



Int. Cl.: C07D

428917

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS

Indiana 46206 Estados Unidos

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE ACIDOS ACETIDINSULFENICOS

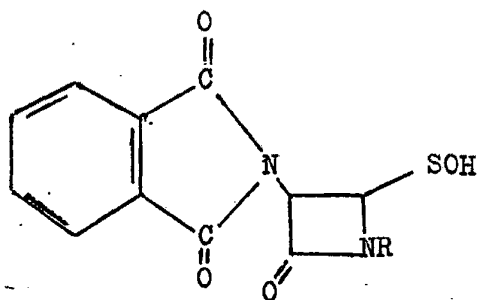
Prioridad: Patente estadounidense n.º 385.369 del 3-8-73



1

Esta invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula

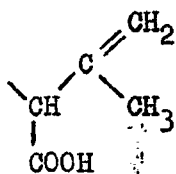
5



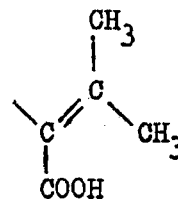
Fórmula I

Donde R is

10



Fórmula II

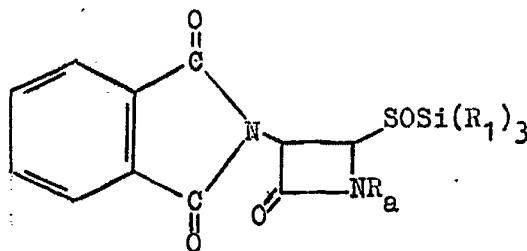


Fórmula III

15

La invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I descrito anteriormente por reacción de un compuesto de un éster silílico de fórmula

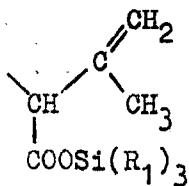
20



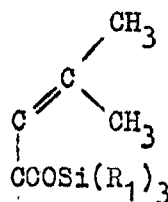
Fórmula IV

25

en la que Ra es



Fórmula V



Fórmula VI

30



1 y R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo, con agua o un alcohol.

Los antibióticos de cefalosporina han alcanzado recientemente considerable éxito como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades infecciosas del hombre.

5 Uno de los métodos mediante el cual se obtienen antibióticos de cefalosporina implica la transformación química de una penicilina. Este método fué inventado por Morin y Jackson (Patente Norteamericana N<sup>o</sup> 3.275.626) que describe y reivindica un procedimiento para transformar  
10 un éster de penicilín sulfóxido en un éster de desacetoxicefalosporina. Posteriormente se hicieron perfeccionamientos en este procedimiento de Morin-Jackson. Robin D. G. Cooper encontró que el uso de ciertos disolventes como carboxamidas terciarias (Patente Británica N<sup>o</sup> 1.204.972) o  
15 ciertos disolventes como sulfonamidas terciarias (Patente Británica N<sup>o</sup> 1.204.394) orienta el reagrupamiento por calentamiento de los ésteres de penicilín sulfóxido mas específicamente hacia la producción de los correspondientes ésteres de desacetoxicefalosporina y permite utilizar tem-  
20 peraturas mas bajas. Hatfield (Patente Norteamericana N<sup>o</sup> 3.591.585) mejoró las aportaciones de Cooper encontrando que la transformación de un éster de penicilín sulfóxido a un éster de desacetoxicefalosporina por calentamiento bajo condiciones ácidas en presencia de una carboxamida  
25 terciaria como disolvente se puede mejorar mas aun llevando a cabo la reacción en presencia de un ácido sulfónico y un medio para eliminar o inactivar el agua presente en la mezcla de reacción.

30 El mecanismo que se postula en la Patente Norteamericana N<sup>o</sup> 3.275.626 para la transformación del éster de



1 penicilin sulfóxido a un éster de desacetoxicefalosporina  
es por formación de un ácido sulfénico que implica la ro-  
tura del enlace S-C<sub>2</sub>. Este mecanismo está demostrado de  
modo concluyente en la actualidad, y además se ha demostra-  
5 do(R. D. G. Cooper, J.A.C.S. 92, [1970], pp. 5010-5011)  
que bajo las condiciones de la reacción se establece un  
equilibrio térmico entre el producto de partida sulfóxido  
y el producto intermedio ácido sulfénico.

10 El ácido sulfénico se considera que es un produc-  
to intermedio transitorio e inestable. Tras formación a  
partir del producto de partida, el penicilin sulfóxido, el  
ácido sulfénico se vuelve a transformar principalmente en  
el penicilin sulfóxido original o se transforma en desace-  
toxiccefalosporina deseada. El ácido sulfénico no se ha ais-  
15 lado íntegro a partir de la mezcla de reacción de expansión  
del anillo, y no se ha eceptado ningún camino por el cual  
se pudiera aislar. Se ha considerado que es un compuesto  
intermedio de la reacción muy transitorio.

20 Recientemente se ha descubierto que es posible fi-  
jar el ácido sulfénico intermedio durante la expansión del  
anillo del penicilin sulfóxido transformando el ácido sul-  
fénico transitorio en su correspondiente éster silílico.  
Esto se logra calentando el penicilin sulfóxido en presen-  
cia de un agente sililante que reacciona con el ácido sul-  
fénico intermedio para formar un éster silílico estable,  
25 el sulfenato de 2-azetidina. El éster silílico estable, por  
tratamiento con ácido, puede cerrar el ciclo al compuesto  
desacetoxicefalosporina deseado. En la obtención del éster  
silílico estable intermedio, la función carboxilo del peni-  
cilin sulfóxido que se emplea puede ser un carboxilo libre  
30

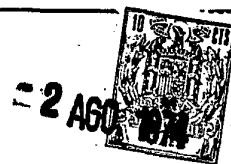


1 o uno protegido por un grupo protector de carboxi adecuado.  
Este difiere del procedimiento de Morin-Jackson de la Pa-  
tente Norteamericana N° 3.275.626 el cual requiere que el  
carboxilo del penicilin sulfóxido sea protegido adecuada-  
5 mente. En aquellos casos en que la función carboxilo es  
un grupo carboxílico libre el éster etílico intermedio re-  
sultante puede ser de nuevo sililado adecuadamente en la  
función carboxilo en la posición 3.

Se ha revelado que es posible convertir un éster  
10 silílico intermedio que contiene una función silil en el  
radical ácido sulfénico y en el radical carboxílico, en un  
compuesto carboxílico libre ácido sulfénico libre recupera-  
ble. Esto se ha realizado usando, como penicilin sulfóxido  
de partida, ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxi-3-car-  
15 boxílico. Se dispone de dos nuevos productos sulfénicos y  
los dos poseen actividad antibacterica.

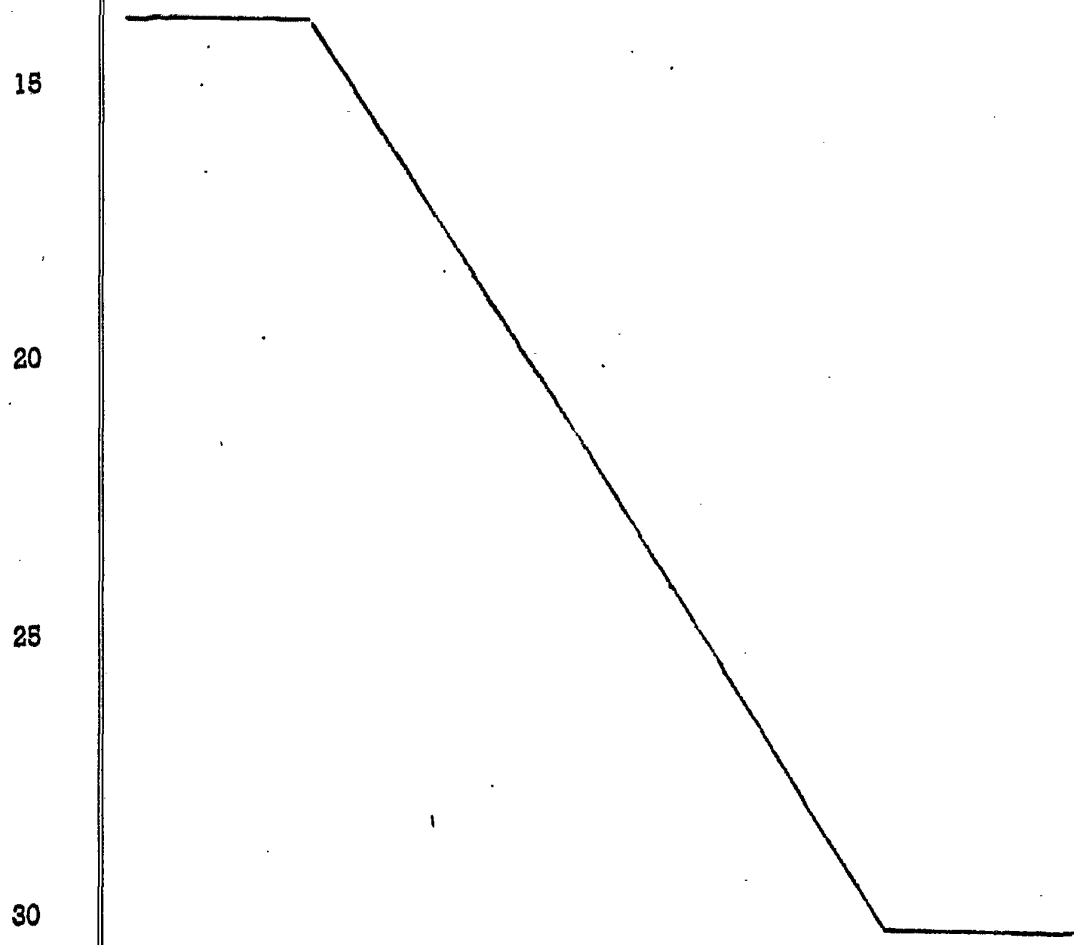
Los compuestos son ácido 3-ftalimido-1-(1'-carboxi-  
2'-metilpropenil-2')-4-oxo-2-azetidinsulfénico y ácido  
3-ftalimido-1-(1'-carboxi-2'-metilpropenil-1')-4-oxo-2-aze-  
20 tidinsulfénico. Estos compuestos se obtienen por hidrólisis  
suave de los ésteres silílicos correspondientes.

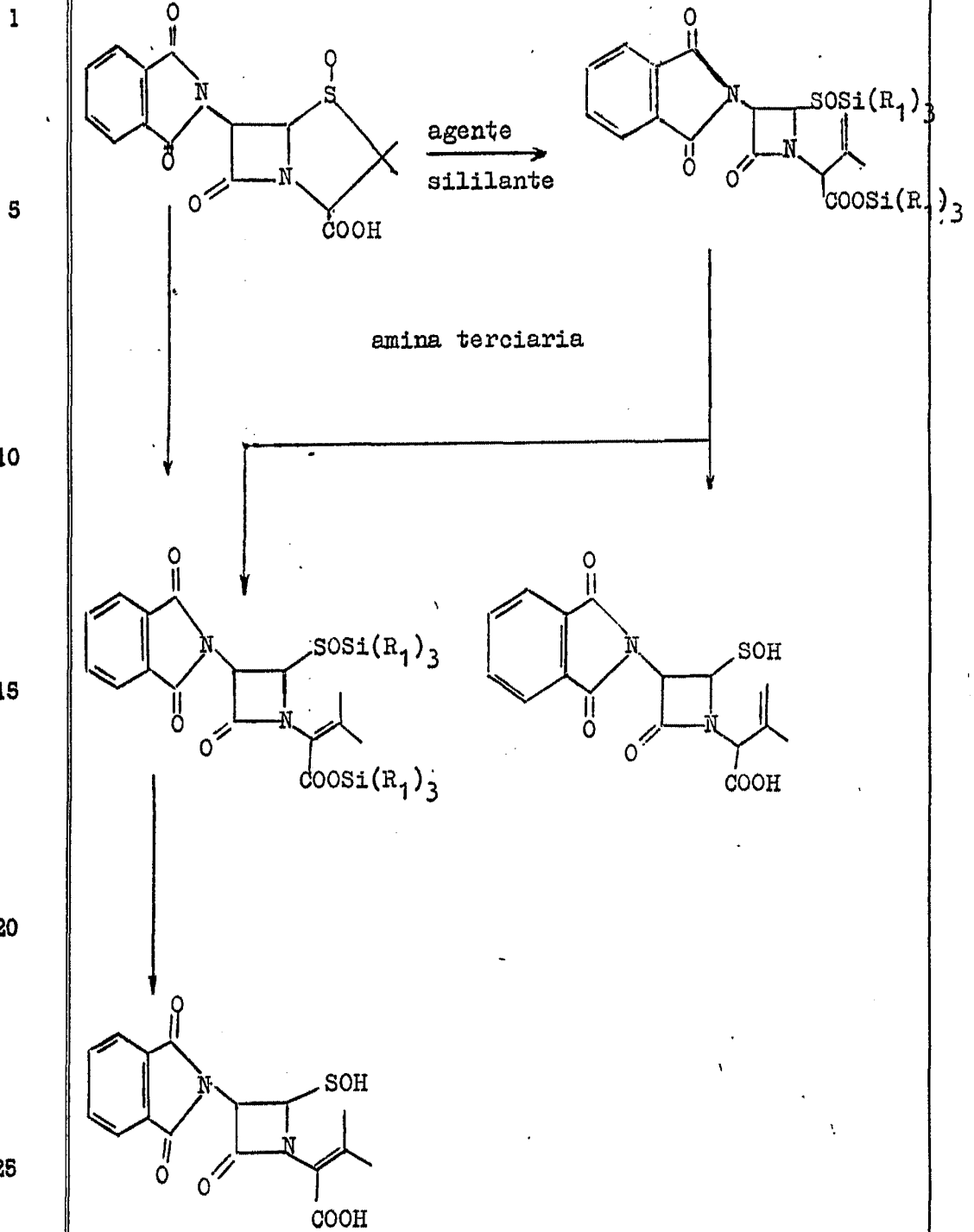
Ambos compuestos anteriormente mencionados tienen  
como origen último el ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-  
1-oxi-3-carboxílico. Se puede abrir el anillo de este peni-  
25 cilin sulfóxido al éster silílico, y el correspondiente  
éster silílico se puede convertir en los compuestos nuevos.  
La diferencia estructural de los dos compuestos nuevos re-  
side en la posición del doble enlace. La apertura del ani-  
llo del penicilin sulfóxido da lugar a la formación de un  
30 radical ácido 4-oxo-2-azetidinsulfénico que tiene en la po-



1 sición 1 un radical 2-metilpropenil-2 sustituido en 1 (do-  
ble enlace terminal). Bajo condiciones alcalinas suaves,  
el doble enlace extremo se puede isomerizar a una posición  
intermedia que da lugar a un ácido 4-oxo-2-azetidinsulfé-  
5 nico que tiene en la posición 1 un radical 2-metilprope-  
nil-1 sustituido en 1, o la estructura que tiene un doble  
enlace interior se puede obtener directamente a partir del  
penicilinsulfóxido añadiendo una pequeña cantidad de base,  
por ejemplo una amina terciaria, a la mezcla de reacción  
10 durante la apertura del anillo. Ambos compuestos tienen  
actividad antibacterica.

La serie de reacciones siguientes ilustra la ob-  
tención de los compuestos







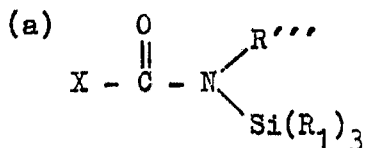
1 La transformación de penicilin sulfóxido se consigue calen-  
tando el sulfóxido con un agente sililante a una tempera-  
tura de unos 75°C a unos 150°C. El calentamiento del sul-  
fóxido se lleva a cabo en presencia de un disolvente iner-  
5 te adecuado, esencialmente anhidro. Se puede emplear cual-  
quier disolvente que sea inerte al penicilin sulfóxido y  
al agente sililante y que tenga un punto de ebullición su-  
ficientemente elevado para alcanzar la temperatura de reac-  
ción necesaria. Tales disolventes adecuados son benceno,  
10 acetato de etilo, acetonitrilo, dioxano, N,N-dimetilforma-  
mida, N,N-dimetilacetamida, y similares. También se pueden  
emplear mezclas de tales disolventes.

La mezcla de reacción que contiene el penicilin  
sulfóxido se calienta en presencia de un agente sililante  
15 a una temperatura dentro del intervalo anterior durante  
un periodo de tiempo necesario para que se efectue la  
transformación. Este periodo puede ser muy corto o algo  
mas largo, dependiendo de los reactivos que se empleen.  
Generalmente la mezcla se calienta durante un periodo des-  
de unas 0,5 horas a unas 24 horas. Se cree que la aplica-  
20 ción de calor al sulfóxido produce una rotura del enlace  
azufre-C<sub>2</sub>. La rotura del enlace azufre-C<sub>2</sub> da lugar a un á-  
cido sulfénico tipo intermedio que es susceptible de ata-  
que por el agente sililante. El ataque por el agente sili-  
lante produce un éster silílico estable. Puesto que el  
25 penicilin sulfóxido que se emplea contiene una función car-  
boxilo libre en posición 3, el agente sililante ataca el  
ácido sulfénico intermedio en dos puntos, a saber, en el  
radical ácido sulfénico y en el radical carboxílico libre.  
30 Se requiere un radical silílico para cada radical ácido



1 sulfénico y para cada radical carboxílico. Por tanto se  
necesita una relación 2 molar de agente sililante a peni-  
cillin sulfóxido; a menos que el agente sililante particu-  
lar que se utilice tenga una estructura tal que genere dos  
5 o mas radicales silílicos por molécula. En este último ca-  
so, se puede emplear una cantidad molar de agente sililan-  
te correspondiente menor. Generalmente se emplea un exceso  
de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 4 equivalentes de  
agente sililante por equivalente de reactivo total presen-  
10 te en el penicilin sulfóxido.

En la preparación del éster silílico intermedio,  
se puede emplear cualquier agente sililante que logre la  
sililación del ácido sulfénico formado por rotura térmica  
del penicilin sulfóxido. Cualquier agente sililante tal de-  
15 be contener al menos un radical que tenga la fórmula  
 $-\text{Si}(\text{R}_1)_3$  en la cual  $\text{R}_1$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o fenilo y, además,  
tal radical debe estar colocado en la molécula de agente  
sililante de modo que se desprenda fácilmente de la misma  
bajo las condiciones de la reacción y por tanto utilizable  
20 para formar el éster silílico del azetidín-2-sulfenato.  
Igualmente se pueden emplear mezclas de agentes sililantes.  
Preferentemente, cualquier mezcla de agentes sililantes de-  
be ser tal que cada agente sililante ocasione el mismo  
grupo protector del sililo. Los agentes sililantes prefe-  
25 ridos son los que tienen las fórmulas siguientes:



en la cual cada  $\text{R}_1$  es independientemente alquilo  
30  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o fenilo,  $\text{R}''''$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$

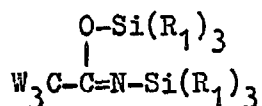


1

o fenilo y X es  $\begin{matrix} & R'''' \\ & \diagup \\ -N & \\ & \diagdown \\ & J \end{matrix}$  en el cual J es hidrógeno o  $-\text{Si}(\text{R}_1)_3$ , o X es  $-\text{CW}_3$  en el cual W es independientemente hidrógeno, trifluormetilo o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3$ ;

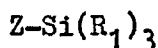
5

(b)



en la cual  $\text{R}_1$  y W son como se definió en (a); y

(c)



10

en la cual  $\text{R}_1$  es como se definió en (a) y Z es halógeno, alquenciloxi  $\text{C}_2-\text{C}_3$ , alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3-\text{SO}_3^-$ ,  $-\text{O-Si}(\text{R}_1)_3$ ,  $-\text{S-Si}(\text{R}_1)_3$  o  $\begin{matrix} & \text{R}_5 \\ & \diagup \\ -N & \\ & \diagdown \\ & \text{R}_6 \end{matrix}$  en el cual  $\text{R}_5$

15

es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_3$  y  $\text{R}_6$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_4$  o  $-\text{Si}(\text{R}_1)_3$ , o  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$ , juntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que tiene 5 o 6 átomos, hasta 3 de los cuales, además del átomo de nitrógeno ya citado, son independientemente nitrógeno, azufre u oxígeno.

20

De los agentes sililantes preferidos anteriores, es mejor que  $\text{R}_1$  definido antes sea fenilo o metilo, tomado de la definición de alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$ . Lo mejor de todo es que  $\text{R}_1$  sea metilo.

25

Ejemplos típicos de agentes sililantes que se pueden emplear en el procedimiento de esta invención son:

N,O-bis-(trimetilsilil) acetamida, N,O-bis-(triethylsilil) acetamida, N,O-bis-(trifenilsilil) acetamida, N,O-bis-(trimetilsilil) trifluoracetamida, N,O-bis-(tripropilsilil) trifluoracetamida, N,O-bis-(trifenilsilil) trifluoracetamida,

30

2 AGO



1 N-trimetilsililacetamida, N-tributilsililacetamida, N-tri-  
fenilsililacetamida, N-metil-N-trimetilsililacetamida, N-e-  
til-N-tri e tilsililacetamida, N-metil-N-trifenilsililaceta-  
5 mida, N-trimetilsilil-N,N'-difenilurea, N-trietilsilil-N,  
N'-difenilurea, N-trifenilsilil-N,N'-difenilurea, propen-  
oxitrimetilsilano, etenoxitrietilsilano, propenoxitriphenil-  
silano, metano sulfonato de trimetilsililo, etano sulfona-  
to de tripropilsililo, propano sulfonato de trifenilsililo,  
trimetilclorosilano, trietilclorosilano, trifenilclorosi-  
10 lano, hexametildixilazano, hexaetildixilazano, hexafenil-  
disilazano, N-trimetilsilil-t-butilamina, N-tripropilsilil-  
t-butilamina, N-trifenilsilil-t-butilamina, N-trimetilsil-  
lildietilamina, N-trietilsilildimetilamina, N-trifenilsil-  
lilmetiletilamina, N-trimetilsililimidazol, N-trietilsilil-  
15 imidazol, N-trifenilsililimidazol, hexametildisiloxano, he-  
xapropildisiloxano, hexafenildisiloxano, hexametildisil-  
tiano, hexaetildisiltiano, hexafenildisiltiano, y similares.

En la obtención del éster silílico a partir del  
penicilin sulfóxido se puede utilizar cualquier agente si-  
20 lilante de los antes citados. Sin embargo, se tienen que  
evitar condiciones fuertemente alcalinas, o tiene lugar  
rotura del anillo de  $\beta$ -lactama. Por tanto se tienen que  
observar precauciones especiales en aquellos casos en que  
se emplee un silazano como agente sililante. Puesto que al  
25 uso de un silazano da lugar a la producción concomitante  
de amoniaco durante la sililación, se tiene que poner cui-  
dado en asegurarse de la neutralización inmediata de al  
menos la mayor parte del amoniaco así producido. Esto se  
puede conseguir añadiendo a la mezcla de reacción una can-  
30 tidad menor de un ácido que inactive el amoniaco que se ge-



1        nera. Un resultado similar se puede conseguir empleando  
una combinación del silazano y un halosilano como agente  
sililante. El halosilano genera un haluro de hidrógeno co-  
mo subproducto de la formación del éster silílico y el ha-  
5        luro de hidrógeno en cambio elimina el amoniaco liberado  
a partir del silazano. Como se indicó con mas detalle ante-  
riormente, si se permite que quede intacta una cantidad  
pequeña del amoniaco generado, tiene lugar la isomerización  
del doble enlace desde la posición extrema a la posición  
10       interior, aunque sin que tenga lugar la destrucción del  
anillo de  $\beta$ -lactama.

Del mismo modo se debe tener cuidado cuando se  
emplee un halosilano como agente sililante. Puesto que se  
forma un haluro de hidrógeno durante tal sililación, las  
15       condiciones ácidas producidas por esto pueden ocasionar  
cierre del anillo a la desacetoxicefalosporina de acuerdo  
con el procedimiento descrito en la Patente Norteamericana  
de Morin-Jackson N<sup>o</sup> 3.275.626. Para evitar esta posibilidad  
se prefiere emplear una mezcla de agentes sililantes que  
20       contiene una cantidad suficiente de un silazano para neu-  
tralizar, por formación de amoniaco, el haluro de hidróge-  
no que se forme.

El éster silílico se puede aislar a partir de la  
mezcla de reacción de sililación y luego tratarlo hasta  
25       lograr la rotura de la función silil y formación del com-  
puesto ácido sulfénico libre, o la mezcla de reacción que  
contiene el éster silílico puede asimismo ser sometida a  
tal tratamiento.

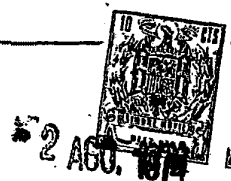
El éster silílico así obtenido tiene un doble en-  
30       lace terminal (en condiciones normales). El producto se



1 puede isomerizar a su correspondiente compuesto con doble  
enlace interior sometiendo el producto a condiciones alcali-  
linas. El éster silílico con doble enlace interior se puede  
5 obtener directamente a partir del penicilin sulfóxido du-  
rante la sililación incluyendo en la mezcla de reacción  
un reactivo que aporte alcalinidad a la mezcla o por adi-  
ción de un reactivo tal a la mezcla de reacción. También  
se puede conseguir usando, por ejemplo, una combinación de  
un silazano y un halosilano como agente sililante en la  
10 cual el silazano se encuentra en un ligero exceso, suficien-  
te para generar in situ durante la sililación una canti-  
dad pequeña de amoníaco. También se puede conseguir la iso-  
merización fácilmente utilizando como agente sililante una  
bis-trimetilsililacetamida de tipo comercial, puesto que  
15 este reactivo generalmente contiene pequeñas cantidades de  
trietilamina como impureza. Desde luego, el compuesto éster  
silílico con doble enlace terminal se puede preparar espe-  
cíficamente, aislar y luego someter a tratamiento alcalino  
para conseguir la isomerización al compuesto éster silílico  
20 con doble enlace interior.

Los reactivos alcalinos preferidos para la isome-  
rización son las aminas terciarias que tienen un  $pK_a$  en agua  
desde aproximadamente 4 hasta aproximadamente 10. Las ami-  
nas terciarias pueden ser, alifáticas, cicloalifáticas, a-  
25 romáticas o heterocíclicas, y son, por ejemplo, trietilami-  
na, diisopropiletilamina, 1,5-diazobiciclo[4,3,0]noneno-5,  
N-metilmorfolina, piridina, picolina, N,N-dimetilanilina,  
quinoleína, y similares.

Las aminas terciarias preferidas son las trialkil-  
30 aminas en las cuales cada grupo alquilo tiene de 1 a 4 áto-



1 mos de carbono. Tales aminas terciarias características  
son trietilamina, dipropiletilamina, dimetiletilamina, me-  
tildietilamina, tripopilamina, tributilamina, dimetilbutil-  
amina, y similares. Muy preferentemente se utiliza la trie-  
5 tilamina como amina terciaria.

La transformación del compuesto éster silílico de  
2-metilpropenil-2 al isómero 2-metilpropenil-1 se consigue  
con facilidad simplemente sometiendo el primero a condi-  
ciones alcalinas. Solo son necesarias cantidades catalíti-  
cas del reactivo alcalino para conseguir la isomerización,  
10 si bien se pueden emplear cantidades mayores del reactivo  
alcalino. El factor importante es que el reactivo sea su-  
ficientemente alcalino para llevar a cabo la isomerización,  
pero no tan alcalino que produzca también la destrucción  
15 del anillo de azetidionona ( $\beta$ -lactama). Como se indicó, el  
reactivo alcalino se puede añadir a la mezcla de reacción  
durante la sililación o se puede poner específicamente en  
contacto con el compuesto éster silílico del 2-metilprope-  
nil-2 disolviendo los dos juntos en un disolvente inerte  
20 adecuado.

La transformación del éster silílico (sea el com-  
puesto del 2-metilpropenil-2 o el compuesto del 2-metilpro-  
penil-1) en el ácido sulfénico libre se lleva a cabo tra-  
tando el éster silílico con agua o con un alcohol. Prefe-  
25 rentemente el alcohol es un alcohól  $C_1-C_4$  o un diól  $C_2-C_3$ .  
Tales alcoholes característicos son, por ejemplo, metanol,  
etanol, alcohol n-propílico, alcohol isopropílico, alcohol  
n-butílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, etilen  
glicol, propilen glicol, 1,3-propanodiol, y similares.

30 Los compuestos ésteres silílicos son altamente sen-



1 sibles a la acción del agua o de un alcohol y se transfor-  
man rápidamente en el correspondiente derivado de ácido car-  
boxílico libre, ácido sulfénico libre. Por ejemplo, la trans-  
5 formación tiene lugar sometiendo el éster silílico a un am-  
biente que contiene pequeñas pero suficientes cantidades  
de humedad. Especialmente esta transformación a la estruc-  
tura de ácido carboxílico libre, ácido sulfénico libre, se  
puede llevar a cabo disolviendo el éster silílico en un  
10 disolvente inerte adecuado y agitando la disolución resul-  
tante en presencia de aire húmedo. De este modo, los com-  
puestos de ácido carboxílico libre, ácido sulfénico libre  
se obtienen muy fácilmente a partir de sus correspondientes  
ésteres silílicos.

15 La temperatura de esta transformación es general-  
mente de unos  $-20^{\circ}\text{C}$  a unos  $+5^{\circ}\text{C}$ , pudiéndose utilizar tam-  
bien temperaturas mas altas o mas bajas. Temperaturas de  
reacción mas bajas pueden alargar el tiempo de la reacción.

20 Generalmente se emplea un disolvente inerte ade-  
cuado, es decir, uno que ni es ácido ni básico; sin embargo  
esto no es esencial y se emplea solo con objeto de conse-  
guir mejor contacto con el agua o el alcohol.

25 La reacción del éster silílico con el agua o el  
alcohol requiere la disponibilidad de al menos un hidrógeno  
por función silil. Así, si el agua o el alcohol reactivo es  
tal que solo tiene un hidrógeno disponible por molécula,  
son necesarios al menos dos moles del reactivo por mol de  
éster silílico, puesto que el último contiene dos funciones  
silil por molécula. Por supuesto, si el reactivo es, por  
ejemplo, un glicol, son disponibles dos hidrógenos por mo-  
30 lécula y de este modo se requiere una cantidad de reactivo



1 correspondientemente menor. Sin embargo es importante que  
se use suficiente cantidad de reactivo para conseguir el  
desplazamiento de cada función silil.. Puede estar presente  
un gran exceso de reactivo sin que se experimente un efec-  
5 to adverso por ello.

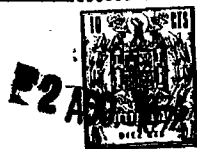
Los compuestos tienen actividad antibacterica. Es-  
pecíficamente, la actividad antibacterica es indicada con-  
tra un grupo de bacterias gram-positivas, por ejemplo,  
Bacillus subtilis, Sarcina lutea, Mycobacterium avium, Sta-  
10 phylococcus aureus, Serratia marcescens, y Pseudomonas sola-  
nacearum.

Los compuestos se pueden utilizar como medicamen-  
tos antibactericos para tratar infecciones, especialmente  
por los microorganismos antes citados, como aditivos para  
15 preservar productos alimenticios o como desinfectantes, para  
usar, por ejemplo, en hospitales y similares.

#### Ejemplo 1

Se prepara una mezcla de 1,10 g, 3 milimoles, de  
ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxi-3carboxílico, se-  
20 cado a vacio, 0,78 ml, 6 milimoles, de trimetilclorosilano,  
y 0,63 ml, 6 milimoles, de hexametildisilazano en 10 ml de  
benceno seco. El sistema se mantiene libre de humedad me-  
diante un tubo de secado con cloruro cálcico, y la mezcla  
se calienta a unos 40°C mientras se disuelve el penicilin  
25 sulfóxido. A continuación se calienta a reflujo la mezcla  
durante una 6 horas y se evapora a vacio a 50°C hasta un  
residuo gomoso casi incoloro de 3-ftalimido-4-oxo-1-(1'-tri-  
metilsililoxicarbonil-2'-metilpropenil-2')azetidín-2-sulfe-  
rato de trimetilsililo.

30 Análisis, calculado para  $C_{21}H_{29}N_2O_6Si_2S$ :



1 C, 52,15; H, 5,97; N,5,28; S, 6,32  
Encontrado: C, 51,91; H, 5,71; N, 5,28; S, 6,41  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>27</sup> -45,5° (benceno).  
5 RMN (Cl<sub>3</sub>CD)  $\delta$  0,05 (s, 9H), 0,37 (s, 9H), 2,05  
(s, 3H), 5,01 (s, 1H), 5,15 (d, 2H, J=5), 5,84  
(bs, 2H), y 7,84 (m, 4H).  
IR (Cl<sub>3</sub>CH) 3010, 1800, 1740, 1400 y 854 cm<sup>-1</sup>.

El éster silílico del sulfenato se disuelve en suficiente cloroformo frío para obtener una disolución del mismo del 2-3 por ciento. La disolución se enfria y agita en frío durante la noche en contacto con aire húmedo. La mezcla se evapora a sequedad a vacío hasta obtener una goma amarillo clara de la que el análisis por RMN indica ser ácido 3-ftalimido-1-(1'-carboxi-2'-metilpropenil-2')-4-oxo-10 2-azetidinsulfénico. pK<sub>a</sub> (N,N-dimetilformamida 66 por ciento y agua 34 por ciento) 5,0 y 7,0; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -105,2° (50:50 benceno: etanol, c 5,48 mg/ml).

Ejemplo 2

Se prepara una mezcla de 1,10 g, 3 milimoles, de ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxi-3-carboxílico, 20 secado a vacío, 1,50 ml, unos 6 milimoles, de N,O-bis-(trimetilsilil) acetamida, impurificada con una pequeña cantidad de trietilamina, en 10 ml de benceno seco. El sistema se mantiene libre de humedad mediante un tubo de secado que contiene cloruro cálcico, y la mezcla se calienta a 25 reflujo a unos 83°C durante unas 6 horas. A continuación la mezcla se evapora a sequedad a vacío. Se continua el tratamiento a vacío durante el fin de semana, durante el cual sublima algo de acetamida, pero la mayor parte de la 30 misma queda en la mezcla. Se continua la separación a vacío



1 durante la noche a unos 50°C, y se obtiene un semipolvo  
amarillo. Se demuestra por RMN que el polvo es 3-ftalimido-  
4-oxo-1-(1'-trimetilsililoxicarbonil-2'-metilpropenil-1')  
azetidín-2-sulfenato de trimetilsililo.

5 RMN (Cl<sub>3</sub>CD) δ 0,05 (s, 9H), 0,37 (s, 9H), 2,22 (s,  
3H), 2,30 (s, 3H), 5,78 (s, 2H) y 7,80 (m, 4H).

IR (Cl<sub>3</sub>CH) 3020, 1796, 1750, 1400, 1265, y 850 cm<sup>-1</sup>.

El éster silílico del sulfenato se disuelve en  
suficiente cloroformo frío para obtener una disolución del  
10 mismo del 2-3 por ciento. La disolución se enfria y agita  
durante la noche en contacto con el aire húmedo. A conti-  
nuación la mezcla se evapora a sequedad a vacío para obte-  
ner ácido 3-ftalimido-1-(1'-carboxi-2'-metilpropenil-1')-  
4-oxo-2-azetidinsulfénico en forma de una goma amarillo  
15 claro. pK<sub>a</sub> (N,N-dimetilformamida 66 por ciento y agua 34  
por ciento) 5,6 y 7,5; [α]<sub>D</sub> +6,4° (50:50 benceno:etanol,  
c 1,57 mg/ml).

20 RMN (Cl<sub>3</sub>CD-ácido trifluoroacético): δ 2,25 (d, 6H,  
J=2,5), 5,80 (s, 2H), 7,54 (s, 1H) 7,85 (m, 4H), y 11,53  
(bs, 1H).

IR (Cl<sub>3</sub>OH): 3500 ~ 3120, 1785, 1730 y 1390 cm<sup>-1</sup>.

### Ejemplo 3

25 Se prepara una mezcla de 2,20 g, 6 milimoles, de  
ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1oxi-3-carboxílico, seca-  
do a vacío, 1,56 ml, 12 milimoles, de trimetilcloroxilano  
y 1,26 ml, 12 milimoles, de hexametildisilazano en 20 ml  
de benceno seco. El sistema se mantiene libre de humedad  
mediante un tubo de secado que contiene cloruro cálcico, y  
la mezcla se mantiene a reflujo durante uns 5 horas, duran-  
30 te las cuales se forma cloruro amónico como una suspensión



1 en la mezcla de reacción y se recoge en el condensador del  
equipo de reacción. A continuación se enfría la mezcla a  
temperatura ambiente, se filtra y se evapora hasta una go-  
ma transparente que por RMN muestra ser 3-ftalimido-4-oxo-  
5 1-(1'-trimetilsililoxycarbonil-2'-metilpropenil-2')azetidín-  
2-sulfenato de trimetilsililo.

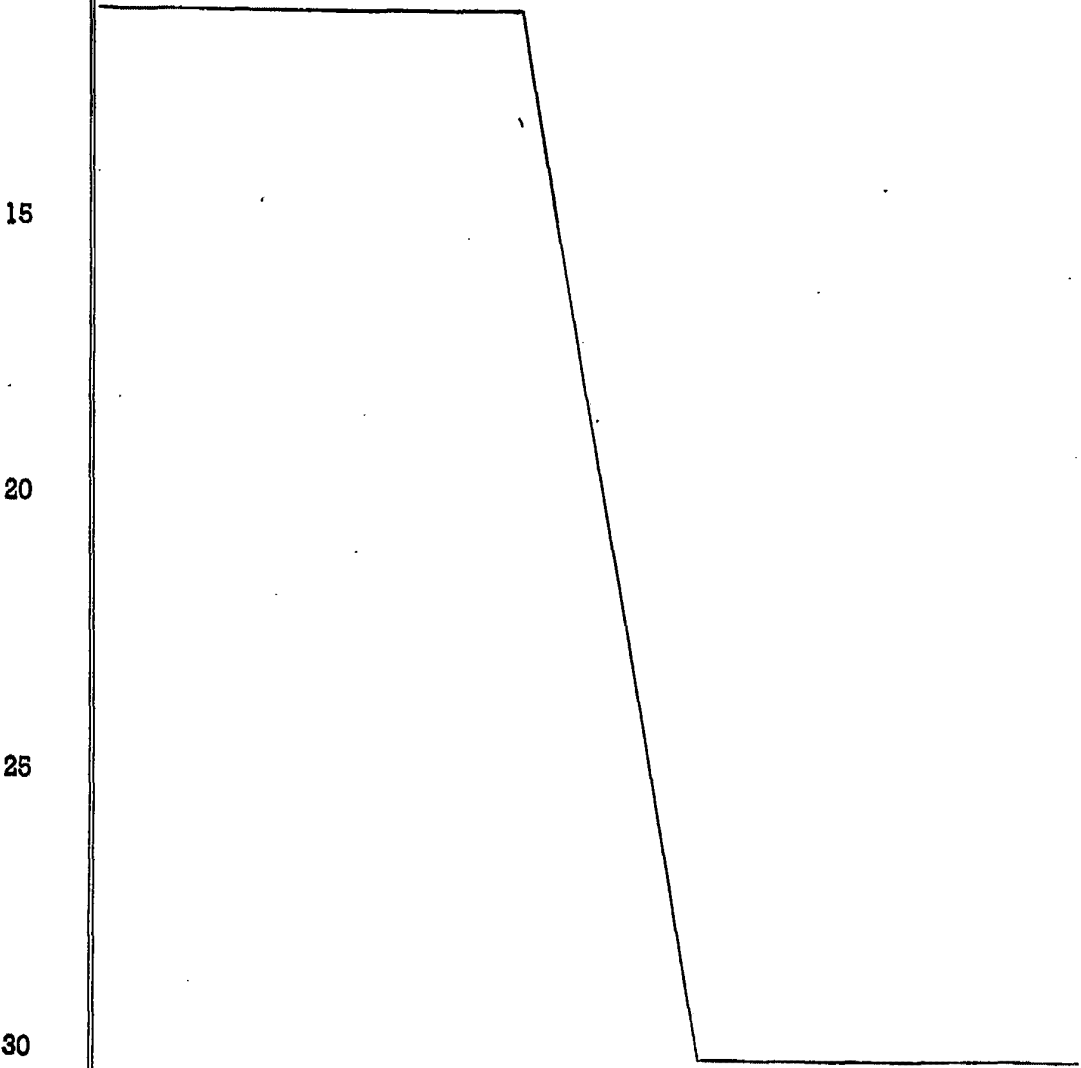
El éster silílico del sulfenato se disuelve en  
benceno anhidro, y se añaden unos 20 microlitros de trie-  
tilamina. Se agita la mezcla a temperatura ambiente duran-  
10 te unas 4 horas. A continuación se evapora la mezcla de  
reacción a sequedad a vacío para obtener una goma amarillo  
claro que por RMN muestra ser 3-ftalimido-4-oxo-1(1'-trime-  
tilsililoxycarbonil-2'-metilpropenil-1')azetidín-2-sulfena-  
15 to de trimetilsililo que contiene algo del correspondiente  
compuesto con ácido sulfénico libre, ácido carboxílico li-  
bre.

#### Ejemplo 4

Se prepara una mezcla de 1,10 g, 3 milimoles de  
ácido 6-ftalimido-2,2-dimetilpenam-1-oxi-3-carboxílico, se-  
20 cado a vacío, 0,39 ml, 3 milimoles, de trimetilclorosilano,  
0,95 ml, 6 milimoles, de hexametildisilazano, y 0,02 ml de  
trietilamina en 20 ml de benceno seco. El sistema se man-  
tiene libre de humedad mediante un tubo de secado que con-  
tiene cloruro cálcico y la mezcla se mantiene a reflujo  
25 durante unas 4 horas. A continuación la mezcla se evapora  
a sequedad a vacío para obtener 3-ftalimido-4-oxo-1(1'-tri-  
metilsililoxycarbonil-2'-metilpropenil-1')azetidín-2-sulfe-  
nato de trimetilsililo en forma de polvo amarillo. RMN  
§(Cl<sub>3</sub>CD): 0,5 (s, 9H), 0,37 (s, 9H), 2,22 (s, 3H), 2,30  
30 (s, 3H), 5,78 (s, 2H) y 7,80 (m, 4H).



1                    Se determinó la actividad antibacterica de los  
compuestos de ácido sulfénico en un ensayo que emplea el  
método de difusión de discos de Bauer-Kirby. Los compues-  
tos se ensayaron a una concentración de 0,15 mg/disco. Los  
5 resultados, expresados en milímetros de diámetro de la zo-  
na de inhibición, se muestran en la Tabla siguiente. En la  
Tabla, I se refiere a ácido 3-ftalimido-1-(1'-carboxi-2'-  
metilpropenil-2')-4-oxo-2-azetidinsulfénico y II se refiere  
a ácido 3-ftalimido-1-(1'-carboxi-2'-metilpropenil-1')-4-  
10 oxo-2-azetidinsulfénico.





1

Tabla

	<u>Organismo</u>	<u>I</u>	<u>II</u>
	<u>Staphylococcus aureus</u>	29	29
	<u>Bacillus subtilis</u>	23	22
5	<u>Sarcina lutea</u>	22	20
	<u>Mycobacterium avium</u>	Tr.	Tr.
	<u>Sacharomyces pastorianum</u>	--	--
	<u>Neurospora crassa</u>	--	--
	<u>Candida albicans</u>	--	--
10	<u>Fusarium moniliforme</u>	Tr.	Tr.
	<u>Trichophyton mentagraphytes</u>	--	--
	<u>Proteus vulgaris</u>	Tr.	--
	<u>Salmonella gallinarum</u>	--	--
	<u>Escherichia coli</u>	Tr.	--
15	<u>Pseudomonas aeroginosa</u>	--	--
	<u>Klebsiella pneumoniae</u>	--	--
	<u>Serratia marcescens</u>	11	9
	<u>Pseudomonas solanacearum</u>	18	18

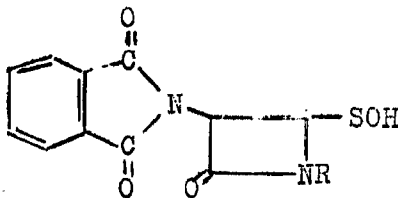
20

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ácidos acetidinsulfenicos de fórmula

25



Fórmula I

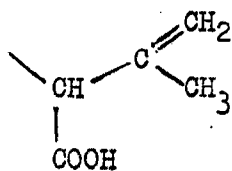
Rg

30

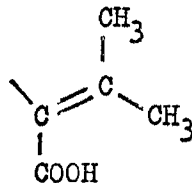
donde R es



1



o



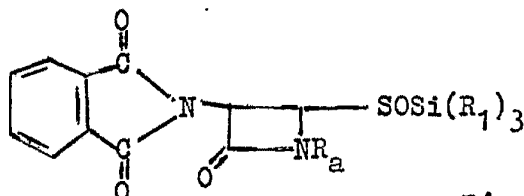
5

Fórmula II

Fórmula III

caracterizado por reaccionar un compuesto éster silílico de fórmula

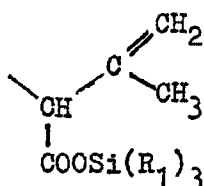
10



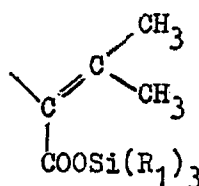
Fórmula IV

donde R<sub>a</sub> es

15



o



Fórmula V

Fórmula VI

y R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fenilo, con agua o alcohol.

20

2. El procedimiento de la reivindicación 1, caracterizado porque el éster silílico se hace reaccionar a una temperatura entre unos -20°C a unos +5°C.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R<sub>1</sub> es metilo.

25

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque el éster silílico se hace reaccionar con agua.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, caracterizado porque el éster silílico se pone en contacto con aire húmedo.

*Rg*

30

6. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2,



1        caracterizado porque el éster silílico se hace reaccionar  
         con alcohol.

5        7. El procedimiento de la reivindicación 6,  
         caracterizado porque el alcohol es un alcohol  $C_1-C_4$  o un  
         diol  $C_2-C_3$ .

8. Se reivindica por último como objeto que ha  
de recaer la Btente de Invención que se solicita UN PROCE-  
DIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS ACETIDINSUFLENICOS.

10        Todo conforme queda descrito y reivindicado  
         en la presente Memoria descriptiva que consta de veintitres  
         páginas mecanografiadas.

Madrid, 2 de Agosto 1.974

BERNARDO UNGRIA  
P.P.

15

20

25

*pa*

30