temperatura se deja subir a  $0^\circ\text{C}$  en un periodo de 1 hora y 45 minutos. El cloruro de trietilamonio precipitado se separa por filtración bajo nitrógeno seco y se añaden gota a gota

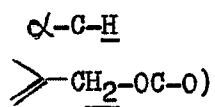
30.



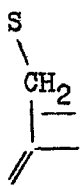
2,13 g (10 mmoles) de 3-bromoftalida disueltos en 5 ml de acetoneitrilo seco. La temperatura se eleva a 10°C y se continúa la agitación durante 2 horas más. La temperatura se rebaja a 0°C y se añaden en porciones 2,06 g (10 mmoles) de hidrocioruro de cloruro de D(-)-fenilglicilo. La agitación se continúa durante media hora a 0°C y la mezcla de reacción se vierte entonces en una mezcla enfriada con hielo de 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico y 25 ml de acetato de etilo. La agitación se continúa durante 15 minutos más y se separan las fases. La fase orgánica se sacude con una solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. Cuando se trata con éter seco, el residuo se solidifica y, después de filtrar, se obtienen 3,93 g (68 %) del producto.

El espectro RMN demuestra que el producto obtenido consiste en hidrocioruro de 7- $\alpha$ -amino-fenilacetamido-7-cefalosporanato conteniendo 20-25 % del compuesto isomérico  $\Delta^2$ . Cuando se utiliza DMSO- $d_6$  como disolvente y TMS como referencia interna, se obtienen las siguientes señales características:

- 9,63 ppm (1H, d, J = 7,5 Hz, -CONH)
- 8,9 - (3H, s amplio, -N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>)
- 7,85 - (4H, m, ftalida aromática)
- 7,69 - (1H, m, ftalida aromática)
- 7,49 - (5H, s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-)
- 5,7 - (1H, m, (7) C-H)
- 5,2-4,5 - (4H, m, (6) C-H,



- 3,53 - (2H, s amplio, S





- 1,98 - (3H, m,  $-\text{OCOCH}_3$ )

Después de añadir  $\text{D}_2\text{O}$ , desaparecen las señales  $\delta$  9,63 y  $\delta$  8,9, mientras que la señal  $\delta$  5,7 se convierte a  $\delta$  5,73 (1H, d,  $J = 4,6$  Hz). Cuando se utiliza  $\text{CD}_3\text{CN}/\text{D}_2\text{O}$  como disolvente y TMS como referencia interna, se disuelve el multiplete  $\delta$  5,2-4,5 de modo que el espectro RMN, dentro de la gama  $\delta$  5,8-4,5, muestra las siguientes características:

$\delta$  5,72 ppm (1H, d,  $J = 4,6$  Hz)

- 5,17 - (1H, s)

10. - 4,99 - (1H, d,  $J = 14$  Hz)

- 4,97 - (1H, d,  $J = 4,6$  Hz)

- 4,70 - (1H, d,  $J = 14$  Hz)

El (7)  $\text{CH}$  del isómero  $\Delta^2$  se observa en  $\delta$  5,55 ppm (d,  $J = 4,2$  Hz).

15. El espectro IR (KBr) tiene bandas fuertes en 1785  $\text{cm}^{-1}$ , 1745  $\text{cm}^{-1}$  y 1695  $\text{cm}^{-1}$ .

Con el fin de analizar el producto, este se convierte en un perclorato por precipitación a partir del agua con ácido perclórico. Después de la precipitación, a partir de acetato de butilo, con éter, se obtiene un producto parcialmente cristalino. El producto tiene un punto de fusión (d) en 132°C y liga  $\frac{1}{2}$  mol de acetato de butilo después de secar en vacío (0,05 mm de Hg).

**Análisis:**

25. Calculado basado en  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_{13}\text{SCL}$ :

C: 50,15; H: 4,35; N: 6,04; S: 4,61; Cl: 4,96 %

Encontrado: C: 49,63; H: 4,32; N: 6,12; S: 4,89; Cl: 4,87 %.

EJEMPLO 37

7-(2-tienilacetamido)-cefalosporanato de ftalidilo

30. Se enlechan 0,81 g (3 mmoles) de ácido 7-aminocefa-


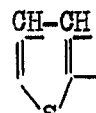
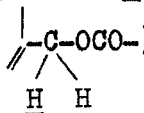
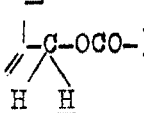
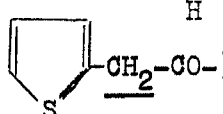
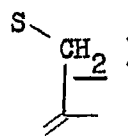


- Losporánico en 5 ml de acetonitrilo seco, a temperatura ambiente, y se disuelve por la adición de 0,84 ml (6 mmoles) de trietilamina. La solución se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$  en una atmósfera de nitrógeno seco y se añaden entonces 0,27 ml (3 mmoles) de etilenclorofosfito. La temperatura se deja subir a  $0^{\circ}\text{C}$  en un periodo de 30 minutos. Una vez separado por filtración el cloruro de trietilamonio precipitado, se añaden 0,64 g (3 mmoles) de 3-bromoftalida disueltos en 2,5 ml de acetonitrilo seco.
5. La mezcla de reacción se agita mientras la temperatura sube a  $10^{\circ}\text{C}$ , en un periodo de 1 hora y 45 minutos. La mezcla se enfría entonces a  $0^{\circ}\text{C}$  y se añaden gota a gota 3 mmoles de cloruro de 2-tienilacetilo disueltos en 2,5 ml de acetonitrilo seco.
10. La mezcla se agita durante  $1\frac{1}{2}$  hora a  $0^{\circ}\text{C}$  y se vierte entonces en 20 ml de una solución acuosa saturada, enfriada con hielo, de cloruro sódico, cubierta con 10 ml de acetato de etilo. Después de agitar durante 15 minutos, se separan las fases y se sacude la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico enfriada con hielo, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora en vacío. El residuo oleoso oscuro así obtenido se disuelve en 10 ml de acetato de butilo. La solución se filtra y el filtrado se agita con 10 ml de agua, tras lo cual se ajusta el pH de la fase acuosa a 6,5 con hidróxido sódico diluido. Las fases se separan y la fase orgánica se sacude con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora un vacío para formar 6,4 g de un producto en bruto, sólido y claro. TLC: Un  $J_2$ /mancha reductora del almidón.
15. El producto se purifica por precipitaciones repetidas, a partir de acetato de etilo, con éter, obteniéndose 3,4 g lo que corresponde a un 54 % del rendimiento teórico. El es-
- 20.
- 25.
- 30.



pectro RMN demuestra que el producto obtenido contiene 10-15 % del isómero  $\Delta^2$ .

El espectro RMN en DMSO- $d_6$  y TMS como referencia interna, tiene señales características en:

5.  $\delta$  9,10 ppm (1H, d,  $J = 7$  Hz,  $-\text{CONH}-$ )  
 - 7,85 - (4H, m, ftalida aromática)  
 - 7,69 - (1H, m, ftalida aromática)  
 - 7,39 - (1H, t- )  
 - 6,96 - (2H, d, )
10. - 5,74 - (1H, m, (7)  $-\text{C}-\underline{\text{H}}$ )  
 - 5,12 - (1H, d,  $J = 4,5$  Hz, (6)  $\text{C}-\underline{\text{H}}$ )  
 - 5,06 - (1H, d,  $J = 14$  Hz, )  
 - 4,75 - (1H, d,  $J = 14$  Hz, )  
 - 3,76 - (2H, s, )
15. - 3,65 - (2H, s amplio )  
 - 2,00 - (3H, m,  $-\text{OCO}-\underline{\text{CH}_3}$ )

Después de la adición de  $\text{D}_2\text{O}$  desaparece la señal en  $\delta$  9,10 ppm y (7)  $\text{C}-\underline{\text{H}}$  se convierte en  $\delta$  5,70 ppm (1H, d,  $J = 4,5$  Hz). A partir del espectro se observa que (7)  $\text{C}-\underline{\text{H}}$  del isómero  $\Delta^2$  produce una señal en  $\delta$  5,49 ppm (d,  $J = 4,2$  Hz) y basado en la reacción entre las integrales de los dos (7)  $\text{C}-\underline{\text{H}}$  de los dos isómeros, puede verse que el isómero  $\Delta^2$  constituye un 13 % del producto.



El espectro IR (KBr) muestra bandas fuertes en 1785 cm<sup>-1</sup>, 1740 cm<sup>-1</sup> y 1685 cm<sup>-1</sup>

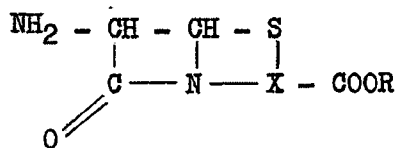
NOTA

5. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a tres solicitudes de patente presentadas en

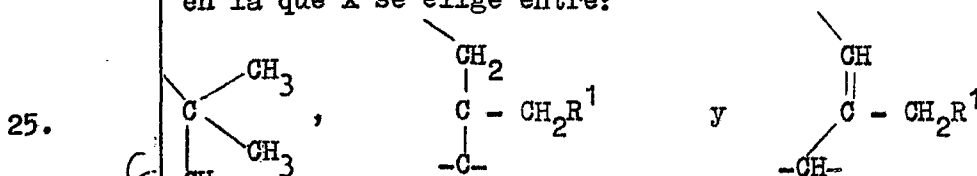
10. Inglaterra con los nos. y fechas siguientes: 59.708/72 de 27 de diciembre de 1.972; 20.526/73 de 30 de abril de 1.973 y 46.953/73 de 8 de octubre de 1.973; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido

15. invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS, Y DERIVADOS DE LAS MISMAS; caracterizándose por lo siguiente:

20. 1.- Procedimiento de obtención de penicilinas y cefalosporinas, y derivados de las mismas, caracterizado porque en una primera etapa se hace reaccionar un compuesto de fórmula:



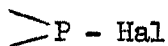
en la que X se elige entre:



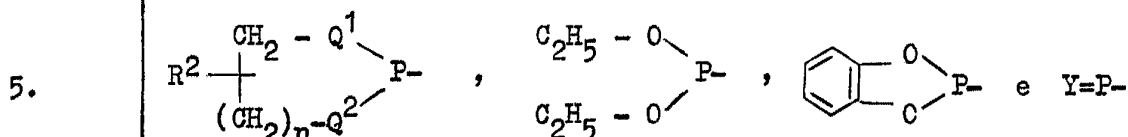
en donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo acetoxi, y R



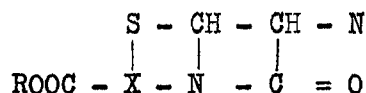
se elige entre grupos alquilo, alquilo sustituido, aralquilo y aralquilo sustituido, con un compuesto de fórmula:



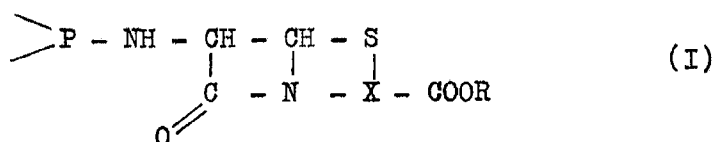
en la que Hal es un halógeno y  $>P-$  se elige entre



en donde  $Q^1$  y  $Q^2$ , iguales o distintos, se eligen entre átomos de oxígeno y azufre,  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, n es 1 ó 2 e Y es



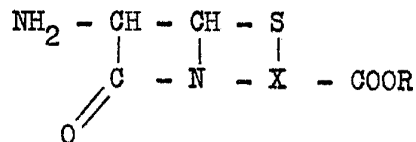
10. en donde X se define como anteriormente, con la condición de que cuando  $>P-$  sea distinto a  $Y = P-$ , entonces R representa también grupos amonio secundarios o terciarios y grupos metálicos orgánicos, para obtener un intermediario de fórmula:



15. en la que X, R y  $>P-$  se definen como anteriormente; y en una segunda etapa, se hace reaccionar el citado intermediario (I) de la primera etapa, con un compuesto que tiene un grupo acilo reactivo, tras lo cual, y si es necesario, se convierte el producto obtenido en el compuesto deseado.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la primera etapa, se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

*ME*



en la que X se define como anteriormente y R se elige entre los grupos alquilo, alquilo sustituido, aralquilo y aralquilo sustituido, con un trihaluro de fósforo.

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda etapa, se hace reaccionar el citado intermediario (I) con un haluro de ácido.

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda etapa, se hace reaccionar el citado intermediario (I) con un ácido carboxílico.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda etapa, se hace reaccionar el citado intermediario (I) en donde  $\text{>P-}$  es distinto a  $\text{Y = P -}$ , con un éster de sililo de un ácido carboxílico.

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda etapa, se hace reaccionar el citado intermediario (I) en donde  $\text{>P-}$  es distinto a  $\text{Y = P -}$ , con un anhídrido N-carboxi cíclico.

20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la segunda etapa, se hace reaccionar el citado intermediario (I) en donde  $\text{>P-}$  es distinto a  $\text{Y = P -}$  y R es un grupo amonio secundario o terciario, con un haluro de alquilo o de alquilsililo reactivo, para formar un éster y, a continuación, se hace reaccionar dicho éster con el citado compuesto que tiene un grupo acilo reactivo.

25. 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se hace reaccionar dicho intermediario (I) con un haluro de trialquilsililo, para formar el citado éster.

*me*



9.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se hace reaccionar dicho intermediario (I) con una haloftalida, para formar el citado éster.

5. 10.- Procedimiento de obtención de penicilinas y cefalosporinas, y derivados de las mismas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 71 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 MAR. 1974

10.

NOVO TERAPEUTISK LABORATORIUM A/S.

J. GOMEZ ACELLO Y L. GARCÍA  
p. p. Eduardo L. García Fernández

m/c