

427.900

Int. Cl.: C07D

Nº 427.900

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

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

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

NUEVAS B-LACTAMAS SUSTITUIDAS.

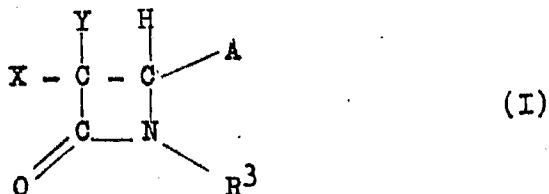
Prioridad: Patente britanica n.º 3883/71 del 4-2-71

OF.

1 Esta invención se refiere a una nueva clase de β -lac-
tamas sustituidas y a los métodos para su preparación.

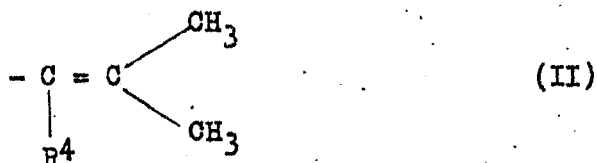
La invención proporciona una clase de azetidín-2-
onas de fórmula (I)

5



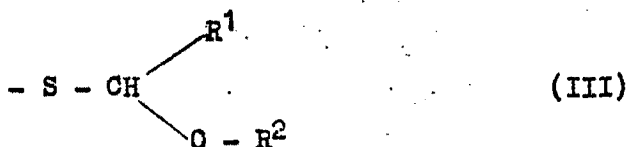
10 en cuya fórmula X representa hidrógeno o halógeno o un gru-
po amino o amino sustituido; Y representa hidrógeno o, en
los casos en que X sea hidrógeno o halógeno, Y puede ser
halógeno; R^3 representa hidrógeno o un grupo de fórmula (II)

15



donde R^4 representa un grupo ácido carboxílico o una sal,
éster, tioéster o amida derivados de un grupo ácido carbo-
xílico y A representa un grupo de fórmula (III)

20



donde R^1 representa hidrógeno o un grupo alquilo, alqueni-
lo, alquinilo o arilo y R^2 representa hidrógeno o un grupo
acilo o bien A representa un grupo de fórmula (IV)

25



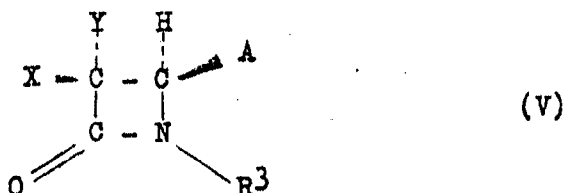
donde Z representa hidrógeno o un grupo alquilo, alqueni-
lo, alquinilo o arilo.

30

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en va-
rias formas estereoquímicamente isoméricas y esta invención

1 comprende todos estos isómeros y sus mezclas. Sin embargo,
cuando el grupo X es amino e Y es hidrógeno, los compues-
tos preferidos tienen la configuración indicada en la fór-
mula (V)

5



10 cuya configuración corresponde a la hallada en las penici-
linas y cefalosporinas antibacterialmente activas.

Los compuestos de esta invención son útiles como in-
termediarios en la síntesis de estructuras bicíclicas que
contienen, por ejemplo, el sistema de núcleo de penama, ce-
fama o cefema. La nueva clase de compuestos ha sido defini-
da ampliamente pero algunos de ellos son preferidos ya sea
15 por la relativa facilidad con que pueden ser preparados o
por su reactividad en la síntesis de las estructuras bicí-
clicas antes aludidas.

20 Por lo tanto, en los compuestos de fórmula (I) se
observará que los grupos X e Y pueden ser a veces grupos
halógeno. Los sustituyentes halógeno preferidos son el bro-
mo y, en menor grado, el cloro. Asimismo, el grupo X puede
ser un grupo amino o amino sustituido y este último término
comprende los grupos amino monosustituídos y disustituídos,
25 los grupos amino cuaternario y los derivados del grupo
amino como los obtenidos por condensación, por ejemplo, con
aldehidos, cetonas y anhídridos de ácido, como el anhídrido
ftálico.

30 Entre los ejemplos específicos del grupo R⁴ que pue-
de encontrarse presente cuando R³ en los compuestos de

1 fórmula (I) es un grupo de fórmula (II), podemos mencionar
los siguientes: $[\text{COOH}]$ y sus sales; $[\text{COOR}^5]$ donde R^5 es
alquilo inferior, v.g. metilo, etilo, propilo o butilo;
5 aralquilo, v.g. bencilo y aralquilo sustituido, v.g. p-meto
xibencilo; arilo, v.g. fenilo y los tioanálogos de los gru-
pos citados.

Cuando el grupo A en la fórmula (I) es uno de los
grupos de fórmula (III), son ejemplos de grupos R^1 los gru-
pos alquilo C_{1-6} como metilo y terc-butilo; grupos alqueno, 10
especialmente vinilo; grupos arilo, como fenilo y tienilo.
El grupo R^2 puede ser, entre otros, un grupo acilo como ace-
tilo.

Cuando el grupo A en la fórmula (I) es uno de los
grupos de fórmula (IV), son ejemplos de los grupos Z los ra-
15 dicales alquilo inferior como metilo, etilo, propilo y buti-
lo; alqueno como vinilo; y arilo como fenilo o tienilo.

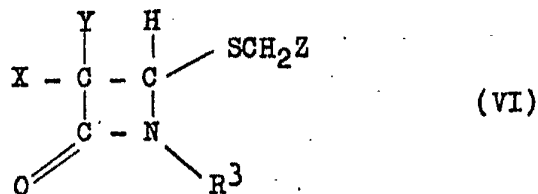
Antes de describir la síntesis de los compuestos de
esta invención, será conveniente dividir la clase de com-
puestos de fórmula (I) en tres subclases, P, Q y S. Estas
20 subclases son definidas a continuación:

La subclase P está constituida por los compuestos
de fórmula (I) donde X, Y y R^3 son los definidos anterior-
mente y A representa un grupo de fórmula (III) donde R^1 re-
25 presenta hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, alquino
o arilo y R^2 representa un grupo acilo.

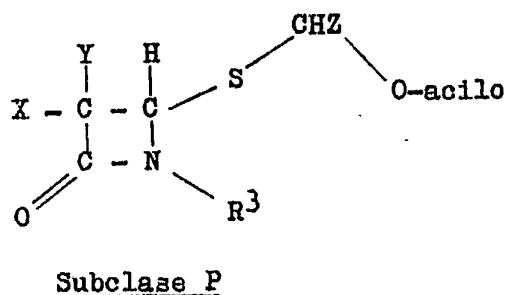
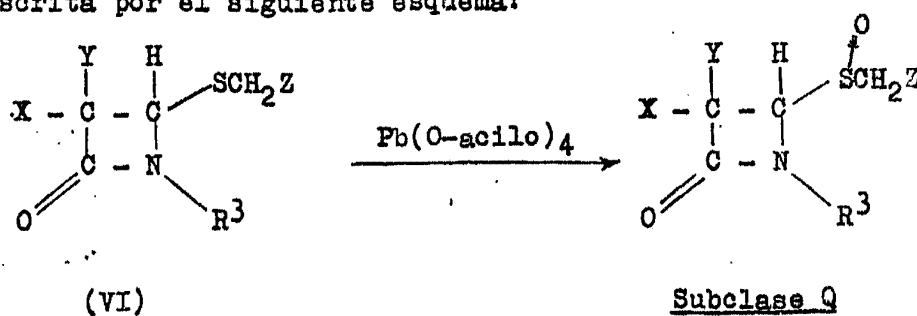
La subclase Q está constituida por los compuestos
de fórmula (I) donde X, Y y R^3 son los definidos anterior-
mente y A representa un grupo de fórmula (IV) donde Z re-
30 presenta hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, alquino
o arilo.

1 La subclase S está constituida por los compuestos
de fórmula (I) donde X, Y y R³ son los definidos anterior-
mente y A representa un grupo de fórmula (III) donde R¹ re-
5 presenta hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo
o arilo y R² representa hidrógeno.

Los procedimientos para la preparación de los com-
puestos de fórmula (I) también forman parte de esta inven-
ción y el primero de estos procedimientos consiste en hacer
reaccionar un compuesto de fórmula (VI)



15 donde X, Y y R³ son los definidos en la fórmula (I) y Z es
hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo,
con un tetracarboxilato de plomo, Pb(O-acilo)₄, produciendo
con ello una mezcla de un compuesto de la subclase P y un
compuesto de la subclase Q. La reacción global puede ser
descrita por el siguiente esquema:



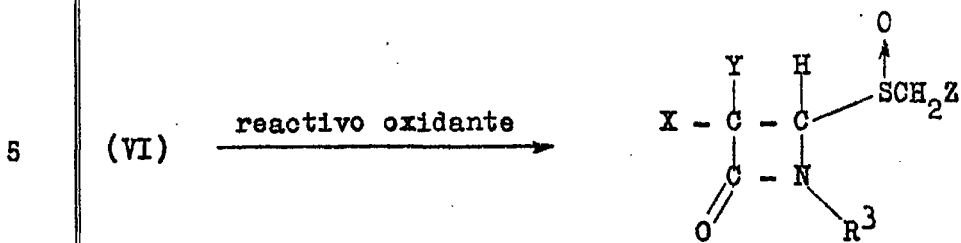
1 Normalmente las características físicas de los com-
puestos de las subclases P y Q son suficientemente distin-
tas para permitir la separación de un compuesto del otro,
por ejemplo por técnicas cromatográficas o por precipita-
5 ción selectiva de diferentes disolventes.

Si se desea, el tetracarboxilato de plomo puede ser
producido in situ a partir de PbO_2 o de Pb_3O_4 y el anhídri-
do de ácido carboxílico apropiado. Un ejemplo de un tetra-
carboxilato de plomo adecuado es el tetraacetato de plomo,
10 pero al parecer la reacción es aplicable a los tetracarbo-
xilatos de plomo en general.

El segundo procedimiento comprendido dentro de los
límites de esta invención es el que permite convertir los
compuestos de fórmula (VI) en los sulfóxidos de la subcla-
se Q por oxidación con los reactivos convencionalmente uti-
15 lizados para oxidar los sulfuros a sulfóxidos. Entre los
ejemplos citaremos los perácidos o sus sales (como peryoda-
tos, persulfatos, ácido peracético, ácido perbenzoico, áci-
do m-cloroperbenzoico, ácido perftálico, etc.), ozono, ha-
20 lógenos en presencia de agua, hipohaluros o sus fuentes
(v.g. N-bromosuccinimida o N-bromoacetamida en sistemas acuo-
sos o parcialmente acuosos), dicloruro de yodobenceno en
presencia de agua y perbromuro de bromuro de piridinio se-
guido de adición de agua.

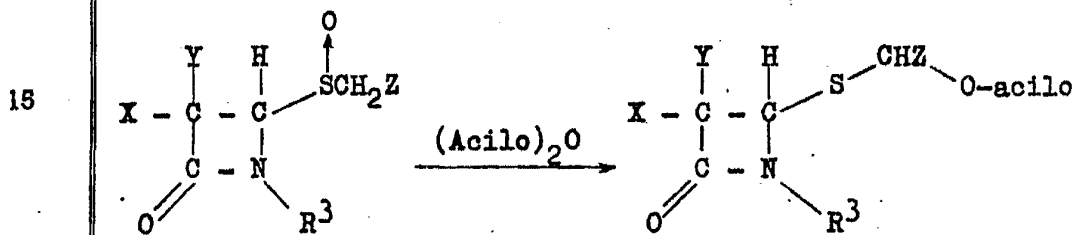
25 Se sabe que los sulfóxidos asimétricos existen en
dos formas estereoisómeras. Ambas formas de sulfóxidos de
la subclase Q están comprendidas dentro de los límites de
esta invención y algunos métodos preparativos dan una mez-
cla de las dos formas mientras que otros dan predominante-
30 mente un solo isómero.

1 El procedimiento descrito puede ser representado
por el siguiente esquema:



Subclase Q

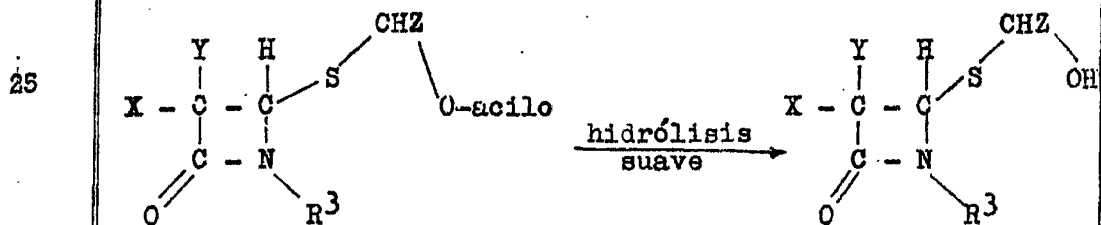
10 El tercer procedimiento comprendido dentro de esta
invención consiste en hacer reaccionar un compuesto de la
subclase Q con un anhídrido de ácido carboxílico, produciendo
con ello un compuesto de la subclase P. La reacción global
puede ser descrita por el siguiente esquema:



Subclase Q

Subclase P

20 El cuarto procedimiento de esta invención consiste
en someter un compuesto de la subclase P a hidrólisis suave,
produciendo con ello un compuesto de la subclase S. La
reacción global es la siguiente:



Subclase P

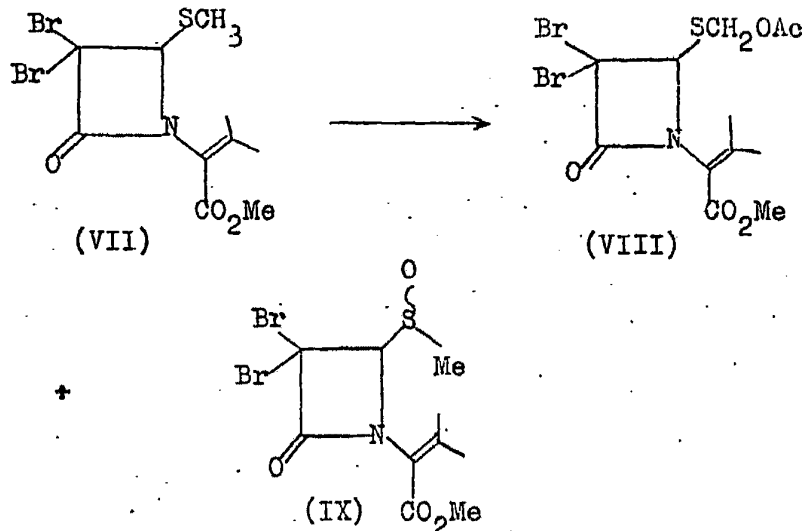
Subclase S

30

1 La hidrólisis suave puede realizarse empleando un ácido mineral diluido como HCl.

Los siguientes ejemplos específicos describen la preparación de ciertos compuestos de esta invención.

5 EJEMPLO 1



3,3-(Dibromo)-4-(acetoximetiltio)azetidín-2-ona (VIII)

20 Se disuelven 200 mg de la lactama (VII) en 10 ml de benceno seco y se añade 1 g de tetraacetato de plomo. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas y el benceno se lava con solución acuosa diluida de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para dar 210 mg de un aceite. Por cromatografía en gel de sílice se obtienen 46 mg del producto (VIII) en forma de aceite incoloro.

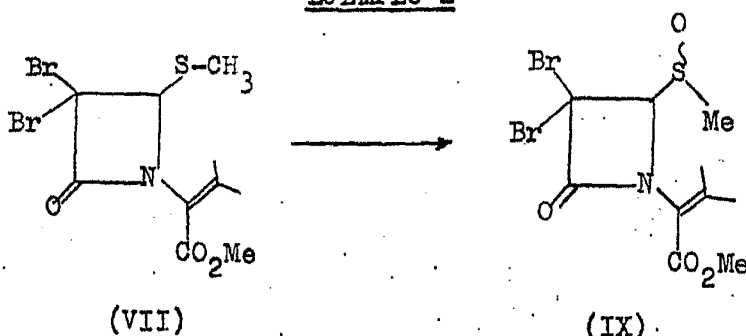
25 ν_{max} (CHCl₃): 1790 cm⁻¹ (β-lactama), 1750 cm⁻¹ (acetato), 1730 cm⁻¹ (éster), 1630 cm⁻¹ (doble enlace).

30 δ ppm (CDCl₃): 1,97, 2,31 (dos singletes, cada 3H, 2C-Me), 2,07 (s, 3H, acetato), 3,80 (s, 3H, -OCH₃), cuartete AB centrado en 5,18, 2H, J = 12 Hz (-CH₂OCO), 5,78 (s, 1H, C₄-H).

1 El producto da un ión molecular a m/e 443 correspondiente a $C_{12}H_{15}O_5Br_2NS$ y el pico de fragmentación principal se produce a m/e 288 ($Br_2C=C-S-CH_2OAc$)⁺

5 Mediante una nueva elución de la columna se obtiene un segundo producto, 37 mg de una mezcla 1:1 de los sulfóxidos isoméricos (IX).

EJEMPLO 2



α y β -Sulfóxidos de 3,3-(dibromo)-4-(metiltio)azetidín-2-ona (IX)

15 Se disuelven 293 mg de la lactama (VII) en 12 ml de cloroformo seco y la solución se enfría a unos 5° en un baño de hielo. Se añaden poco a poco, a lo largo de 5 minutos, 137 mg de ácido m-clorobenzoico y la solución se agita durante 20 minutos más. La mezcla de reacción se extrae con solución acuosa de bicarbonato sódico y agua y se seca sobre sulfato sódico. Por evaporación del disolvente se obtiene un aceite que cristaliza por trituración con éter de petróleo (40-60°) dando 303 mg del producto (IX). La cromatografía en capa delgada y el espectro de resonancia magnética nuclear indican que el producto es una mezcla 3:1 de los dos sulfóxidos, siendo el menos polar el isómero principal. El producto crudo puede ser recrystalizado en benceno/éter de petróleo 60-80° dando cristales blancos de la misma mezcla, p.f. 104-106°. Por cromatografía del producto crudo so-

1 bre 50 g de gel de sílice H en éter de petróleo (p.e. 60-
80°)/acetato de etilo, aumentando gradualmente la concen-
tración de acetato de etilo desde 10 % a 70 %, se obtienen
130 mg del compuesto menos polar. Cromatografiando de nuevo
5 este último sobre 3 g de gel de sílice H, eluyendo con ace-
tato de etilo, se obtienen 75 mg de pepitas blancas, p.f.
117-118° (benceno-éter de petróleo 60-80°). (Encontrado:
C, 29,91 %; H, 3,26 %; N, 3,43 %; S, 7,93 %; Br, 35,04 %.
C₁₀H₁₃O₄Br₂NS requiere: C, 29,80 %; H, 3,25 %; N, 3,48 %;
10 S, 7,94 %; Br, 39,66 %).

ν_{\max} : 1800 cm⁻¹ (β -lactama), 1723 cm⁻¹ (éster), 1635 cm⁻¹
(doble enlace), 1070 cm⁻¹ (sulfóxido).

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,13 (s, 3H, C-CH₃), 2,30 (s, 3H, C-CH₃)
2,78 (s, 3H, S(O)Me), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 5,12 (s, 1H,
15 C₄-H).

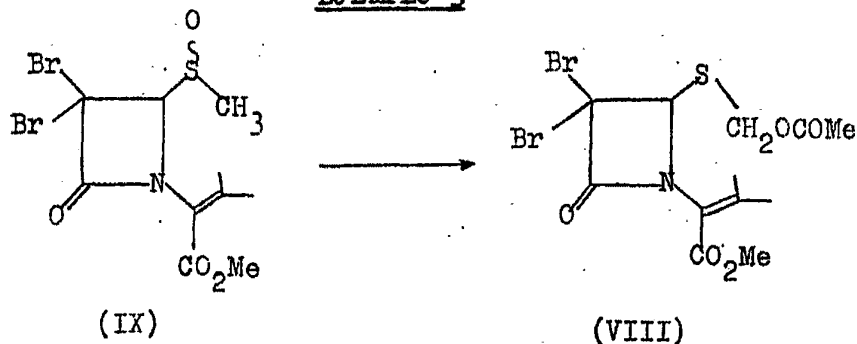
Por cromatografía del producto crudo se obtienen
140 mg de varias fracciones mezcladas y solamente se obtie-
ne una pequeña cantidad (20 mg) del isómero menor. Volvien-
do a cromatografiar sobre 2 g de gel de sílice H, eluyendo
20 con acetato de etilo, se obtienen 7 mg de rombos incoloros,
p.f. 143-144° (benceno-éter de petróleo 60-80°).

ν_{\max} : 1799 cm⁻¹ (β -lactama), 1728 cm⁻¹ (éster), 1632 cm⁻¹
(doble enlace), 1058 cm⁻¹ (sulfóxido).

δ_{ppm} (CDCl₃) (deducido del espectro RMN de la mezcla
25 de sulfóxidos): 1,98 (s, 3H, C-Me), 2,30 (s, 3H, C-CH₃),
2,61 (s, 3H, S-Me), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 5,08 (s, 1H, C₄-H).

El pico más alto en el espectro de masas aparece a
m/e 338, lo que representa una pérdida de -SOCH₃ del ión
molecular (C₁₀H₁₃O₄Br₂NS corresponde a m/e 401).

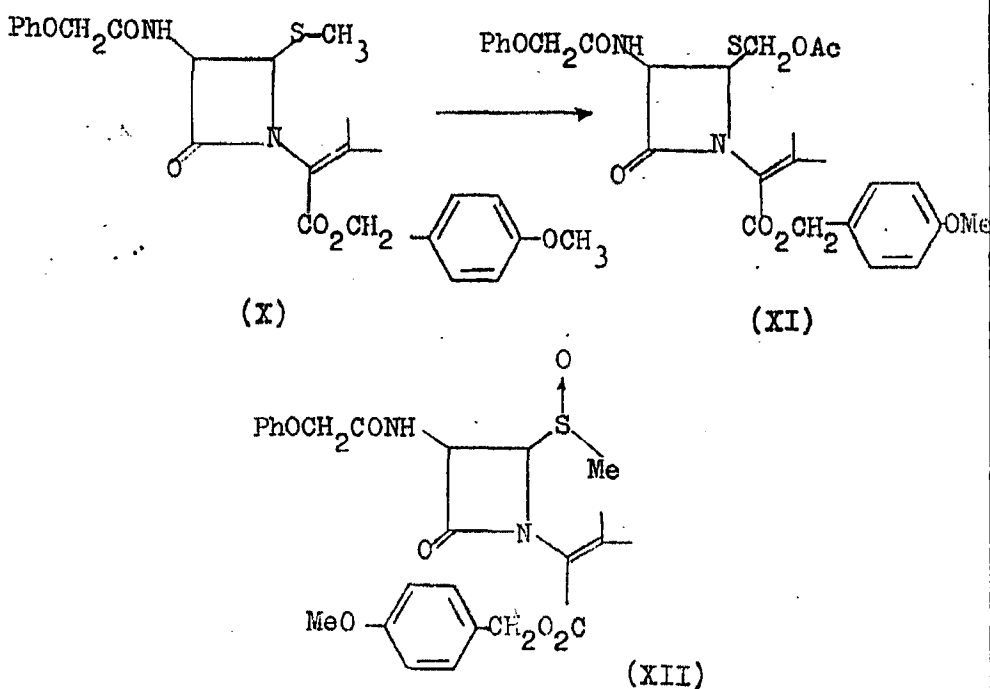
EJEMPLO 3



3,3-(Dibromo)-4-(acetoximetiltio)azetidín-2-ona (VII)

10 Se disuelven 343 mg de la mezcla cristalina de sul-
fóxidos (IX; p.f. 104-106°) en 25 ml de anhídrido acético
(bidestilado de acetato sódico anhidro) y la solución se ca-
lienta a reflujo durante 4 horas. La solución amarilla
se enfría y evapora a sequedad a 40°, bajo alto vacío. El
15 producto crudo (350 mg) se cromatografía sobre 10 g de gel
de sílice H dando 130 mg de (VII) y 105 mg (VIII). Este úl-
timo producto es idéntico al preparado en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 4



1 1-(1-p-Metoxibenciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(feno-
xiacetamido)-4-(acetoximetiltio)-azetidín-2-ona (XI)

5 Se mezclan 243 mg de la lactama (X) y 350 mg de te-
traacetato de plomo (secado a vacío) y se añaden 20 ml de
benceno seco. La mezcla se calienta a reflujo durante 15 mi-
nutos y después se separa el benceno a presión reducida y
el residuo se extrae tres veces con 25 ml cada vez de aceto-
tato de etilo. La solución en acetato de etilo se lava con
10 solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y después
con salmuera. La capa orgánica secada sobre sulfato sódico
se evapora para dar 250 mg de un aceite. Por cromatografía
sobre 10 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/
éter de petróleo (p.e. 60-80°C) y aumentando gradualmente
la concentración de acetato de etilo desde 15 % hasta 40 %, se
obtienen 95 mg del producto (XI) en forma de aceite.

15 $\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 3390 cm^{-1} (-NH), 1770 cm^{-1} (β -lactama), 1750
 cm^{-1} (acetato), 1720 cm^{-1} (éster), 1695 cm^{-1} (amida),
1630 cm^{-1} (doble enlace).

20 δ ppm $[(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$: 1,9, 2,0, 2,2 (tres singletes, cada uno
de ellos 3H, acetato, 2C-CH₃), 3,75 (s, 3H, -OCH₃), 4,57
(s, -CH₂- de la cadena lateral), 4,98 (q, 2H, -CH₂OCO-,
 $J_{AB} = 12$ Hz), 5,08 (q, 1H, $J = 5$ Hz, 8 Hz, C₃-H), 5,13
(s, 2H, -CO₂CH₂-), 5,38 (d, 1H, $J = 5$ Hz, C₄-H), 6,8-7,5
(m, 9H, aromáticos), 8,9 (d, 1H, $J = 8$ Hz, D₂O intercambia-
do, N-H).

25 Medida precisa de la masa: Encontrado: 542,172;

C₂₇H₃₀N₂O₈S requiere: 542,172.

30 Mediante una nueva elución de la columna con aceta-
to de etilo limpio se obtienen 40 mg de la mezcla de sul-
fóxidos (XII) en forma de aceite. Esta última puede ser

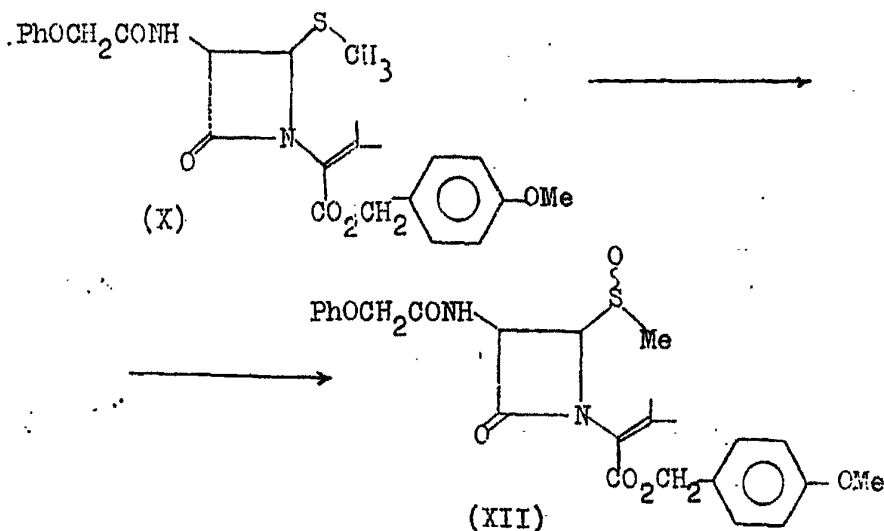
1 separada en dos manchas mediante varias eluciones de la placa de cromatografía en capa delgada, siendo la relación de compuesto menos polar a más polar de 9:1 aproximadamente (RMN).

5 ν_{max} (CHCl₃): 3300 cm⁻¹ (NH), 1785 cm⁻¹ (β -lactama), 1720 cm⁻¹ (éster), 1690 cm⁻¹ (amida), 1630 cm⁻¹ (doble enlace) y 1062 cm⁻¹ (sulfóxido).

10 δ_{ppm} (CDCl₃) (isómero principal): 2,15, 2,29, 2,33 (tres singletes, cada uno de ellos 3H, 2C-CH₃, -S(O)Me), 3,8 (s, 3H, -OCH₃), 4,57 (s, 2H, -O-CH₂CO), 4,58 (d, 1H, J = 5 Hz, C₄-H), 5,14 (q, 2H, -CO₂CH₂-, J_{AB} = 12 Hz), 6,01 (q, 1H, J = 5 Hz, 10 Hz, C₃-H), 6,77-7,5 (m, 9H, Ar), 8,72 (doblete mal definido, 1H, J = 10 Hz, -NH).

EJEMPLO 5

15



α y β -Sulfóxidos de 1-(1-p-metoxibenciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(metiltio)azetidín-2-ona

(XII)

30

La lactama (X) se oxida con 85 mg de ácido m-cloro-

1 perbenzoico en 20 ml de cloroformo seco como en el Ejem-
plo 2.

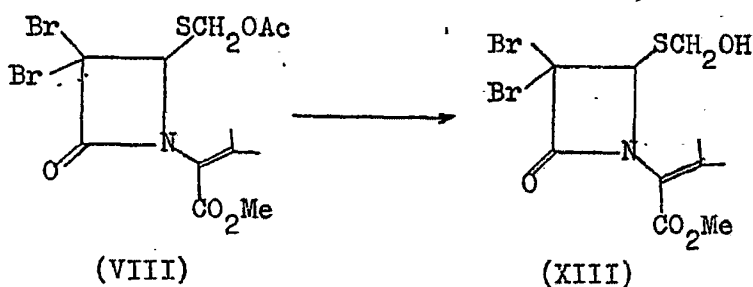
5 Por evaporación de la capa de disolvente se obtienen
240 mg de un aceite que se cromatógrafa sobre 5 g de gel
de sílice, eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo
(60-80°) 1:1. Se obtienen 220 mg de la mezcla de sulfóxidos
(XII) en forma de aceite cuya cristalización no puede ser
inducida. El producto es aproximadamente una mezcla 1:1 de
los dos isómeros posibles (por RMN).

10 ν_{\max} (CHCl₃): 3300 cm⁻¹ (NH), 1785 cm⁻¹ (β-lactama),
1720 cm⁻¹ (éster), 1690 cm⁻¹ (amida), 1630 cm⁻¹ (doble en-
lace) y 1062 cm⁻¹ (sulfóxido).

15 δ ppm (CDCl₃) (el isómero más polar, deducido del espectro
RMN de la mezcla): 2,26, 2,33 (dos singletes, 2-C-CH₃,
S(O)Me); 3,8 (s, 3H, -OCH₃), 4,59 (s, 2H, -O-CH₂CO), 4,9
(d, 1H, J = 5 Hz, C₄-H), 5,2 (q, 2H, -CO₂CH₂-, J_{AB} = 12 Hz),
5,87 (q, 1H, J = 5 Hz, 10 Hz, C₃-H), 6,77-7,5 (m, 9H, Ar),
7,88 (doblete mal definido, 1H, J = 10 Hz, -NH).

EJEMPLO 6

20 1-(1-Metoxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3,3-(dibromo)-4-(hi-
droximetiltio)azetidín-2-ona (XIII)



30 Se calientan 63 mg de 1-(1-metoxicarbonil-2-metil-
1-propenil)-3,3-(dibromo)-4-(acetoximetiltio)azetidín-2-ona

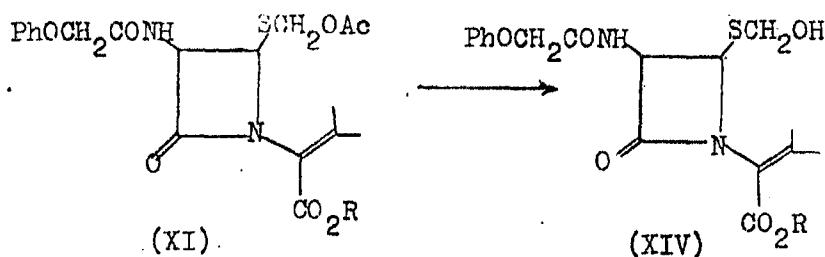
1 (VIII) en 2 ml de metanol con 0,2 ml de ácido clorhídrico
diluído (5 N) y la solución homogénea y transparente se de-
ja a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de
reacción se diluye con 30 ml de acetato de etilo y se lava
5 tres veces con agua. Por evaporación de la fase orgánica se-
cada sobre sulfato sódico se obtienen 50 mg del producto
(XIII) en forma de goma.

ν_{\max} (CHCl_3): 3550 (OH), 3360 (NH), 1790 (carbonilo de
 β -lactama), 1730 (carbonilo del éster) cm^{-1} .

10 δ_{ppm} (CDCl_3): 1,97 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,80 (s, 3H),
4,82 (s, 2H), 5,80 (s, 1H).

EJEMPLO 7

1-(1-p-Metoxibenciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(feno-
xiacetamido)-4-(hidroximetiltio)azetidín-2-ona (XIV)



R = p(OMe)bencilo

20 Se deja en reposo durante la noche una mezcla de
0,285 g de 1-(1-p-metoxibenciloxycarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(feno-
xiacetamido)-4-(acetoximetiltio)azetidín-2-ona
25 (XI) en 19 ml de metanol y 0,9 ml de HCl diluído y después
se trabaja como en el Ejemplo 6 para dar 0,172 g del produc-
to (XIV) en forma de placas blancas cristalizadas de aceta-
to de etilo/éter de petróleo, p.f. 95-100°. (Encontrado:
30 C, 60,0; H, 5,7; N, 5,4 %. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ requiere: C, 60,0;

1 H, 5,6; N, 5,6 %).

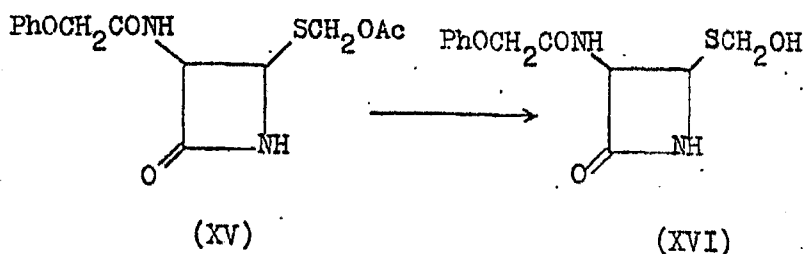
ν_{\max} (CHCl₃): 3550 (b, OH), 3400 (NH), 1770 (carbonilo de β -lactama), 1720 (éster), 1690 (amida) cm⁻¹.

5 δ ppm (CDCl₃): 1,98 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 3,0 (b, 1H, intercambio de OH), 3,77 (s, 3H), 4,04 (s, 4H, 2CH₂), 5,15 (AB q, 2H, J = 12 Hz), 5,36 (2H, β -lactama), 6,8-7,5 (m, 9H, Ar), 7,6 (b, 1H, NH).

EJEMPLO 8

3-(Fenoxiacetamido)-4-(hidroximetiltio)azetidín-2-ona (XVI)

10



15

Se dejan durante la noche 47 mg de 3-(fenoxiacetamido)-4-(acetoximetiltio)azetidín-2-ona (XV; p.f. 178°) en 6 ml de metanol y 0,3 ml de HCl diluído. Trabajando como antes se obtienen 23 mg de una goma (XVI) que carece del carbonilo de acetato y presenta una ν_{\max} de 3380, 3270, 1775 y 1680 cm⁻¹.

20

EJEMPLO 9

Oxidación de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-4-metiltio-3-(trifenilmetilamino)azetidín-2-ona

25

(a) Se disuelven 200 mg de la β -lactama del título en 2 ml de 1,2-dimetoxietano, se enfría a -30° y se agita mientras se añaden gota a gota 72 mg de N-bromo-succinimida disueltos en 5,0 ml de 1,2-dimetoxietano y 2,6 ml de agua. La mezcla se deja a 4° durante 16 horas, después se vierte

30

1 sobre 50 ml de agua y se extrae con éter. El extracto se se-
ca sobre sulfato magnésico y se evapora hasta dar 160 mg de
un aceite. Este aceite se cromatografía sobre 10 g de gel
de sílice H, eluyendo con éter de petróleo (p.e. 60-80°)/ace-
5 tato de etilo (aumentando gradualmente la concentración de
acetato de etilo desde 5 % hasta 50 %). Las últimas fraccio-
nes dan 100 mg de un aceite que cristaliza por trituración
con éter dietílico. Los cristales se recristalizan de éter
dietílico para dar un isómero del sulfóxido p.f. 200-203°.
10 (Encontrado: C, 72,7; H, 5,9; N, 4,6; S, 5,3 %. $C_{35}H_{34}N_2O_4S$
requiere: C, 72,6; H, 5,9; N, 4,8; S, 5,5 %).

ν_{max} (Nujol): 3390 cm^{-1} (N-H), 1775 cm^{-1} (β -lactama),
1720 cm^{-1} (éster).

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,02 (s, 3H, C-CH₃), 2,18 (s, 3H, C-CH₃),
15 2,39 (s, 3H, S-CH₃), 3,78 (doblete ancho, J = 10 Hz, inter-
cambia con D₂O, N-H), 4,37 (d, J = 5 Hz por adición de D₂O,
1H, H de β -lactama), cuartete AB centrado en 5,07 (J =
13 Hz, -CH₂-), 7,1-7,5 (m, 20 H, Ar-H).

(b) Se tratan 100 mg del mismo material de partida
20 en 5 ml de dioxano acuoso al 75 % con 43 mg de metaperyoda-
to sódico. Después de permanecer en reposo durante 30 días,
la mezcla de reacción se vierte sobre 20 ml de agua y la
mezcla se extrae con acetato de etilo. Por evaporación del
acetato de etilo quedan 90 mg de un aceite. El espectro RMN
25 de este producto de reacción crudo revela que se trata de
una mezcla de los sulfóxidos isoméricos, con picos a δ 2,02,
2,08, 2,19, 2,22 y 2,40, correspondientes a los protones
C-CH₃ y S-CH₃ de los dos isómeros.

Se obtiene la misma mezcla de sulfóxidos isoméricos
30 cuando se utilizan 88 mg de ácido peryódico en lugar de

1 metaperyodato sódico.

5 (c) Se disuelven 110 mg del mismo material de partida en 0,5 ml de piridina seca y se añaden 66 mg de perbromuro de bromuro de piridinio. La mezcla se agita durante 26 horas y después se trata añadiendo 20 ml de agua, extrayendo en acetato de etilo, lavando el extracto con 20 ml de ácido clorhídrico 0,5 N y después de secar sobre sulfato magnésico, evaporando el extracto hasta dar un aceite pardo. La mezcla se cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10 cloroformo. El primer componente (80 mg) resulta ser el material de partida recuperado y el siguiente componente principal (20 mg) es una mezcla 1:1 de sulfóxidos isoméricos, según demuestra el espectro RMN.

15 (d) Se disuelven 160 mg del mismo material de partida en 20 ml de cloruro de metileno y 3 ml de piridina. La solución se enfría en un baño de acetona/CO₂ sólido y se hace pasar oxígeno ozonizado lentamente durante 5 minutos. Después de arrastrar con nitrógeno, se añaden 300 mg de trifenilfosfina y a continuación la mezcla se deja calentar 20 hasta la temperatura ambiente.

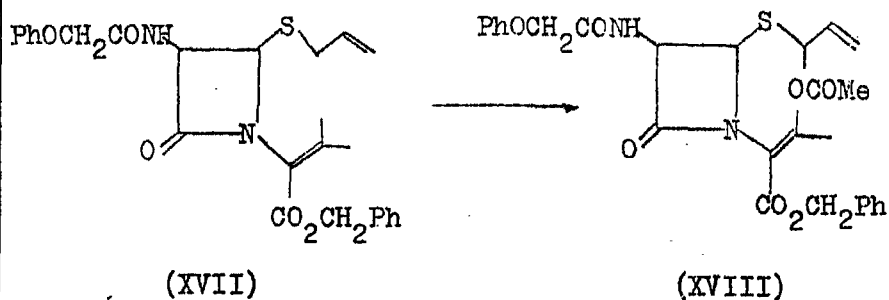
Después de evaporar a presión reducida, se separa el producto por cromatografía sobre sílice, eluyendo con cloroformo para dar 70 mg de un estereoisómero del sulfóxido en forma de aceite.

25 Bandas infrarrojas (CHCl₃) a 1775 (β-lactama), 1720 (éster conjugado), 1060 (sulfóxido) cm⁻¹.

RMN δ: 2,07 (s) y 2,2 (s) [=C-Me₂], 2,24 (s, s, Me), 3,4 (d, J = 11 Hz, NH), 4,16 (d, J = 5 Hz, C₄H), 4,55 (q, J = 11, J₂ = 5 Hz, C₃H), 5,1 (q, CO₂CH₂Ph).

30

EJEMPLO 10



10

1-(1-Benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(1-acetoxialiltio)azetidín-2-ona (XVIII)

15

20

Se disuelven 1,08 g de 1-(1-benciloxicarbonil-2-metil-1-propenil)-3-(fenoxiacetamido)-4-(aliltio)azetidín-2-ona (XVII) en benceno seco y se añaden 2,25 g de tetraacetato de plomo. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 3 horas y después se añade 1 g más de tetraacetato de plomo. Al cabo de 2 horas más a reflujo, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se recoge en 150 ml de acetato de etilo. El extracto orgánico se lava dos veces con 50 ml de agua cada vez, se seca y se evapora para dar 1,21 g de un aceite. Este último es cromatografiado sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (60-80°C), aumentando gradualmente la concentración de acetato de etilo desde 15 % hasta 35 %, para dar 500 mg del producto requerido (XVIII).

25

ν_{\max} (CHCl₃): 3380 cm⁻¹ (-NH), 1770 cm⁻¹ (β-lactama), 1750 cm⁻¹ (acetato), 1720 cm⁻¹ (éster), 1692 cm⁻¹ (amida), 1630 cm⁻¹ (doble enlace), 980 cm⁻¹ y 922 cm⁻¹ (alilo).

30

δ_{ppm} (CDCl₃): 2,0, 2,05, 2,29 (tres singletes, cada uno de ellos 3H, 2 C-Me y 1 OCOMe), 4,55 (s, 2H, metileno de la cadena lateral), 4,9-6,05 (m, 7H, β-lactama, alilo y

1 -CO₂CH₂-), 6,22 (s.a., 1H, S-CH-), 6,7-7,6 (m, 11 H, 10 Ar
+ 1 NH).

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta deberá recaer sobre las siguientes:

5

10

15

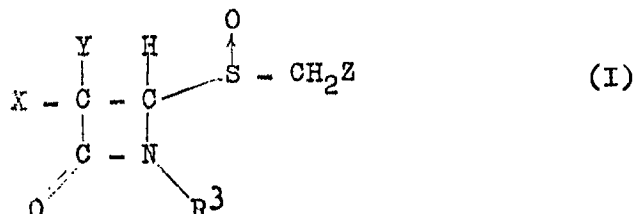
20

25

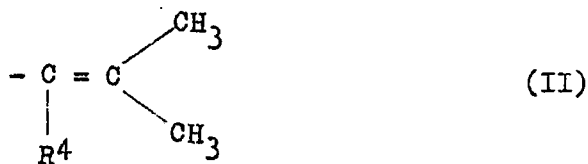
30

REIVINDICACIONES

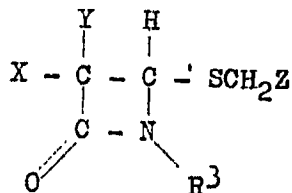
1. Un procedimiento para la preparación de nuevas β -lactamas sustituidas de formula (I)



donde X representa hidrógeno o halógeno o un grupo amino o amino sustituido; Y representa hidrógeno o, en los casos en que X es hidrógeno o halógeno, Y puede ser halógeno; R³ representa hidrógeno o un grupo de formula (II)



donde R⁴ representa un grupo ácido carboxílico o una sal, éster, tioéster o amida derivados de un grupo ácido carboxílico y Z representa hidrógeno o un grupo alquilo, alquénilo, alquinilo o arilo; cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar con un agente oxidante un compuesto de formula (VI):



donde X, Y, R³ y Z son los definidos anteriormente.

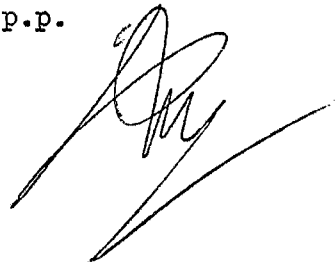
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que el agente oxidante es un perácido o una sal de un perácido, ozono, un halógeno en presencia de agua, un hipohalito o una fuente de hipohalito.

3. Se reivindica por último como objeto sobre

1 el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS β -LACTA-
MAS SUSTITUIDAS.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de veintidos pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 1 Julio 1.974
BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15

20

25

30