

Número 431.709

(Como divisonal de la solicitud de patente española nº 402.958 del 10 de Mayo de 1.972)

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un_a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

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

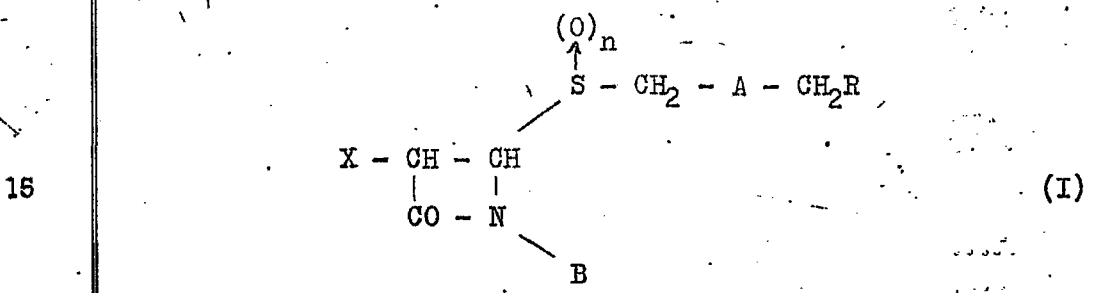
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE UNA AZETIDIN-2-ONA

Prioridad: Patente británica n.º 33629 del 16-7-71;
" " " 00141 3-1-72;
" " " 18692 21-4-72

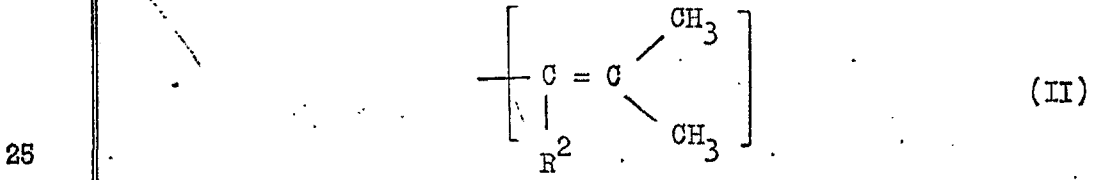


1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
 obtención de azetidín-2-onas sustituidas que son valiosas
 como intermediarios en la síntesis de cef-3-emas sustituidas
 con actividad antimicrobiana. La invención también se refie-
 5 re a nuevas azetidín-2-onas obtenibles por este procedimien-
 to y también a un método para la preparación de cef-3-emas
 sustituidas utilizando azetidín-2-onas como productos inter-
 medios.

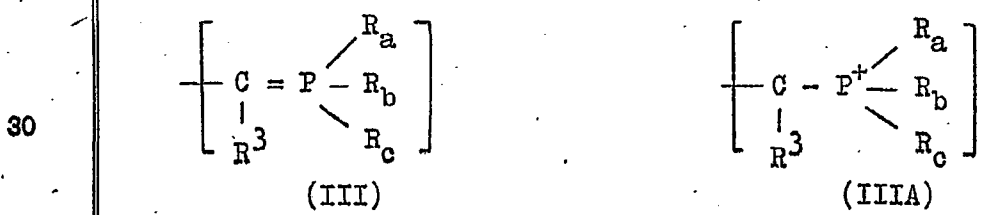
10 De acuerdo con un aspecto de esta invención, se propor-
 ciona un procedimiento para la preparación de azetidín-2-onas
 sustituidas de fórmula (I):

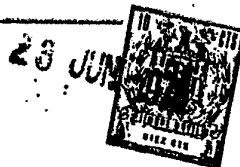


20 donde n representa 0 ó 1; X representa un grupo amino o un
 grupo amino sustituido; R representa hidrógeno o un radical
 orgánico; A representa un grupo cetal $\begin{array}{c} > \text{C} - \text{OR}^1 \\ > \text{C} - \text{OR}^1 \end{array}$ donde R¹ re-
 presenta un grupo alquilo C₁-C₃; y B representa (1) hidróge-
 no, (2) un grupo de fórmula (II):



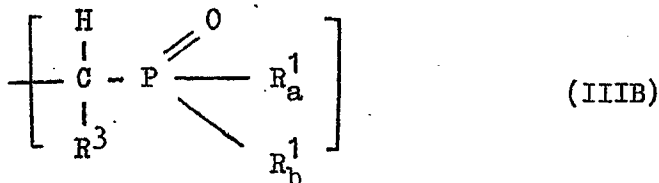
30 donde R² representa un grupo ácido carboxílico esterificado,
 (3) un grupo de fórmula (III) o (IIIA)





1 donde R³ es un grupo ácido carboxílico esterificado y R_a,
 R_b y R_c son cada uno un grupo alquilo inferior, arilo o aral-
 quilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido o
 (4) un grupo de fórmula (IIIB):

5



10

donde R_a¹ y R_b¹ son grupos alcoxi o aralcoxi sustituidos o sin
 sustituir; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar
 un compuesto de fórmula (IV) con un alcohol inferior, en pre-
 sencia de una fuente de iones mercúricos como catalizador.

El procedimiento descrito en el párrafo anterior pro-
 duce azetidín-2-onas sustituidas de fórmula (I).

15

En la fórmula (I) el grupo X ha sido definido como un
 grupo amino o amino sustituido. El término "grupo amino sus-
 tituido" comprende grupos amino monosustituidos y disustitui-
 dos.

20

Los compuestos de fórmula (I) se obtienen a partir de
 compuestos de fórmula (IV) como materiales de partida. El
 grupo X en los compuestos (IV) debe sobrevivir a las condicio-
 nes de reacción para terminar como grupo X en los compuestos
 (I). Como los grupos amino libres y los grupos amino protona-
 dos tienen tendencia a ser algo reactivos, no siempre es con-
 25 veniente efectuar la reacción utilizando los compuestos (IV)
 donde X es cualquiera de estos grupos. Preferiblemente, el
 material de partida (IV) es aquél en el que el grupo X es
 un grupo amino sustituido. La identidad de los sustituyentes
 no es crítica pero, naturalmente, debe ser tal que el grupo
 30 amino sustituido X completo sea estable en las condiciones



1 particulares de reacción elegidas. Si el grupo amino susti-
tuido particular elegido puede ser convertido en un grupo
amino libre sin descomponer el anillo de β -lactama de los
compuestos (I), entonces puede ser preferible preparar los
5 compuestos (I) donde X es un grupo amino libre partiendo del
compuesto (IV) donde X es un grupo amino sustituido y poste-
riormente separando los sustituyentes. Son ejemplos de gru-
pos amino sustituidos X que pueden encontrarse presentes en
los materiales de partida (IV) y que, después de la reacción
10 para producir los compuestos (I), pueden ser convertidos en
grupos amino libres los siguientes: trifenilmetilamino (el
grupo trifenilmetilo se puede separar por hidrólisis ácida o
hidrogenación catalítica); terc-butoxicarbonilamino (separa-
ble por tratamiento con un ácido anhídrido); tricloroetoxicar-
bonilamino (separable por reducción con cinc y ácido acético);
15 grupos acilamino, v.g. fenilacetilamino o fenoxiacetilamino
(separables, si se desea, enzimáticamente o por procedimien-
tos químicos conocidos).

20 Refiriéndonos de nuevo a los productos del procedimien-
to antes descrito, es decir las azetidín-2-onas sustituidas
(I), se observará que el grupo B es hidrógeno o uno de los
grupos (II), (III), (IIIA) o (IIIB). Cuando B es un grupo
de fórmula (II), (III), (IIIA) o (IIIB), los grupos R^2 y R^3
han sido definidos como grupos ácido carboxílico esterifica-
do. De nuevo este grupo ácido carboxílico esterificado no to-
ma parte en la reacción antes descrita y su identidad en este
25 aspecto no es crítica. Sin embargo, los compuestos (I) más
versátiles se obtienen cuando R^2 y R^3 son grupos ácido car-
boxílico esterificado que pueden ser convertidos fácilmente
30 en grupos ácido carboxílico libres sin dañar al resto de la



JUN 1976

1 molécula. Son ejemplos de estos ésteres los ésteres terc-
butílico y p-metoxibencílico (ambos separables con un ácido
fuerte anhidro como ácido trifluoracético). Sin embargo, en
ocasionen pueden emplearse otros ésteres quizá menos fácilmen-
5 te separables, por ejemplo ésteres o tioésteres alquílicos
inferiores (v.g. ésteres o tioésteres metílicos, etílicos o
propílicos); ésteres o tioésteres aralquílicos (v.g. ésteres
o tioésteres bencílicos, bencílicos sustituidos o benzohidrí-
licos); ésteres o tioésteres arílicos (v.g. ésteres o tioés-
10 teres fenílicos o fenílicos sustituidos); ésteres aciloxialqui-
licos (v.g. ésteres acetoximetílicos o pivaloiloximetílicos).

El grupo R en los materiales de partida de fórmula
(IV) (y por lo tanto también en los productos finales de fór-
mula (I)) ha sido ampliamente definido como hidrógeno o un
15 grupo orgánico. Hemos encontrado que seleccionando las condi-
ciones de reacción y los materiales de partida cuidadosamente,
la reacción antes descrita puede ser llevada a cabo con una
amplia gama de grupos orgánicos R presentes en los materiales
de partida. Diremos más sobre la relación entre el grupo R
20 y las condiciones de reacción más adelante, pero por el momen-
to será suficiente indicar que, en general, R puede ser hi-
drógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, aralquilo susti-
tuido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o un
grupo heterocíclico que puede llevar sustituyentes en el ani-
25 llo. En particular, R puede ser un grupo alquilo o cicloalqui-
lo C₁ a C₆ sin sustituir; un grupo fenilo; un grupo fenilal-
quilo en el que el radical alquilo contiene de 1 a 4 átomos
de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un
30 grupo heterocíclico monocíclico.



1

En los párrafos anteriores, se ha hecho referencia a la relación entre las condiciones de reacción y la identidad de varios grupos situados sobre el material de partida (IV). Antes de discutir con cierta profundidad esta relación, debe observarse que las "fuentes de iones mercúricos" adecuadas útiles en el procedimiento antes descrito son sulfato mercúrico en ácido sulfúrico diluido; cloruro mercúrico en piperidina, morfolina o pirrolidina, acetato mercúrico, acetamida mercúrica, p-toluensulfonamida mercúrica y una resina de poliestireno impregnada de mercurio en ácido acético acuoso.

5

10

15

20

La cantidad de agua presente debe ser mínima y es conveniente emplear el alcohol como disolvente así como sustancia reaccionante. La adición del alcohol al triple enlace del compuesto (IV) puede ser catalizada por los compuestos de mercurio previamente mencionados. Alternativamente, puede formarse un catalizador específico que reduce al mínimo el riesgo de hidrólisis calentando juntos momentáneamente una mezcla de óxido mercúrico rojo, un complejo de éter-trifluoruro de boro, ácido tricloroacético y el alcohol inferior apropiado.

25

La adición de alcohol inferior al triple enlace puede ser realizada a temperaturas comprendidas entre 0°C y 100°C pero transcurre más deprisa a las temperaturas más altas.

Los materiales de partida de fórmula (IV) se obtienen por diversos métodos descritos en la Patente Principal número 402.958.

30

Las azetidín-2-onas sustituidas de fórmula (I) son valiosos productos intermedios en la síntesis de cefe-3-emas sustituidas con actividad antimicrobiana como se describe en la Patente Principal nº 402.958.

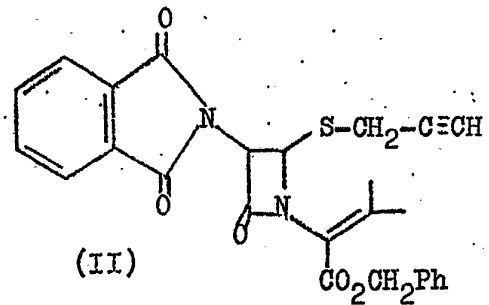
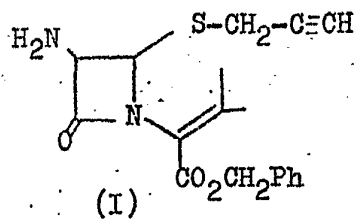


1

EJEMPLO 1

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

5



10

15

20

25

30

Se suspenden en 100 ml de acetato de etilo 4,75 g de la sal de ácido p-toluensulfónico de la base (I) y la mezcla se sacude con solución de bicarbonato sódico al 5 % hasta que se disuelve toda la sal. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y evapora para dar 3,12 g de la base libre (VI); $R^5 = CH_2C_6H_5$; $R^4 = R^3 = H$, $R^6 = \text{propargilo}$) en forma sólida. Esta última se disuelve en 25 ml de cloruro de metileno seco y se añaden 2 g de N-carboetoxiftalimida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 18 horas y después se añade una nueva cantidad de 2 g de N-carboetoxiftalimida seguido de 15 ml de cloruro de metileno seco; después de otras 6 horas a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico N y dos veces con agua y la capa orgánica se seca y evapora hasta formar una espuma. Esta última se recoge en 100 ml de metanol y se añaden 4 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Al cabo de 2-3 minutos se forma un copioso precipitado que se recoge en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, se seca a fondo y se evapora para dar un sólido. Por cromatografía sobre sílice empleando acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo se obtienen 3,41 g del producto

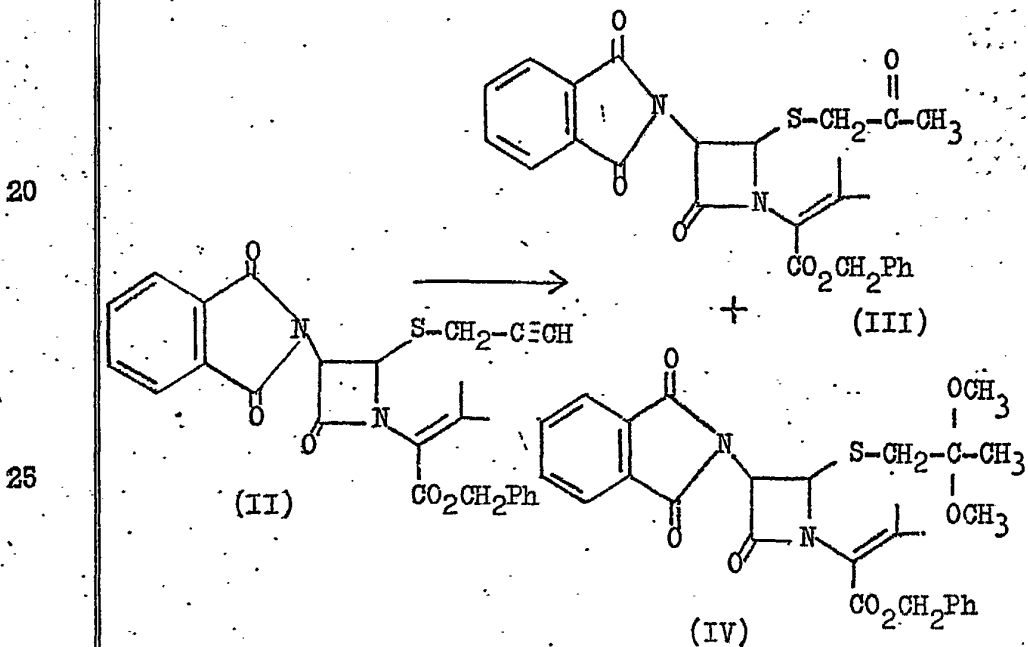


1 (VI), $R^5 = CH_2C_6H_5$; $R^4 + R^3 =$ ftaloílo; $R^6 =$ propargilo) en forma de agujas blancas, p.f. 119° (Encontrado: C, 65,3; H, 4,69; N, 5,6; S, 7,59 %; $C_{26}H_{22}N_2SO_5$ requiere: C, 65,82; H, 4,67; N, 5,91; S, 6,76 %).

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

10 δ ppm ($CDCl_3$): 2,07 (t, 1H, $J = 2,5$ Hz), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,05 (d, 2H, $J = 2,5$ Hz), 5,28 (q, 2H, $J = 12$ Hz), 5,53 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 5,71 (d, 1H, $J = 5$ Hz), 7,43 (s, 1H), 7,84 (4H, diagrama característico del ftalimido aromático).

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





1
5
10
15
20
25
30

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

ν_{\max} (CHCl₃): 1770, 1725, 1628 (doble enlace) cm⁻¹.

δ ppm (CHCl₃): 1,11 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 5,26 (q, 2H, J = 12 Hz), 5,37 (d, 1H, J = 5 Hz), 5,61 (d, 1H, J = 5 Hz), 7,39 (s, 5H), 7,84 (diagrama característico del ftalimido aromático).

Mediante una nueva elución de la columna se obtienen 1,35 g de (III) en forma de agujas blancas, p.f. 128,5-129°.
(Encontrado: C, 63,45; H, 5,04; N, 5,59; S, 5,96 %.

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

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

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

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

REIVINDICACIONES

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

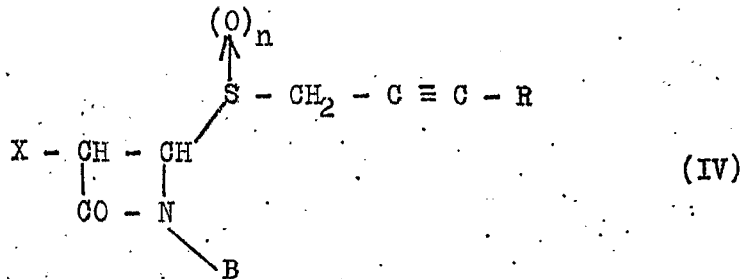
30
mg



1

compuesto de fórmula (IV)

5



donde n, X, B y R son los definidos al referirnos a la fórmula (I) con un alcohol C₁-C₃ en presencia de iones mercúricos como catalizador.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que los iones mercúricos proceden de uno de los siguientes sistemas:

15

- cloruro mercúrico más base orgánica
- sulfato mercúrico más ácido
- acetamida de mercurio más disolvente orgánico
- acetato mercúrico más disolvente orgánico
- p-toluensulfonato de mercurio más base orgánica
- resina de poliestireno impregnada de mercurio más ácido acético acuoso.

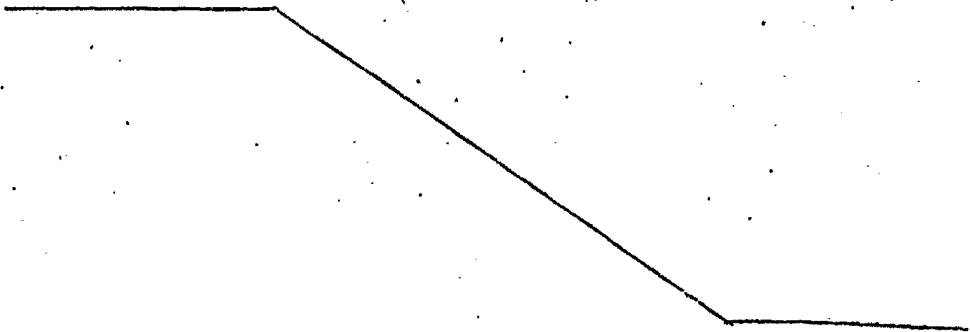
20

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

25

30

Handwritten signature or initials





1

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

5

Madrid, 6 noviembre de 1.974.

BERNARDO UNGRIA

B. U.
[Signature]

10

15

20

25

30

[Handwritten initials]