

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) 469568	(10) A1
(21)		
(22) FECHA DE PRESENTACION	- 8 MAYO 1978	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 77 306	(32) FECHA 9 de Mayo de 1977	(33) PAIS Luxemburgo
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPUESTOS DE ACIDO 2-Penam-3-Carboxilicos		
(71) SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza		
(72) INVENTOR (ES) Dr. Jacques Gosteli, Dr. Ivan Ernest, Prof. Dr. Robert Burns Woodward		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se refiere a nuevos compuestos tia-aza bicíclicos conteniendo un anillo β -lactama insustituido en la posición 3 con propiedades antibióticas.

Desde el descubrimiento de la penicilina se han
5 dado a conocer numerosos compuestos tia-aza bicíclicos con estructura de β -lactama. Un resumen sobre los trabajos anteriores les dá E.H. Flynn, "Cephalosporins and Penicillins", Academic Press, New York and London, 1972. Los modernos desarrollos han sido descritos por J.Cs. Jászberényi et al., Progr. Med. Chem., volumen 12,
10 1975, 395-477, y P.G. Sammes, Chem. Rev. 1976, volumen 76, No 1, 113-155. En el simposium "Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics" en Cambridge, Inglaterra, del 28 al 30 de Junio de 1976, se han descrito por R.B. Woodward los compuestos de ácidos 6-acilamino-2-penam-3-carboxílicos con efecto antibiótico, que
15 tienen el nuevo sistema de anillo 2-penam.

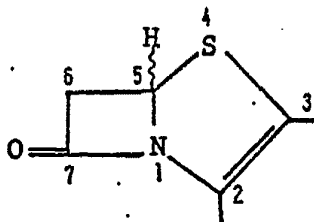
Además de los compuestos penam y cefem usuales, que llevan un grupo acilamino en la posición 6 ó bien 7, también se han dado a conocer otros que están insustituidos en éstas posiciones, por ejemplo, 3-carboxi-2,2-dimetilpenam (J.P. Clayton, J. Chem.
20 Soc., 1969, 2123) y 3-metil-4-carboxi-3-cefem (K. Kühlein, Liebigs Ann. 1974, pag. 369 y D. Bormann, ibid., pag. 1391). De éstos compuestos, sin embargo, no se conoce ninguna eficacia antibiótica esencial. Hasta ahora no se han dado a conocer compuestos 2-penam insustituidos en la posición 6.

25 La presente invención tiene por cometido la obtención de compuestos tia-aza bicíclicos conteniendo anillo de β -lactama que poseen el sistema de anillo 2-penam insustituido en la posición 6 y que son eficaces tanto contra los gérmenes normales como también resistentes.

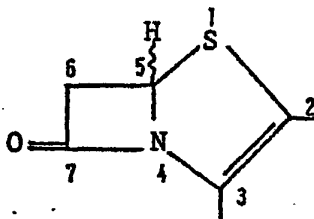
30 La obtención según la presente invención de los

nuevos compuestos, así como de los correspondientes productos intermedios nuevos, abre además nuevos terrenos sobre los cuales se puede seguir investigando hacia ulteriores compuestos técnicamente utilizables.

5 El sistema de anillo de los compuestos de la presente invención tiene la fórmula

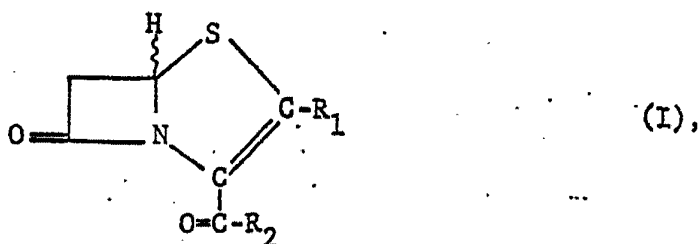


10 y se pueden denominar sistemáticamente como 7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-eno. Para mayor sencillez se denominará a continuación como "2-penem" empleándose la siguiente numeración usual en la química de las penicilinas, derivada del penam:



15 El sistema de anillo 2-penem tiene en la posición 5 un átomo de carbono asimétricamente sustituido, por lo que se pueden presentar correspondientes compuestos, según la denominación de Cahn-Ingold-Prelog, en la configuración (5R), (5S) ó en la configuración racémica (5R,S).

Objeto de la presente invención son los compuestos de ácido 2-penem-3-carboxílicos de fórmula



donde R_1 significa hidrógeno, un resto orgánico enlazado con el átomo de carbono del anillo a través de un átomo de carbono, ó un grupo mercapto eterado y R_2 significa hidroxí ó un resto R_2^A que forma junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ un grupo carboxilo protegido, los l-óxidos de los mismos, así como las sales de aquellos compuestos con grupos formadores de sal, los procedimientos para la obtención de tales compuestos, además los preparados farmacéuticos conteniendo los compuestos de fórmula I con propiedades farmacológicas, así como el empleo de los nuevos compuestos, bién como sustancias activas farmacológicas, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos, ó como productos intermedios.

Un resto R_1 orgánico enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono del anillo es, en primer lugar, un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, ciclialifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono, especialmente alquilo inferior, en caso dado sustituido, carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo, naftilo ó fenil-alquilo inferior. Sustituyentes de tales restos son, por ejemplo, los grupos hidroxí ó mercapto, en caso dado funcionalmente modificados, tal como eterados ó esterificados, por ejemplo, hidroxí, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, alca-

noiloxi inferior, por ejemplo, acetiloxi ó propioniloxi, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo ó alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio ó terc.-butiltio, ó grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tales como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamoilo ó ciano, además, nitro ó, amino en caso dado mono- ó di-sustituido, tal como por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, ó disustituido por alquileno inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno, ó protegido, tal como acilado.

10 Un resto alquilo inferior R_1 contiene, por ejemplo, hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, entre otros, metilo, etilo, propilo, isopropilo butilo, isobutilo, terc.-butilo ó pentilo. Alquilo inferior sustituido es, en primer lugar, metilo sustituido ó etilo ó propilo sustituido en la posición 1 ó, especialmente en la posición ω , tal como hidroximetilo ó hidroxietilo, alcoxi inferior-metilo ó alcoxi inferior-etilo, por ejemplo, metoximetilo ó metoxietilo, alcanoilo inferior-oximetilo ó alcanoilo inferior-oxietilo, por ejemplo, acetiloximetilo, propioniloximetilo, ó acetiloxietilo, halógenometilo ó halógenoetilo, por ejemplo, 15 cloro- ó bromometilo ó cloro- ó bromoetilo, alquilo inferior-tiometilo ó alquilo inferior-tioetilo, tal como metiltiometilo, terc.-butiltiometilo, metiltioetilo ó metiltiopropilo, alcoxi inferior-carbonilmetilo ó alcoxi inferior-carboniletilo, por ejemplo, metoxicarbonilmetilo, etoxicarbonilmetilo ó metoxicarboniletilo, cianmetilo ó 20 cianetilo, ó aminometilo, aminoetilo ó aminopropilo, en caso dado protegido, por ejemplo, por un semiéster de ácido carbónico, tal como terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo ó p-nitrobenciloxicarbonilo, ó acilado, tal como acilado por acetilo, en caso dado sustituido, tal como fenoxiacetilo.

30 Un grupo carboxilo R_1 , en caso dado funcionalmente

modificado es uno de los grupos carboxilo libre ó uno de los mencionados bajo los grupos $-C(=O)-R_2^A$, por ejemplo, esterificado ó amidado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi-, etoxi- ó terc.-butoxi-carbonilo, aril-alcoxi inferior-carbonilo, tal como benciloxi-, p-nitrobenciloxi- ó difenilmetoxi-carbonilo, ariloxi-carbonilo, tal como feniloxicarbonilo, en caso dado sustituido, por ejemplo, por halógeno, tal como cloro, alcoxi inferior, tal como metoxi, ó nitro, tal como feniloxicarbonilo, ó-, m- ó p-clorofeniloxi-, pentaclorofeniloxicarbonilo, o-, m- ó p-metoxifeniloxi- ó p-nitrofeniloxicarbonilo, amonicarbonilo ó aminocarbonilo sustituido, tal como aminocarbonilo mono- ó di-sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo.

Un resto cicloalquilo R_1 muestra, por ejemplo, 3 a 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo ó ciclohexilo, mientras un resto cicloalquilo inferior-alquilo R_1 contiene por ejemplo, 4 a 7 átomos de carbono y representa, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo ó ciclohexilmetilo.

Un resto fenilo, naftilo, por ejemplo, 1 ó 2-naftilo, ó un resto fenil-alquilo inferior, por ejemplo, bencilo ó 1- ó 2-feniletilo R_1 , puede estar sustituido, preferentemente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi ó halógeno, tal como fluor ó cloro, además por nitro, amino ó amino sustituido, tal como di-alquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino.

Un resto R_1 puede representar también un resto heterocíclico ó heterocíclico-alifático enlazado a través de un átomo de carbono, preferentemente de carácter aromático, tal como uno de aquellos con 5 ó 6 miembros de anillo y nitrógeno, oxígeno ó azufre como heteroátomos, tal como piridilo, por ejemplo, 2-, 3-

ó 4-pirídilo, tienilo, por ejemplo, 2-tienilo ó furilo, por ejemplo, 2-furilo, ó un correspondiente resto de pirídilo, tienilo ó furilalquilo inferior, especialmente -metilo.

Un grupo mercapto R_1 eterado está eterado por un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, con hasta 18, preferentemente hasta 10 átomos de carbono y es, especialmente, alquiltio inferior, en caso dado sustituido, alqueniltio inferior, cicloalquiltio, cicloalquil-alquiltio inferior, feniltio ó fenilalquiltio inferior. Sustituyentes de tales restos son, por ejemplo, hidroxilo ó mercapto en caso dado funcionalmente modificado, tal como en caso dado eterado ó esterificado, por ejemplo, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi, alcanoiilo inferior, por ejemplo, acetilo ó propionilo, halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, ó alquilo inferior-mercapto, por ejemplo, metiltio ó grupos carboxilo, en caso dado funcionalmente modificados, tal como carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo ó etoxicarbonilo, carbamilo ó ciano, además, nitro, ó amino, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo, por acilo, tal como alcanoiilo inferior, por ejemplo, acetilo, ó disustituido por alquilenilo inferior, por ejemplo, 1,4-butileno ó 1,5-pentileno.

Un resto alquiltio inferior R_1 contiene hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono y es, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, terciobutiltio ó pentiltio. Alquiltio inferior sustituido R_1 es, en primer lugar, metiltio sustituido, etiltio ó propiltio, estando los sustituyentes en la posición 1, 2 ó 3, tal como metoximetiltio, etoximetiltio, metoxietiltio ó metoxipropiltio, alcanoiilo inferior-oximetiltio, alcanoiilo inferior-oxietiltio ó alcanoiilo inferior-oxipropil-

5 tio, tal como acetoximetiltio, acetoxietiltio, acetoxipropiltio, halógenometiltio, halógenoetiltio ó halógenopropiltio, por ejemplo, cloro- ó bromo-etiltio ó cloro- ó bromo-propiltio, alcoxi inferior-carbonilmetiltio ó alcoxi inferior-carboniletiltio, por ejemplo, metoxi-carboniletiltio, cianmetiltio, cianetiltio ó aminometiltio, amino-etiltio ó aminopropiltio, en caso dado protegido, por ejemplo, acilado.

10 Un resto alqueniltio inferior R_1 contiene 2 hasta 7, especialmente 2 hasta 4 átomos de carbono y es especialmente 1-alqueniltio inferior, por ejemplo, viniltio, 1-propeniltio, 1-buteniltio ó 1-penteniltio ó también 2-alqueniltio inferior, por ejemplo, aliltio. El alqueniltio inferior sustituido R_1 está sustituido, en primer lugar en la posición 2, entrando en consideración como sustituyentes, ante todo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior y amino, en caso dado protegido y es, por ejemplo, 2-metoxiviniltio, 15 2-acetoxiviniltio, 2-acetilaminoviniltio ó 1-propeniltio, correspondientemente sustituido.

20 Un grupo cicloalquiltio R_1 muestra, por ejemplo, 3 a 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio ó ciclohexiltio.

Un resto cicloalquilo inferior-alquiltio R_1 tiene, por ejemplo, 4 hasta 7 átomos de carbono y es, por ejemplo, ciclopropilmetiltio, ciclobutilmetiltio, ciclopentilmetiltio ó ciclohexilmetiltio.

25 Un resto feniltio ó un resto fenilalquiltio inferior, por ejemplo, bencil- ó 1- ó 2-feniletiltio R_1 puede estar sustituido preferentemente en el resto aromático, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como fluor ó cloro, nitro ó amino.

30 Un grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$

es en primer lugar un grupo carboxilo esterificado donde R_2^A representa un grupo hidroxilo eterado por un resto orgánico ó un grupo sililo ó estannilo orgánico. Los restos orgánicos, también como sustituyentes en grupos sililo ó estannilo orgánicos, son restos alifáticos, 5 cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos, aromáticos ó aralifáticos, especialmente restos hidrocarburo de ésta clase, en caso dado sustituidos, así como restos heterocíclicos ó heterocíclico-alifáticos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono.

Un grupo hidroxilo R_2^A eterado forma junto con la 10 agrupación carbonilo un grupo carboxilo esterificado, preferentemente fácilmente dissociable, por ejemplo, reductivamente, tal como hidrogenolíticamente ó solvolíticamente, tal como acidolíticamente ó especialmente básico- ó neutro-hidrolíticamente, así como oxidativamente ó bajo condiciones fisiológicas ó fácilmente transformable 15 en otro grupo carboxilo funcionalmente modificado, tal como en otro grupo carboxilo esterificado ó en un grupo hidracinocarbonilo. Un grupo R_2^A de éstos es, por ejemplo, 2-halógeno-alcoxi inferior, donde el halógeno tiene un peso atómico superior a 19, por ejemplo, 2,2,2-tricloroetoxi ó 2-iodoetoxi, además 2-cloroetoxi ó 2-bromoetoxi, 20 que se puede transformar fácilmente en éste último ó 2-alquilo inferior-sulfonilo-alcoxi inferior, por ejemplo, 2-metilsulfoniletoxi. El grupo R_2^A es, además, un grupo metoxi polisustituido por restos hidrocarburo, en caso dado sustituido, especialmente restos hidrocarburo alifáticos ó aromáticos, saturados, tal como alquilo inferior, 25 por ejemplo, metilo y/ó fenilo ó un grupo metoxi monosustituido por un resto hidrocarburo alifático insaturado, tal como alquenilo inferior, por ejemplo, 1-alquenilo inferior, tal como vinilo, por un grupo arilo carbocíclico que lleva un sustituyente cededor de electrones ó por un grupo de carácter aromático heterocíclico que 30 lleva un oxígeno ó azufre como miembro de anillo, tal como por ejemplo,

terc.-alcoxi inferior, por ejemplo, terc.-butiloxi ó terc.-pentiloxi, difenilmetoxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, difenilmetoxi ó 4,4'-dimetoxidifenilmetoxi, alqueniloxi inferior, especialmente 2-alqueniloxi inferior, por ejemplo, aliloxi, alcoxi inferior-fenil-

5 alcoxi inferior, por ejemplo, alcoxi inferior-benciloxi, tal como metoxibenciloxi (donde el metoxi se encuentra en primer lugar en la posición 3, 4 y/ó 5), en primer lugar 3- ó 4-metoxibenciloxi, 3,4-dimetoxibenciloxi, ó, ante todo, bitrobenciloxi, por ejemplo,

10 4-nitrobenciloxi, 2-nitrobenciloxi ó 4,5-dimetoxi-2-nitro-benciloxi, ó bién furfuriloxi, tal como 2-furfuriloxi. El grupo R_2^A es, además un grupo 2-oxoetoxi, que en caso dado está sustituido en la posición 2 por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi ó etoxi, por aralquilo, tal como bencilo ó por arilo, tal

15 como fenilo y, en la posición 1 por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior-carbonilo, tal como metoxicarbonilo, alquilo inferior-carbonilo, tal como metilcarbonilo, aralquilcarbonilo, tal como bencilcarbonilo ó arilcarbonilo, tal como benzoilo, y representa, por ejemplo, acetoniloxi, fenaciloxi, 2,4-dioxo-3-pentiloxi, 1-metoxicarbonil-2-oxo-propiloxi ó 1-etoxicarbonil-2-oxo-propiloxi.

20 El grupo R_2^A es también un grupo 2-cianetoxi, que en caso dado está sustituido en la posición 1 y/ó 2, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo, ó arilo, tal como fenilo, en caso dado sustituido, y representa, por ejemplo, 2-cianetoxi ó 2-cian-2-feniletoxi. R_2^A

25 es también un grupo 2-(S_1)(S_2)(S_3)-sililetoxi, donde los sustituyentes S_1 , S_2 y S_3 , independientes entre sí, en cada caso significan un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, y los distintos restos pueden estar enlazados por un enlace C-C simple. Un resto hidrocarburo S_1 , S_2 y S_3 es, por ejemplo, un resto alquilo, cicloalquilo ó arilo, preferentemente uno con hasta 12 átomos de carbono como má-

ximo, pudiendo el resto de una clase estar sustituido por un resto de otra clase, ó por alcoxi inferior, tal como metoxi, ó halógeno, tal como fluor ó cloro, y es, especialmente, alquilo inferior con hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo ó butilo, cicloalquilo con hasta 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo ó ciclohexilo, cicloalquilalquilo, tal como ciclopentilmetilo, arilo con hasta 10 átomos de carbono, tal como fenilo, tolilo ó xililo, aril-alquilo inferior, tal como bencilo ó feniletilo. Restos R_2^A de ésta clase a destacar son 2-tri-alquilo inferior-sililetoxi, tal como 2-trimetilsililetoxi ó 2-(dibutilmetil-silil)-etoxi, así como 2-triarilsililetoxi, tal como 2-trifenilsililetoxi.

R_2^A puede ser también 2-oxa- ó 2-tia-cicloalcoxi ó -cicloalqueniloxi con 5 - 7 miembros de anillo, tal como 2-tetrahidrofuriloxi, 2-tetrahidropiranioloxi ó 2,3-dihidro-2-piranioloxi, ó un grupo tia correspondiente ó R_2^A , junto con la agrupación $-C(=O)$ un grupo éster activado y es, por ejemplo, nitrofeniloxi, por ejemplo, 4-nitrofeniloxi, ó 2,4-dinitrofeniloxi ó polihalogenofeniloxi, por ejemplo, pentaclorofeniloxi. R_2^A puede ser también alcoxi inferior sin ramificar, por ejemplo, metoxi ó etoxi.

Un grupo sililoxi orgánico ó estanniloxi orgánico R_2^A es, especialmente, un grupo sililoxi ó estanniloxi sustituido por 1 hasta 3 restos de hidrocarburo, en caso dado sustituidos, preferentemente con hasta 18 átomos de carbono. Contiene como sustituyentes preferentemente restos hidrocarburo alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos ó aralifáticos en caso dado sustituidos, por ejemplo, por alcoxi inferior, tal como metoxi, ó por halógeno, tal como cloro, tal como alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo ó fenil-alquilo inferior, y representa en primer lugar tri-alquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, halógeno-

alcoxi inferior-alquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, clorometoxi-
metilsililoxi ó trialquilo inferior-estanniloxi, por ejemplo, tri-
n-butilestanniloxi.

5 El grupo R_2^A puede ser también un grupo hidroxil etero-
derado que junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ forma un grupo
carboxilo esterificado disociable bajo condiciones fisiológicas, en
primer lugar un grupo aciloximetoxi, donde acilo significa, por
ejemplo, el resto de un ácido carboxílico orgánico, en primer lu-
gar de un ácido alcano inferior-carboxílico, en caso dado sustituido,
10 ó donde aciloximetilo forma el resto de una lactona. Grupos hidroxil
así eterados son, alcanoiloxi inferior-metoxi, por ejemplo, acetil-
oximetiloxi ó pivaloiloximetoxi, amino-alcanoilo inferior-oximetoxi,
especialmente α -amino-alcanoilo inferior-oximetoxi, por ejemplo,
gliciloximetoxi, L-valiloximetoxi, L-leuciloximetoxi, además, ftalidil-
15 oxi.

En otros grupos éster fisiológicamente disociables
 $-C(=O)-R_2^A$ es R_2^A un grupo 2-aminoetiloxi, donde el amino está sus-
tituido por alquileo conteniendo 2-alquilo inferior ó en caso dado
un grupo oxa representa, por ejemplo, 2-dimetilaminoetoxi, 2-dietil-
20 aminoetoxi ó 2-(1-morfolino)-etoxi.

Un resto R_2^A que forma junto con una agrupación
 $-C(=O)$ un grupo hidrazinocarbonilo, en caso dado sustituido es, por
ejemplo, hidrazino ó 2-alquilo inferior-hidrazino, por ejemplo, 2-
metilhidrazino.

25 Grupos R_2^A preferentes son aquellos que bajo con-
diciones neutras, básicas ó también bajo condiciones fisiológicas
se pueden transformar en un grupo hidroxil libre.

Las sales son especialmente aquellas de los com-
puestos de fórmula I con una agrupación ácida, tal como un grupo
30 carboxil, en primer lugar las sales metálicas ó amónicas, tales como

las sales de metal alcalino y metal alcalino-térreo, por ejemplo, las sales de sodio, potasio, magnesio ó calcio, así como las sales amónicas con amoniaco ó aminas orgánicas adecuadas, entrando en primer lugar en consideración las mono-, di- ó poliaminas alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas primarias, secundarias ó terciarias, así como las bases heterocíclicas para la formación de la sal, tales como alquilo inferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, di-(2-hidroxi-etil)-amina ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos básicos de ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietilamino-etilo, alquilenos inferior-aminas, por ejemplo, 1-etil-piperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, biciclohexilamina ó bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina ó quinolina. Los compuestos de fórmula I, que llevan un grupo básico, pueden formar asimismo sales de adición de ácido, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó con ácidos carboxílicos ó sulfónicos orgánicos adecuados, por ejemplo, ácido trifluoracético ó ácido p-toluenosulfónico. Los compuestos de fórmula I con un grupo ácido y un grupo básico se pueden presentar también en forma de las sales internas, es decir, en forma zwitter-iónica. Los l-óxidos de los compuestos de fórmula I con grupos formadores de sal pueden formar asimismo sales como arriba descrito. Tienen preferencia las sales de aplicación farmacéutica.

Los compuestos penem de fórmula I se pueden presentar, debido al átomo de carbono asimétrico en la posición 5 en la configuración (5R), (5S) ó en la configuración (5R,S). Tienen preferencia los compuestos (5R).

Los compuestos de la presente invención muestran

valiosas propiedades farmacológicas y se pueden emplear como productos intermedios para la obtención de tales. Los compuestos de fórmula I, donde R_1 tiene el significado arriba indicado y R_2 significa hidroxilo ó un grupo hidroxilo R_2^A eterado que junto con el grupo carbonilo forma un grupo carboxilo esterificado, con preferencia fácilmente disociable bajo condiciones fisiológicas, ó las sales farmacológicamente utilizables de tales compuestos con grupos formadores de sal, inhiben, por ejemplo, el crecimiento de los germen gram-positivos y gram-negativos, tales como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus aureus* resistentes a la penicilina, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas aeruginosa* R.

En el ensayo de placas de disco se aprecian con los compuestos de fórmula I de la presente invención, en los gérmenes mencionados, con una solución al 0,5 % sobre papel filtrante (diámetro 6 mm) zonas de inhibición de unos 16 hasta 33 mm de diámetro mientras que con la penicilina V ensayada simultáneamente en forma análoga en los *Staphylococcus aureus* normales se presentan zonas de inhibición de 31 hasta 32 mm de diámetro y en los germen resistentes de solo 10 hasta 11 mm.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención son in vitro eficaces en los siguientes margenes de dosificación: contra cocos (inclusive formadores de penicilinasa) de <0,1 hasta 64 mcg/cc, contra enterobacterias (inclusive formadores de β -lactamasa) de 0,5 hasta 128 mcg/cc y contra *Pseudomonas aeruginosa* de 2 hasta 128 mcg/cc. In vivo (ratón) son eficaces en aplicación subcutánea contra *Streptococcus* en un margen de dosificación de 8 hasta 50 mg/kg.

Es de destacar especialmente la eficacia contra *Pseudomonas aeruginosa*, contra las cuales ni la penicilina V, ni la penicilina G son eficaces.

Los compuestos inhiben la β -lactamasa y actúan sinérgicamente en combinación con otros antibióticos de β -lactama.

Estos nuevos compuestos especialmente los preferentes, ó sus sales farmacológicamente utilizables, se pueden emplear por lo tanto, por ejemplo, en forma de preparados antibióticamente eficaces, para el tratamiento del cuerpo humano ó animal en las correspondientes infecciones de sistemas ú órganos, además como aditivos a los piensos, para la conservación de alimentos ó como desinfectantes.

Los l-óxidos de los compuestos de fórmula I, donde R_1 y R_2 tienen los significados señalados en relación con la fórmula I, ó los compuestos de fórmula I, donde R_1 tiene el significado arriba señalado y R_2 significa un resto R_2^A que junto con la agrupación $-C(=O)$ forma un grupo carboxilo protegido, preferentemente fácilmente dissociable, donde un grupo carboxilo así protegido es distinto a un grupo carboxilo fisiológicamente dissociable son valiosos productos intermedios que en forma sencilla, por ejemplo, como más abajo se describe se pueden transformar en los compuestos farmacológicamente eficaces arriba mencionados.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de 2-penam de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, en caso dado sustituido por hidroxí eterado ó esterificado ó mercapto, tal como alcoxi inferior, alcanoioksi inferior ó alquiltio inferior, por carboxilo funcionalmente modificado, tal como alcoxi inferior-carbonilo, ó por amino, en caso dado sustituido, por ejemplo, acilado, ó fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino ó dialquilo inferior-amino, ó fenil-alquilo inferior, un resto heterocíclico aromático ó un grupo mercapto eterado, tal como alquiltio inferior, y R_2 significa hidroxí, un grupo hidroxí eterado por un resto orgánico ó

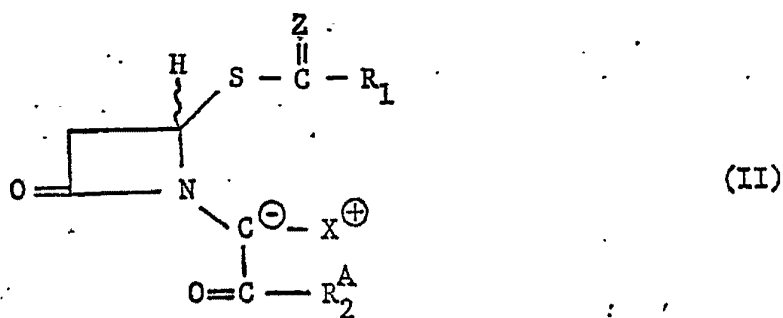
y R_2 significa hidroxilo ó un grupo hidroxilo eterado, básico, neutro ó fisiológicamente dissociable, tal como alcoxi inferior en caso dado α -poliramificado, por ejemplo, terc.-butiloxi, 2-oxoetoxi 2-sustituido, por ejemplo, acetoni-oxi ó fenaci-oxi, 2-cianetoxi, 2-(S_1)(S_2)(S_3)-sililetoxi, donde S_1 , S_2 y S_3 en cada caso significan alquilo inferior, tal como metilo ó fenilo, tal como 2-trimetilsililetoxi ó 2-trifenilsililetoxi, 1-fenil-alcoxi inferior con 1 - 3 restos fenilo, en caso dado sustituidos por alcoxi inferior y/ó nitro, por ejemplo, 4-metoxibenciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxi, difenilmetoxi, 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi ó tritiloxi, alcanilo inferior-oximetoxi, por ejemplo, acetiloximetoxi ó pivaloiloximetoxi, α -amino-alcanilo inferior-oximetoxi, por ejemplo, gliciloximetoxi, 2-ftalidiloxi, pentaclorofeniloxi, además trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, así como alquenoiloxi inferior, especialmente 2-alquenoiloxi inferior, por ejemplo, aliloxi.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de 2-penam de fórmula I, donde R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior con hasta 5 átomos de carbono, tal como metilo, isopropilo ó pentilo, alcoxi inferior-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoximetilo ó alcanilo inferior-oxi-alquilo inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, acetiloximetilo, alquilo inferior-tio-alquilo inferior con hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo, metiltiommetilo ó terc.-butiltiommetilo, alcoxi inferior-carbonil-alquilo inferior con hasta 5 átomos de carbono, por ejemplo, 2-metoxicarboniletilo, amino-alquilo inferior en caso dado N-acilado por benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo ó fenoxiacetilo, tal como aminometilo, 2-aminoetilo ó 3-aminopropilo, fenilo, en caso dado sustituido por dimetilamino, bencilo, piridilo, por ejemplo, 2-, 4- ó especialmente 3-piridilo, furilo, por ejemplo, 3-furilo ó especialmente 2-furilo ó tienilo,

por ejemplo, 3- ó especialmente 2-tienilo ó alquiltio inferior con hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, etiltio y R_2 significa en primer lugar hidroxí, además los grupos hidroxí eterados básicos, neutros ó fisiológicamente dissociables anteriormente mencionados, especialmente p-nitrobenciloxi ó acetoni-oxi, así como las sales, especialmente las sales no tóxicas, farmacológicamente utilizables de tales compuestos con grupos formadores de sal, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, del sodio ó de metal alcalino-terreo, por ejemplo, las sales cálcicas, ó las sales amónicas, inclusive aquellas con aminas, de los compuestos de fórmula I donde R_2 significa hidroxí.

La invención se refiere en primer lugar a los compuestos de ácido 2- R_1 -2-penam-3-carboxílico, donde R_1 significa hidrógeno, metilo, pentilo, acetiloximetilo, terc.-butiltiometo-
 15 2-metoxicarboniletilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, fenoxiacetilaminometilo, 3-(2-fenoxiacetilamino)-propilo, fenilo, 3-dimetilaminofenilo, bencilo, 2-furilo, 3-piridilo ó etiltio y las sales, especialmente las sales farmacológicamente utilizables de tales compuestos con grupos formadores de sal.

20 Los nuevos compuestos se pueden obtener sí en un compuesto ilido de fórmula



donde Z significa oxígeno ó azufre y R_1 y R_2^A tienen los significados arriba indicados, donde los grupos funcionales en éstos restos se

encuentran preferentemente en forma protegida y donde X^{\oplus} significa
 bién un grupo fosfonio, tres veces sustituido, ó un grupo fosfona, dos
 veces esterificado, junto con un catión, se cierra el anillo y, si
 se desea ó es necesario, en un compuesto obtenido de fórmula I, el
 5 grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en el
 grupo carboxilo libre ó en otro grupo carboxilo protegido y/ó, si
 se desea, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en el
 correspondiente l-óxido y, si se desea, éste se transforma en un
 compuesto de fórmula I y/ó, si se desea, dentro de la definición un
 10 compuesto de fórmula I obtenido, se transforma en otro compuesto de
 fórmula I y/ó si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador
 de sal se transforma en una sal, ó una sal obtenida en el compuesto
 libre ó en otra sal y/ó, si se desea, una mezcla de compuestos isó-
 meros obtenida se separa en los distintos isómeros.

15 En el producto de partida de fórmula II R_1 es es-
 pecialmente uno de los restos hidrocarburo preferentes, en caso dado
 sustituido, donde los grupos funcionales se presentan generalmente
 en forma protegida, el amino, por ejemplo, en forma acilada ó también
 en forma del grupo nitro ó azido.

20 En un material de partida de fórmula II R_2^A está
 preferentemente por un grupo hidroxilo eterado que con la agrupación
 $-C(=O)$ forma un grupo carboxilo esterificado, en especial facilmente
 disociable bajo condiciones benignas, donde los grupos funcionales
 en caso dado existentes en un grupo protector carboxilo R_2^A pueden
 25 estar protegidos en forma en sí conocida, por ejemplo, como arriba
 indicado. Un grupo R_2^A , entre otros, alcoxi inferior, especialmente
 alcoxi inferior α -poliramificado, por ejemplo, metoxi ó terc.-bu-
 tiloxi, alqueniloxi inferior, especialmente 2-alqueniloxi inferior,
 por ejemplo, aliloxi ó 2-halógeno-alcoxi inferior, por ejemplo,
 30 2,2,2-tricloroetoxi, 2-bromoetoxi ó 2-iodoetoxi, 2-alquilo inferior-

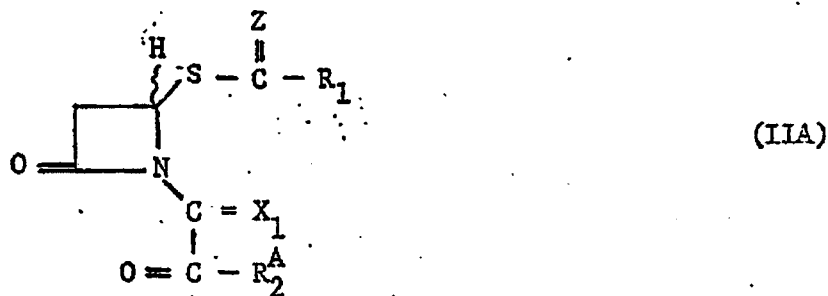
sulfonilo-alcoxi inferior, por ejemplo, 2-metilsulfoniletoxi, ó un grupo 1-denil-alcoxi inferior, en caso dado sustituido, tal como conteniendo alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó nitro, tal como benciloxi, en caso dado sustituido, por ejemplo, como yá indicado, ó difenilmetoxi, por ejemplo, benciloxi, 4-metoxibenciloxi, 4-nitrobenciloxi, difenilmetoxi, ó 4,4'-dimetoxi-difenilmetoxi, pentaclorofeniloxi, acetoni-
 5 loxi, 2-cianetoxi, un grupo 2-(S₁)(S₂)(S₃)-sililetoxi, tal como 2-trimetilsililetoxi, 2-(dibutilmetil-silil)-etoxi ó 2-trifenil-sililetoxi, además, un grupo sililoxi ó estanniloxi orgánico, tal
 10 como trialquilo inferior-sililoxi, por ejemplo, trimetilsililoxi, ó uno de los grupos hidroxí eterados fisiológicamente disociables mencionados.

El grupo X⁺ en el producto de partida de fórmula II es uno de los grupos fosfonio ó fosfeno usuales en la reacción de condensación de Wittig, especialmente un grupo triaril-, por ejemplo,
 15 trifenil- ó tri-alquilo inferior-, por ejemplo, tributil-fosfonio, ó un grupo fosfeno dos veces esterificado por alquilo inferior, por ejemplo, etilo, donde el símbolo X⁺ en el caso del grupo fosfeno comprende adicionalmente el catión de una base fuerte, especialmente
 20 de un ión de metal adecuado, tal como de metal alcalino, por ejemplo, de litio, sodio ó potasio. Como grupo X⁺ tiene preferencia, por una parte, trifenilfosfonio, por otra parte, dietilfosfeno junto con un ión de metal alino, por ejemplo, de sodio.

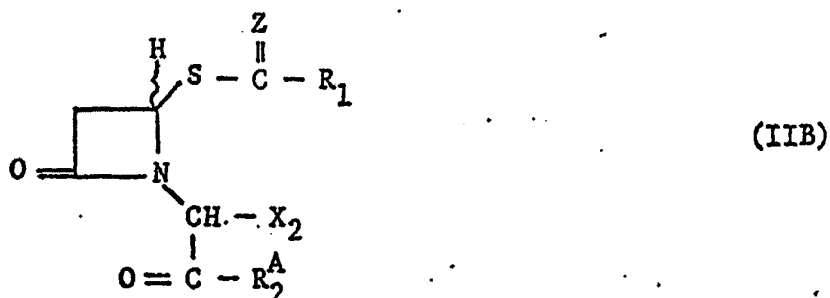
En los compuestos fosfonio de fórmula II, que en
 25 la forma ileno isómera también se denominan compuestos de fosforano, se neutraliza la carga negativa por el grupo fosfonio de carga positiva. En los compuestos fosfeno de fórmula II, que en su forma isómera también se denominan compuestos fosfonato, se neutraliza la carga negativa por el catión de una base fuerte, que según la forma
 30 de obtención del producto de partida fosfeno puede ser un ión de

metal alcalino, por ejemplo, de sodio, litio ó potasio. Los productos de partida fosfonato se emplean por lo tanto como sales en la reacción.

5 La fórmula II representa el producto de partida en la forma en la que se desarrolla el cierre del anillo. Generalmente se emplea el correspondiente compuesto fosforcanilideno de fórmula



10 donde X_1 significa un resto trisustituido, especialmente un resto triaril-, por ejemplo, trifenil- ó un resto tri-alquilo inferior-, por ejemplo, tri-n-butil-fosforcanilideno, ó el correspondiente compuesto fosfeno de fórmula



15 donde X_2 significa un grupo fosfeno, especialmente un grupo dialquilo-fosfeno, por ejemplo, dietilfosfeno, donde un producto de partida fosfeno de fórmula II B se puede transformar por tratamiento con un reactivo básico adecuado, tal como una base inorgánica, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, tal como carbonato sódico ó potásico,

ó una base orgánica, tal como una trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina, ó una base cíclica del tipo amidina, tal como un compuesto diazabicycloalqueno correspondiente, por ejemplo, 1,5-diaza-biciclo[5.4.0]-undec-5-eno, en una forma adecuada para el cierre de anillo, es decir, en un compuesto de fórmula II.

Producto de partida preferentes son los compuestos de fosforoanilideno de fórmula II A.

El cierre de anillo se puede realizar espontáneamente, es decir, durante la preparación de los productos de partida, ó por calentamiento, por ejemplo, a una zona de temperaturas desde unos 30°C hasta unos 160°C, preferentemente desde unos 50°C hasta unos 100°C.

La reacción se realiza preferentemente en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como en un hidrocarburo alifático, cicloalifático ó aromático, por ejemplo, hexano, ciclohexano, benceno ó tolueno, en un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, en un éter, por ejemplo, dietiléter, en un alquileo inferior-glicol-dialquilo inferior-éter, por ejemplo dimetoxietano ó dietilenglicolmetiléter, en un éter cíclico, por ejemplo, dioxano ó tetrahidrofurano, en una amida de ácido carboxílico, por ejemplo, dimetilformamida, en un di-alquilo inferior-sulfóxido, por ejemplo, sulfóxido dimetilico, ó en un alcohol inferior, por ejemplo, metanol, etanol ó terc.-butanol, ó en una mezcla de los mismos y, si es necesario en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de argón de nitrógeno. En caso dado se puede realizar la reacción en presencia de un antioxidante, tal como de un fenol estéricamente impedido, por ejemplo, 2,6-di-terc.-butilcresol ó de un 1,4-dihidroxibenceno, en caso dado sustituido, especialmente de hidroquinona.

En un compuesto de fórmula I obtenible según la presente invención con un grupo carboxilo de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ pro-

tegido, especialmente esterificado, éste se puede transformar en forma conocida, por ejemplo, según la clase del grupo R_2^A en el grupo carboxilo libre. Así, un grupo carboxilo esterificado por un grupo 2-halógeno-alquilo inferior, un grupo arilcarbonilmetilo ó un grupo 4-nitrobencilo, adecuado, se puede transformar en el grupo carboxilo libre, por ejemplo, por tratamiento con un agente reductor químico, tal como un metal, por ejemplo, zinc, ó una sal de metal reductora, tal como una sal cromo-II, por ejemplo, cloruro de cromo-II, generalmente en presencia de un medio cededor de hidrógeno que junto con el metal sea capaz de generar hidrógeno nascente, tal como de un ácido, en primer lugar ácido acético, así como ácido fórmico, ó de un alcohol, donde preferentemente se agrega agua, un grupo carboxilo esterificado por un grupo arilcarbonil-metilo, también por tratamiento con un reactante nucleófilo, preferentemente formador de sal, tal como tiofenolato sódico ó ioduro sódico y un grupo carboxilo esterificado por 4-nitrobencilo, también por tratamiento con una ditionita de metal alcalino, por ejemplo, ditionita sódica. Un grupo carboxilo esterificado por un grupo 2-alquilo inferior- sulfonil-alquilo inferior se puede disociar y liberar, por ejemplo, por tratamiento con un medio básico, por ejemplo, con una de las bases de reacción nucleófila más abajo mencionadas y un grupo carboxilo esterificado por una agrupación arilmetilo adecuada, por ejemplo, por radiación preferentemente con luz ultravioleta, por ejemplo, inferior a 290 m μ cuando el grupo arilmetilo se presenta, por ejemplo, un resto bencilo, en caso dado sustituido en la posición 3,4 y/ó 5, por ejemplo, por grupos alcoxi inferior y/ó grupos nitro, ó con luz ultravioleta de onda más larga, por ejemplo, superior a 290 m μ , cuando el grupo arilmetilo significa, por ejemplo, un resto bencilo sustituido en la posición 2 por un grupo nitro, además, un grupo carboxilo esterificado por un grupo metilo sustituido adecuado, tal

como terc.-butilo ó difenilmetilo, por ejemplo, por tratamiento con un medio ácido adecuado, tal como ácido fórmico ó ácido trifluoracético, en caso dado bajo adición de un compuesto nucleófilo, tal como fenol ó anisol, así como un grupo carboxilo esterificado hidrogenolíticamente dissociable, por ejemplo, benciloxicarbonilo ó 4-nitrobenciloxicarbonilo, por hidrogenólisis, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, por ejemplo, un catalizador de paladio. Además, un grupo carboxilo esterificado con un grupo alqueno inferior, tal como con 2-alqueno inferior, especialmente alilo, se puede transformar oxidativamente, por ejemplo, por tratamiento con ozono, seguido de un agente reductor, por ejemplo, sulfuro dimetílico en un grupo formilmetoxicarbonilo, del que se puede liberar el grupo carboxilo por tratamiento con una base, tal como una amina secundaria, por ejemplo, dimetilamina, ó un grupo 2-alqueno inferior-oxi-carbonilo, por ejemplo, aliloxicarbonilo, se puede isomerizar, por ejemplo, por tratamiento con cloruro de trisfenilfosfinrodio, paladio-sobre carbón, ó un alcanolato inferior de metal alcalino, por ejemplo, terc.-butilato potásico, en sulfóxido dimetílico, a un grupo 1-alqueno inferior-oxi-carbonilo y disociar éste hidrolíticamente bajo condiciones débilmente ácidas ó débilmente básicas. Un grupo 2-oxoetoxicarbonilo ó 2-cianetoxicarbonilo en caso dado sustituido en la posición 2 por alquilo inferior ó arilo, por ejemplo, el grupo acetiloxicarbonilo ó 2-cianetoxicarbonilo, se puede transformar bajo condiciones benignas es decir, a temperatura ambiente, ó bajo enfriamiento por tratamiento con una base adecuada en la correspondiente sal de éste grupo carboxilo de la cual el grupo carboxilo libre se obtiene por acidificación. Bases adecuadas son las bases de metal de reacción nucleófila, tal como de metal alcalino terreo, especialmente de metal alcalino, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos, bi-

carbonatos, alcóxidos, fenolatos, mercáptidos, tiofenolatos ó amidas, por ejemplo, hidróxidos sódicos, carbonato sódico, bicarbonato sódico, etanolato sódico, tiofenolato sódico, amida sódica ó morfolidá sódica, ó los correspondientes compuestos de litio ó potasio, que se emplean en agua, disolventes acuosos ó que contengan grupos hidroxilo ó también en disolventes inertes polares bajo ulterior tratamiento con agua. Para la disociación de los grupos 2-cianetoxicarbonilo se pueden emplear también aminas terciarias, tales como tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina ó base de Hünig ó aminas cíclicas ó bicíclicas ó iminas, tales como N-metilmorfolina ó 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, en un disolvente inerte, tal como cloruro metilénico ó tetrahidrofurano, obteniéndose directamente las correspondientes sales amónicas del compuesto carboxilo. Un grupo sililetoxicarbonilo sustituido se puede transformar en el grupo carboxilo por tratamiento con una sal del ácido fluorhídrico que suministre aniones fluoruro, tal como un fluoruro de metal alcalino, por ejemplo, fluoruro sódico ó potásico, en presencia de un poliéter macrocíclico ("éter de corona") ó con un fluoruro de una base cuaternaria orgánica, tal como fluoruro tetraalquilamónico ó fluoruro trialquilarilamónico, por ejemplo, fluoruro tetraetilamónico ó fluoruro tetrabutylamónico, en presencia de un disolvente polar aprótico, tal como sulfóxido dimetílico ó N,N-dimetilacetamida. Un grupo pentaclorofeniloxicarbonilo se puede transformar en un grupo carboxilo libre bajo condiciones benignas, por ejemplo, mediante solución diluida de carbonato sódico ó bicarbonato sódico ó mediante una base orgánica en presencia de agua.

Un grupo carboxilo protegido, por ejemplo, por sililización ó estannilización, se puede liberar en la forma usual por vía solvolítica, por ejemplo, por tratamiento con agua ó un alcohol.

En caso de que en un compuesto obtenible según la presente invención estén presentes más de un grupo carboxilo protegido éstos se pueden transformar en los grupos carboxilo libres bien conjuntamente ó selectivamente.

5 En un compuesto de fórmula I, obtenible según el presente procedimiento, que contenga un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-OH$ se puede transformar uno de éstos en forma en sí conocida en un grupo carboxilo protegido. Así se obtienen los ésteres, por ejemplo, por tratamiento con un compuesto diazótico adecuado, tal como un diazo-alcano inferior, por ejemplo, diazometano, 10 ó diazobutano ó con un fenil-diazo-alcano inferior, por ejemplo, difenildiazometano, si es necesario en presencia de un ácido Lewis, tal como por ejemplo, trifluoruro de boro, ó por reacción con un alcohol adecuado para la esterificación en presencia de un agente 15 esterificador, tal como de una carbodiimida, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida, así como carbonildiimidazol, además, con una isourea ó isotiourea N,N'-disustituida, O ó bien S sustituida, donde un sustituyente O y S es, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente terc.-butilo, fenil-alquilo inferior ó cicloalquilo, y los 20 sustituyentes N ó bien N', son, por ejemplo, alquilo inferior, especialmente isopropilo, cicloalquilo ó fenilo, ó según cualquier otro procedimiento de esterificación conocido y adecuado, tal como reacción de una sal del ácido con un éster reactivo de un alcohol y un ácido inorgánico fuerte, así como un ácido sulfónico orgánico 25 fuerte. Además, los haluros de ácido, tales como los cloruros (obtenidos, por ejemplo, por tratamiento con cloruro oxalílico), los ésteres activados (formados, por ejemplo, con compuesto de N-hidroxinitrógeno, tal como N-hidroxi-succinimida) ó los anhídridos mixtos (obtenidos, por ejemplo, con ésteres de alquilo inferior de ácido 30 halogeno-fórmico, ó como cloroformiato de etilo ó cloroformiato de

isobutilo ó con haluros de ácido halogenoacético, tal como cloruro de ácido tricloroacético) se pueden transformar por reacción con alcoholes, en caso dado en presencia de una base, tal como piridina, en un grupo carboxilo esterificado.

5 En un compuesto de fórmula I con una agrupación esterificada de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se puede transformar ésta en otro grupo carboxi esterificado de ésta fórmula, por ejemplo, 2-cloroetoxicarbonilo ó 2-bromoetoxicarbonilo, por tratamiento con una sal de iodo ó como ioduro sódico, en presencia de un disolvente adecuado, tal como acetona en el 2-iodoetoxicarbonilo.

10 En un compuesto obtenible según la presente invención con un grupo carboxilo libre de fórmula $-C(=O)-OH$ se puede transformar ésta también en un grupo hidrazinocarbonilo en caso dado sustituido haciendo reaccionar preferentemente derivados funcionalmente modificados, reactivos, tales como los haluros de ácido arriba mencionados, en general los ésteres, así como también los ésteres activados arriba mencionados, ó los anhídridos mixtos de los correspondientes ácidos con hidrazinas.

15 Un grupo carboxilo protegido por un grupo sililo ó estannilo orgánico se puede formar en forma en sí conocida, por ejemplo, tratando los compuestos de fórmula I, donde R_2 significa hidroxilo ó las sales, tales como las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales sódicas del mismo, con un agente de sililización ó estannilización adecuados, tal como uno de los medios de sililización ó estannilización arriba mencionados.

20 En el procedimiento de la presente invención así como en las medidas adicionales a realizar en caso dado ó en caso necesario están, si es necesario, los grupos funcionales libres que no participan en la reacción, tales como los grupos amino libres, pasajeramente protegidos en forma conocida, por ejemplo, por acilación,

25
30

tritolación ó silitización, los grupos hidroxí libres, por ejemplo, por eterización ó esterificación y los grupos carboxilo ó sulfo libres por ejemplo, por esterificación, inclusive silitización, y se pueden, sí se desea, liberar una vez efectuada la reacción en forma

5 en sí conocida individual ó conjuntamente. Así, los grupos amino, hidroxí, mercapto, carboxilo ó sulfo existentes en un material de partida, por ejemplo, estar protegidos en forma de grupos acilamino, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, grupos 2,2,2-tri-

10 cloroetoxicarbonilamino, 2-bromoetoxicarbonilamino, 4-metoxibencil-oxicarbonilamino ó terc.-butiloxicarbonilamino, ó de grupos aril- ó aril-alquilo inferior-tioamino, por ejemplo, grupos 2-nitrofenil-

15 tíoamino ó arilsulfonilamino, por ejemplo, 4-metilfenilsulfonilamino de l-alcoxi inferior-carbonilo-propilidenamino ó de grupos o-nitro-

feniloxiacetilamino ó bién de grupos aciloxi, tal como los arriba mencionados, por ejemplo, grupos terc.-butiloxicarboniloxi, 2,2,2-

20 tricloroetoxicarboniloxi, 2-bromoetoxicarboniloxi ó p-nitrobenciloxi-carboniloxi, ó de los correspondientes grupos acilmercapto ó bién de los grupos carboxi esterificados, tales como los arriba mencionados, por ejemplo, grupos difenilmetoxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo,

25 acetniloxicarbonilo ó 2-cianetiloxicarbonilo, ó bién de grupos sulfo sustituidos, tales como los grupos alquilo inferior-sulfo arriba mencionados, por ejemplo, grupos metilsulfo, y liberar una vez efectuada la reacción, en caso dado después de transformar el

grupo protector. Por ejemplo, un grupo 2,2,2--tricloroetoxicarbonil-

30 amino ó 2-iodoetoxicarbonilamino, ó también un grupo o-nitrobenciloxi-carbonilaminó se puede disociar por tratamiento con un agente de reducción adecuado, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, ó bién hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, un grupo difenilmetoxicarbonilamino ó terc.-butilcarbonilamino por trata-

miento con ácido fórmico ó trifluoracético, un grupo arilo ó aril-

alquilo inferior-tioamino por tratamiento con un reactivo nucleófilo, tal como ácido sulfuroso, un grupo arilsulfonilamino mediante reducción electrolítica, un grupo 1-alcoxi inferior-carbonil-2-propiliden-amino por tratamiento con ácido mineral acuoso ó bién un grupo terc.-
 5 butiloxicarbonilo por tratamiento con ácido fórmico ó trifluoracético, ó un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ó p-nitrobenziloxi-carboniloxi por tratamiento con un agente reductor químico, tal como zinc en presencia de ácido acético acuoso, ó con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio ó bién un grupo difenilmetoxi-
 10 carbonilo por tratamiento con ácido fórmico ó trifluoracético ó por hidrogenólisis un grupo acetniloxi-cianetoxicarbonilo por tratamiento con bases, tal como dicarbonato sódico ó 1,5-diazabicyclo [5.4.0]undec-5-eno ó bién un grupo sulfo sustituido por tratamiento con un haluro de metal alcalino, sí se desea por etapas.

15 Además, en los compuestos de fórmula I, que en los grupos R_1 y R_2 llevan sustituyentes funcionales, tales como grupos amino, hidroxilo, carboxilo ó sulfo libres, éstos se pueden modificar funcionalmente según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo, acilación ó bién esterificación ó bién sustitución. Así se
 20 puede, por ejemplo, un grupo amino transformar por tratamiento con trióxido de azufre preferentemente en forma de un complejo con una base orgánica, tal como una tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo, trietilamina en un grupo sulfoamino. Además, la mezcla de reacción obtenida por reacción de una sal de adición de ácido de una 4-guanil-
 25 semicarbazida con nitrito sódico se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula I, donde R_1 contiene un grupo amino y transformar así el grupo amino en un grupo 3-guanilureido. Además, los compuestos con halógeno alifáticamente enlazado, por ejemplo, con una agrupación α -bromoacetilo, en caso dado sustituido, se pueden
 30 hacer reaccionar con ésteres del ácido fosforoso, tales como compues-

tos de tri-alquilo inferior-fosfito y obtener así los correspondientes compuestos fosfono.

Además, en los compuestos obtenibles, los sustituyentes funcionales en los restos R_1 y R_2^A se pueden transformar en otros grupos funcionales, un grupo nitro ó azido, por ejemplo, por tratamiento con hidrógeno catalíticamente activado, tal como por un catalizador de paladio ó bién de óxido de platino en un grupo amino.

Los compuestos 2-penem obtenidos de fórmula I se pueden transformar en sus l-óxidos en forma en sí conocida por oxidación con agentes de oxidación adecuados, tales como peróxido de hidrógeno ó perácidos, por ejemplo, ácido peracético ó ácido 3-cloroperbenzónico. Los l-óxidos de los compuestos 2-penem de fórmula I obtenidos se pueden reducir en forma en sí conocida mediante reducción con agentes reductores adecuados, tales como tricloruro de fósforo, a los correspondientes compuestos 2-penem de fórmula I. En ésta reacción se ha de prestar atención de que, sí es necesario, los grupos funcionales libres, están protegidos y, sí es necesario, ulteriormente se vuelvan a liberar.

Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden obtener en forma en sí conocida. Así se pueden formar las sales de aquellos compuestos con grupos ácidos, por ejemplo, por tratamiento con compuestos de metal, tales como sales de metal alcalino ó de ácidos carboxílicos adecuados, por ejemplo, la sal sódica del ácido α -etilcaprónico, ó con amoniaco ó con una amina orgánica adecuada, empleandose preferentemente cantidades estequiométricas ó solo un ligero exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula I con agrupaciones básicas se obtienen en la forma usual, por ejemplo, por tratamiento con un ácido ó un reactivo intercambiador de aniones adecuados. Las sales internas de los compuestos de fórmula I, que contienen por ejemplo, un grupo

amino formador de sal y un grupo carboxilo libre, se pueden formar, por ejemplo, por neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoelectrico, por ejemplo, con bases débiles ó por tratamiento con intercambiadores de iones líquidos. Las sales
5 de los l-óxidos de los compuestos de fórmula I con grupos formadores de sal se pueden obtener en forma análoga.

Las sales se pueden transformar en la forma usual en los compuestos libres, las sales metálicas y amónicas, por ejemplo, por tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido,
10 por ejemplo, por tratamiento con un medio básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenidas se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, las mezclas de isómeros diastereómeros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, cromatografía de adsorción (cromatografía de columna
15 ó de capa delgada) u otros procedimientos de separación adecuados. Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodas en la forma usual, en caso dado después de introducir agrupaciones formadoras de sal adecuadas, por ejemplo, por formación de una mezcla de sales diastereoisómeras con agentes formadores de sal ópticamente
20 activos, separación de la mezcla en las sales diastereoisómeras en los compuestos libres ó por cristalización fraccionada de disolventes ópticamente activos.

En todas las transformaciones ulteriores de los compuestos obtenidos tienen preferencia aquellas reacciones que se
25 realizan bajo condiciones neutras, alcalinas ó debilmente básicas.

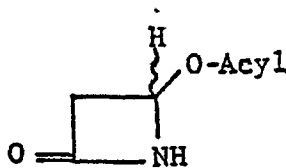
El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales los compuestos obtenidos como productos intermedios se emplean como productos de partida y con éstos se realizan las restantes etapas del procedimiento, ó el procedimiento
30 se interrumpe en cualquier etapa; además, los productos de partida

se pueden emplear en forma de derivados ó formar in situ, en caso dado bajo las condiciones de reacción. Por ejemplo, un producto de partida de fórmula II, donde Z significa oxígeno, se puede obtener de un compuesto de fórmula II, donde Z' significa un grupo metilideno, en caso dado sustituido in situ por ozonización y reducción a continuación del ozonido formado, análogo al procedimiento indicado en la etapa 2.5, después de los cual especialmente cuando R₁ es hidrógeno, se efectua en la solución de reacción la ciclización al compuesto de fórmula I.

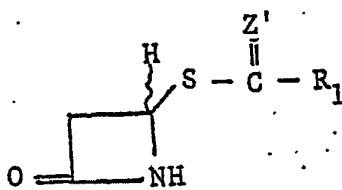
10

Los compuestos de partida de fórmula II ó bien II A ó II B, empleados según la presente invención se pueden obtener, por ejemplo, según el siguiente esquema de reacción:

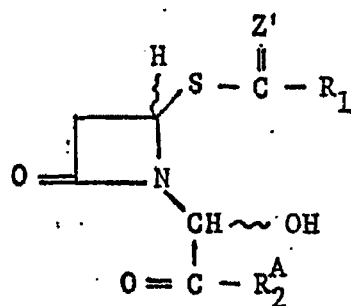
Esquema de reacción 1



Etapa 1,1

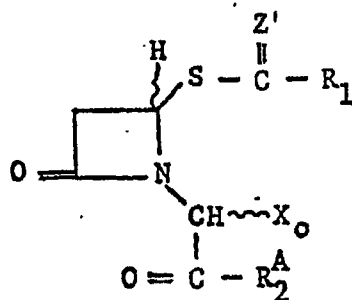


Etapa 2



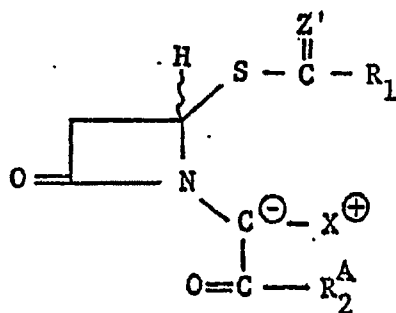
V

↓
Etapa 1.3



VI

↓
Etapa 1.4



II

En los compuestos de fórmulas IV, V, VI y II en el esquema de reacción I y en los compuestos de fórmulas Xa, XI, XII y IVa en el esquema de reacción 2, Z' significa oxígeno, azufre ó también, especialmente cuando R₁ es hidrógeno, un grupo metilideno sustituido por 1 ó 2 sustituyentes Y que se pueden transformar por

oxidación en un grupo oxo Z. Un sustituyente Y de éste grupo metilideno es un resto orgánico, por ejemplo, uno de los restos orgánicos mencionados bajo R_1 tal como uno de los restos alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo ó fenil-alquilo inferior en caso dado sustituido, mencionado y en especial uno de los grupos carboxilo funcionalmente modificados, tal como esterificados, inclusive esterificados con un alcohol ópticamente activo, tal como l-mentol. Este grupo metilideno lleva preferentemente uno de los sustituyentes mencionados. Son de destacar el grupo 2-carbometoximetilideno y el grupo 2-carbo-1-metiloximetilideno Z'. Este último se puede emplear para la obtención de compuestos ópticamente activos de fórmulas IV hasta VI y II.

Etapa 1.1

Una tio-azetidinona de fórmula IV se obtiene tratando una aciloxiazetidinona de fórmula III con un compuestos mercapto $R_1-C(=Z')-SH$ ó una sal, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como la sal sódica, del mismo, una mezcla de isómeros obtenida en caso deseado se separa en los distintos isómeros, en caso deseado se transforma en un compuesto obtenido el grupo R_1 en otro grupo R_1 , y/ó en caso deseado un grupo metilideno Z', en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z.

Las aciloxi-azetidinonas de fórmula III son conocidas (publicación alemana DOS 1 906 401) ó se pueden obtener según métodos conocidos. El resto acilo puede tener el mismo significado como el resto acilo R_1-CO- . El resto acilo puede estar derivado de un ácido ópticamente activo. Un resto acilo preferente es acetilo.

Esta sustitución nucleófila se puede realizar bajo condiciones neutras ó débilmente básicas en presencia de agua y,

en caso dado, de un disolvente orgánico miscible con agua. Las condiciones básicas se pueden producir, por ejemplo, por adición de una base inorgánica, tal como un hidróxido, carbonato ó hidrogenocarbonato de metal alcalino ó metal alcalino-térreo, por ejemplo, de

5 hidróxido, carbonato, ó hidrógenocarbonato sódico, potásico ó cálcico. Como disolventes orgánicos se pueden emplear, por ejemplo, alcoholes miscibles con agua, por ejemplo, alcanoles inferiores, tales como metanol ó etanol, cetonas, por ejemplo, alcanonas inferiores tales como acetona, amidas, por ejemplo, alcano inferior-carboxil-

10 amidas, tales como dimetilformamida y similares. La reacción se realiza generalmente a temperatura ambiente, pero también se puede realizar a temperatura más elevada ó más reducida.

En la reacción se puede emplear tanto un compuesto (4R,S) ópticamente inactivo de fórmula III como también un correspondiente compuesto (4R) ó (4S) ópticamente activo. Un racemato de

15 fórmula IV obtenido se puede separar en los compuestos ópticamente activos. El compuesto racémico de fórmula IV, donde R_1 significa metilo y Z' significa oxígeno, ya es conocido (K. Clauss et. al., Liebigs Ann. Chem. 1974, 539 - 560).

20 Un compuesto mercapto $R_1-C(=Z')-SH$, donde Z' significa un grupo metilideno en caso dado sustituido por 1 ó 2 sustituyentes Y , ó bien una sal del mismo, se puede preparar en caso dado in situ, tratando una sal isotiurónica correspondiente de fórmula

25 $R_1-C(=Z')-S-C-(NH_2)(=NH_2^+).A^-$, donde A^- significa un anión, por ejemplo, el anión cloruro, en agua, un alcohol, tal como metanol ó etanol, ó una mezcla de agua-alcohol con una base, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido sódico.

Etapa 1.2

Un compuesto de ácido α -hidroxicarboxílico de fórmula V se obtiene, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV con un compuesto ácido glioxílico de fórmula OHC-C(=O)-R_2^A ó un derivado adecuado, tal como un hidrato, hemihidrato ó semiacetal, por ejemplo, con un semiacetal con un alcohol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol, en caso dado se separa una mezcla de isómeros obtenida en los distintos isómeros, en caso deseado se transforma en un compuesto obtenido el grupo R_1 en otro grupo R_1 , y/ó, en caso deseado, un grupo metilideno Z' , en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z .

El compuesto V se obtiene generalmente como mezcla de los dos isómeros (respecto a la agrupación $>\text{CH}\sim\text{OH}$). Pero también se pueden aislar los isómeros puros del mismo.

La adición del compuesto de éster de ácido glioxílico al átomo de nitrógeno del anillo lactama se realiza a temperatura ambiente ó, si es necesario, bajo calentamiento, por ejemplo, hasta unos 100°C y ésto bajo ausencia de un agente de condensación propiamente dicho y/ó, sin la formación de una sal. Al emplear el hidrazo del compuesto de ácido glioxílico se forma agua que, si es necesario, se retira por destilación, por ejemplo, azeotrópicamente, ó empleando un agente de deshidratación adecuado, tal como un tamiz molecular. Preferentemente se trabaja en presencia de un disolvente adecuado, tal como por ejemplo, dioxano, tolueno ó dimetilformamida, ó mezcla de disolventes si se desea ó si es necesario en la atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno.

En la reacción se puede emplear tanto un compuesto (4R,S) ópticamente inactivo de fórmula IV, como también un correspondiente compuesto (4R) ó (4S) ópticamente activo. Un racemato de

fórmula V obtenido se puede separar en los compuestos ópticamente activos.

Etapa 1.3

5

Los compuestos de fórmula VI, donde X_0 significa un grupo hidroxilo, esterificado, capaz de reacción, especialmente halógeno ó sulfonilo orgánico, se obtienen transformando en un compuesto de fórmula V el grupo hidroxilo secundario en un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, especialmente en halógeno, por ejemplo, cloro ó bromo, ó en un grupo sulfonilo orgánico, tal como alquilo inferior-sulfonilo, por ejemplo, metilsulfonilo, ó arilsulfonilo, por ejemplo, 4-metilsulfonilmetilo, en caso deseado, en una mezcla de isómeros obtenida se separa en los distintos isómeros, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_1 se transforma en otro grupo R_1 y/ó, en caso deseado, un grupo metilideno Z' en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z.

10

15

El compuesto VI se puede obtener en forma de mezclas de isómeros (respecto a la agrupación $>CH \sim X_0$) ó en forma de los isómeros puros.

20

La reacción de arriba se realiza mediante tratamiento con un agente esterificador adecuado empleando, por ejemplo, un agente de halogenación, tal como un haluro de tionilo, por ejemplo, el cloruro, un oxihaluro de fósforo, especialmente el cloruro ó un haluro de halógenofosfonio, tal como el dibromuro ó diioduro de trifenilfosfina, así como un haluro de ácido sulfónico orgánico adecuado, tal como el cloruro, preferentemente en presencia de un medio básico, en primer lugar de un medio básico orgánico, tal como de una amina terciaria alifática, por ejemplo, trietilamina, diiso-

25

30

propiletilamina ó "base de Hünig-poliestireno", ó una base heterocíclica del tipo piridina, por ejemplo, piridina ó colidina. Preferentemente se trabaja en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo, dioxano ó tetrahidrofurano, ó de una mezcla de disolventes, 5 sí es necesario, bajo enfriamiento y/ó en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno.

En un compuesto así obtenible de fórmula VI se puede transformar un grupo hidroxil X_O esterificado, reactivo, en otro grupo hidroxil esterificado, reactivo en forma en sí conocida. 10 Así se pueden, por ejemplo, intercambiar un átomo de cloro, por tratamiento del correspondiente compuesto de cloro con un reactivo de bromo ó de iodo adecuado, especialmente con una sal de bromuro ó de ioduro inorgánica, tal como bromuro de litio, preferentemente en presencia de un disolvente adecuado, tal como éter, por un átomo de 15 bromo ó bien de iodo.

En la reacción se puede emplear tanto un compuesto (4R,S) ópticamente inactivo de fórmula V, como también un correspondiente compuesto (4R) ó (4S) ópticamente activo. Un racemato de fórmula VI obtenido se puede separar en los compuestos ópticamente 20 activos.

Etapa 1.4

Un producto de partida de fórmula II se obtiene 25 tratando un compuesto de fórmula VI, donde X_O significa un grupo hidroxil esterificado, reactivo con un compuesto de fosfina adecuado, tal como una tri-alquilo inferior-fosfina, por ejemplo, tri-n-butilfosfina, ó una triaril-fosfina, por ejemplo, trifenilfosfina, ó con un compuesto de fosfito adecuado, tal como un tri-alquilo inferior- 30 fosfito, por ejemplo, trietilfosfito, ó un dimetilfosfito de metal

alcalino ó tratando un compuesto de fórmula V con tetraclorocarbono y una fosfina donde, según la selección del reactivo, se puede obtener un compuesto de fórmula II A ó bién II B, en caso dado se transforma en un compuesto obtenido un grupo R_1 en otro grupo R_1 , y/ó sí se desea, un grupo metilideno Z' , en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z.

La reacción que parte del compuesto de fórmula VI se efectua preferentemente en presencia de un disolvente inerte adecuado, tal como de un hidrocarburo, por ejemplo, hexano, ciclohexano, benceno, tolueno, ó xileno, ó de un éter, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano ó dietilenglicol-dimetiléter ó de una mezcla de disolventes. Según la capacidad de reacción se trabaja bajo enfriamiento ó a temperatura más elevada, tal como entre -10° y $+200^\circ$, preferentemente entre unos 20° hasta 180° y/ó en una atmósfera de un gas inerte, tal como nitrógeno. Para evitar procesos oxidativos se pueden agregar cantidades catalíticas de un antioxidante, por ejemplo, p-hidroquinona.

Aquí se trabaja, al emplear un compuesto de fosfina, generalmente en presencia de un medio básico, tal como de una base orgánica, por ejemplo, de una amina, tal como trietilamina, diisopropil-etil-amina ó "base de Hünig-poliestireno" y se obtiene así directamente el material de partida de fosforoanilideno de fórmula II A que se forma de la correspondiente sal de fosfonio.

La reacción que parte de un compuesto de fórmula V se efectua en un disolvente bajo condiciones benignas, es decir, a temperaturas de -10° hasta unos 40° , preferentemente a temperatura ambiente. Como disolvente sirve especialmente un exceso de tetraclorocarbono al que adicionalmente se le puede agregar cloruro metilénico. Como fosfinas son adecuadas las tri-alquilo inferior- ó triaril-fosfinas arriba mencionadas, especialmente la trifenilfosfina,

de las cuales se emplean dos equivalentes.

En la reacción se puede emplear tanto un compuesto (4R,S) de fórmula VI ó V ópticamente inactivo, como también un compuesto (4R) ó (4S) correspondiente, ópticamente activo. Un racemato
5 obtenido de fórmula II se puede separar en los compuestos ópticamente activos.

La disociación de los racematos anteriormente mencionados y sus antípodas ópticos se realiza según métodos en sí conocidos.

Uno de éstos métodos consiste en dejar reaccionar un racemato con un agente auxiliar ópticamente activo, separar la mezcla así formada de dos compuestos diastereómeros con ayuda de métodos físico-químicos adecuados y disociar entonces los compuestos diastereómeros individuales en los materiales de partida ópticamente
10 activos.

Racematos especialmente adecuados para la separación en antípodas son aquellos que tienen un grupo ácido, tal como por ejemplo, el racemato del compuesto de fórmula I. Otro de los racematos descritos se pueden transformar en racematos ácidos mediante simples reacciones. Por ejemplo, los racematos que llevan grupos aldehído ó ceto reaccionan con un derivado de hidrazina que lleva grupos ácido, por ejemplo, 4-(4-carboxifenil)-semicarbazida, a los correspondientes derivados de hidrazona ó compuestos conteniendo grupos alcohol con un anhídrido de ácido dicarboxílico, por
20 ejemplo, anhídrido de ácido ftálico, al racemato de un semiéster ácido.

Estos racematos ácidos se pueden hacer reaccionar con bases ópticamente activas, por ejemplo, ésteres de aminoácidos ópticamente activos ó (-)-brucina, (+)-quinidina, (-)-quinina,
25 (+)-cinconina, (+)-dehidroabietilamina, (+)- y (-)-efedrina, (+)- y

(-)-1-fenil-etilamina ó sus derivados N-mono- ó dialquilados a mezclas compuestas de dos sales diastereoisómeras.

En los racematos que contienen grupos carboxilo, por ejemplo, también en los racematos que contienen un grupo carboximetilideno Z' funcionalmente modificado, puede estar esterificado ó se puede esterificar éste grupo carboxilo con un alcohol ópticamente activo, tal como (-)-mentol, (+)-borneol, (+)- ó (-)-2-octanol, después de lo cual, una vez efectuado el aislamiento del diastereómero deseado se libera el grupo carboxilo ó se disocia la parte de la molécula que contiene el grupo carboxilo esterificado, por ejemplo, el resto carboximetilideno esterificado.

Los racematos que contienen grupos hidroxil se pueden disociar asimismo en sus antípodas ópticos, empleándose especialmente ácidos ópticamente activos ó sus derivados funcionales reactivos, que forman con los mencionados alcoholes ésteres diastereómeros. Tales ácidos son, por ejemplo, ácido (-)-abiético, ácido D(+)- y L(-)-málico, aminoácidos ópticamente activos N-acilados, ácido (+)- y (-)-camfánico, ácido (+)- y (-)-cetopínico, ácido L(+)-ascórbico, ácido (+)-camférico, ácido (+)-camfer-10-sulfónico (β), ácido (+)- ó (-)- α -bromocamfer- π -sulfónico, ácido D(-)-quinico, ácido D(-)-isoascórbico, ácido D(-)- y L(+)-mandélico, ácido (+)-1-mentoxiacético, ácido D(-)- y L(+)-tartárico y sus derivados de di-O-benzoilo y di-O-p-toluido. Los restos acilo de los ácidos ópticamente activos mencionados se pueden presentar, por ejemplo, como acilo en los compuestos de fórmula III ó como $R_1-C(=O)$ en los compuestos de fórmula II y IV hasta VI y permitir la disociación de racematos de tales compuestos. Si se desea ó si es necesario se puede transformar una vez efectuada la disociación del racemato, el grupo ópticamente activo $R_1-C(=O)-$ en el grupo $R_1-C(=O)-$ ópticamente inactivo deseado.

Los racematos que contienen grupos hidroxí se pueden transformar en una mezcla de uretanos diastereómeros, por ejemplo, por reacción con isocianatos ópticamente activos, tal como con (+)- ó (-)-1-feniletilisocianato.

5 Los racematos básicos pueden formar sales diastereómeras con los ácidos arriba mencionados. Los racematos que contienen enlaces dobles se pueden transformar en mezclas de sales complejas diastereómeras, por ejemplo, con cloruro de platino y (+)-1-fenil-2-aminopropano.

10 Para la separación de las mezclas de diastereómeros son adecuados los métodos físico-químicos, en primer lugar la cristalización fraccionada. También se pueden utilizar métodos cromatográficos, ante todo la cromatografía sólido-líquido. Las mezclas diastereómeras fácilmente volátiles se pueden separar también por
15 destilación ó cromatografía de gas.

La disociación de los diastereómeros separados en los materiales de partida ópticamente activos se efectúa asimismo según métodos usuales. De las sales se liberan los ácidos ó las bases, por ejemplo, por tratamiento con ácidos ó bien bases más fuertes
20 a las originalmente empleadas. De los ésteres y uretanos se obtienen los compuestos ópticamente activos deseados, por ejemplo, después de la hidrólisis alcalina ó después de la reducción con un hidruro complejo, tal como hidruro de litio-aluminio.

Otro método para la separación de los racematos
25 consiste en la cromatografía en capas de absorción ópticamente activas, por ejemplo, sobre azúcar de caña.

Según un tercer método se disuelven los racematos en disolventes ópticamente activos y se cristalizan los antípodos ópticos de más difícil solubilidad.

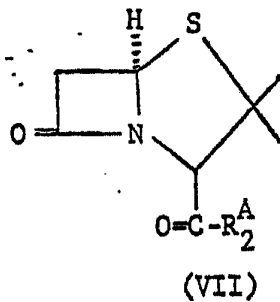
30 Según un cuarto método se emplea la diferente capa-

cidad de reacción de los antípodas ópticos con respecto a material biológico tal como microorganismos ó enzimas aisladas.

Según un quinto método se disuelven los racematos y se cristaliza uno de los antípodas ópticos por inyección con una pequeña cantidad de un producto ópticamente activo obtenido según uno de los métodos de arriba.

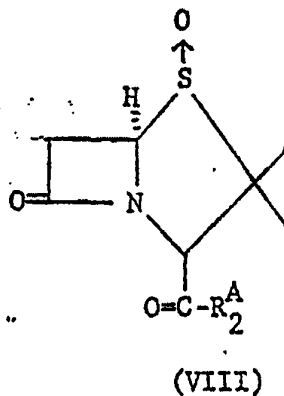
Los compuestos trans de fórmula IV a, ópticamente activos, utilizables según la presente invención, se pueden obtener también según el siguiente esquema de reacción:

Esquema de reacción 2

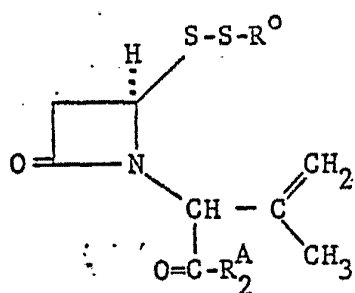


10

↓ Etapa 2.1

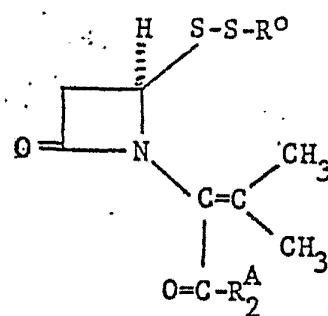


↓ Etapa 2.2



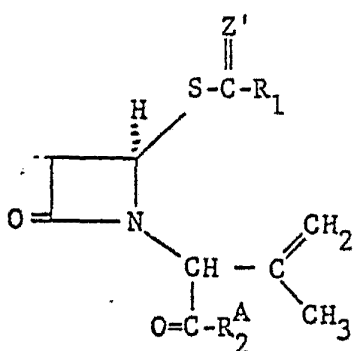
(IX)

Etapa 2.3



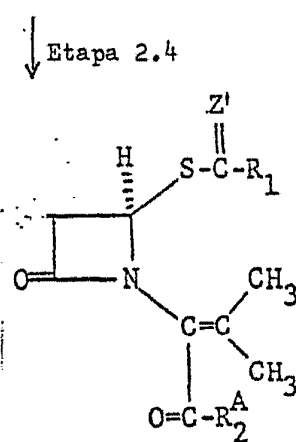
(X)

Etapa 2.4a



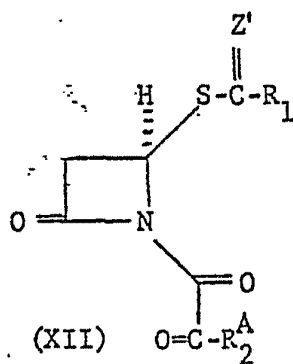
(Xa)

Etapa 2.3a



(XI)

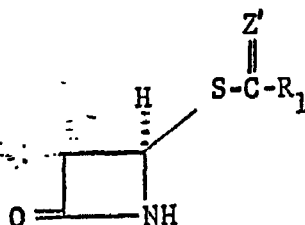
Etapa 2.5



(XII)

Etapa 2.6





(IVa)

En los compuestos de fórmula VII hasta XII significa R_2^A preferentemente alcoxi inferior, especialmente metoxi.

5 Etapa 2.1

Un óxido del compuesto ácido penicilánico de fórmula VIII se obtiene oxidando un compuesto de ácido penicilánico de fórmula VII en la posición 1. La oxidación se efectúa en forma en sí conocida con agentes de oxidación adecuados, tales como peróxido de hidrógeno ó perácidos inorgánicos u orgánicos. Perácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido periódico ó persulfúrico. Acidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos percarboxílicos tales como ácido perfórmico, ácido peracético, ácido trifluorperacético, ácido permaléico, ácido perbenzóico, ácido 3-cloroperbenzóico ó ácido monoperftálico, ó ácidos persulfónicos, por ejemplo, ácido p-toluenopersulfónico. Los perácidos se pueden preparar también in situ de peróxido de hidrógeno y los ácidos correspondientes. La oxidación se efectúa bajo condiciones benignas, por ejemplo, a temperaturas desde unos -50° hasta unos $+100^\circ$, preferentemente a unos -10° hasta unos $+40^\circ$, en un disolvente inerte.

Los compuestos de partida de fórmula VII son conocidos ó se pueden obtener análogo a procedimiento conocidos. Por

ejemplo, se pueden obtener por hidrogenación de ácido potasio-6 α -bromo-penicilánico y ulterior esterificación del grupo carboxilo [E. Evrard, M. Claesen y H. Vanderhaege, Nature 201, 1124 (1964)] ó por hidrogenación de ésteres de ácido 6,6-dibromopenicilánico, por ejemplo, el éster de metilo [J.P. Clayton, J. Chem. Soc. (C), 2123 (1969)].

Etapas 2.2

10 Un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula IX se obtiene, tratando un 1-óxido de un compuesto de ácido penicilánico de fórmula VIII con un compuesto mercapto R⁰-SH.

En el compuesto mercapto R⁰-SH y en el producto de reacción de fórmula IX, R⁰ es un resto heterocíclico, aromático, 15 en caso dado sustituido con hasta 15, preferentemente hasta 9 átomos de carbono y como mínimo un átomo de nitrógeno de anillo y, en caso dado un ulterior heteroátomo de anillo, tal como oxígeno ó azufre, cuyo resto está enlazado al grupo tio -S- con uno de sus átomos de carbono de anillo que está enlazado con un átomo de nitrógeno de 20 anillo a través de un enlace doble. Tales restos son monocíclicos ó bicíclicos y pueden estar sustituidos, por ejemplo, por alquilo inferior, tal como metilo ó etilo, alcoxi inferior, tal como metoxi ó etoxi, halógeno, tal como fluor ó cloro, ó arilo, tal como fenilo.

Tales restos R⁰, por ejemplo, restos monocíclicos 25 de 5 miembros, tiazacíclicos, tiatriazacíclicos, oxadiazacíclicos ú oxatriazacíclicos de carácter aromático especialmente, sin embargo, restos monocíclicos de 5 miembros, diazacíclicos, oxazacíclicos y tiazacíclicos de carácter aromático y/ó en primer lugar, los correspondientes restos benzotiazacíclicos, benzoxazacíclicos ó benzotiazacíclicos, donde la parte heterocíclica es de 5 miembros y presenta 30

un carácter aromático, pudiendo en los restos R^o estar sustituido un átomo de nitrógeno de anillo sustituible, por ejemplo, por alquilo inferior. Representativo para tales grupos R^o son 1-metil-imidazol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-tiatriazol-2-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4,5-oxatriazol-2-ilo, 2-quinolilo, 1-metil-benzimidazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo y especialmente benzotiazol-2-ilo.

La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como en un hidrocarburo alifático ó aromático, por ejemplo, benceno ó tolueno, bajo calentamiento hasta temperatura de reflujo del disolvente empleado.

Etapa 2.3

Un compuesto de ácido 3-metilcrotónico de fórmula X se obtiene isomerizando un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula IX, mediante tratamiento con un medio básico adecuado.

Medios básicos adecuados son, por ejemplo, las bases orgánicas de nitrógeno, tales como las aminas terciarias, por ejemplo, tri-alquilo inferior-aminas, como trietilamina ó base de Hünig, ó también bases inorgánicas que se emplean en un disolvente inerte, tal como en un hidrocarburo, en caso dado halogenado, por ejemplo, cloruro metilénico, a temperatura ambiente ó temperatura en caso dado ligeramente más reducida ó más elevada.

Etapa 2.4

Un compuesto tio de fórmula XI se obtiene tratando un compuesto de fórmula X con un agente de reducción adecuado y simultáneamente ó a continuación haciendo reaccionar con un derivado

de acilación de un ácido carboxílico de fórmula $R_1-C(=Z)-OH$ ó, cuando Z' significa un grupo metilideno, en caso dado sustituido por Y , con una alquina de fórmula $R_1-C\equiv C-Y$ y, en caso deseado, en un compuesto obtenido un grupo R_1 se transforma en otro grupo R_1 y/ó en caso deseado, un grupo metilideno Z' , en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z .

Agentes de reducción son, por ejemplo, los agentes de reducción del hidruro, tales como los hidruros de metal alcalino-boro, por ejemplo, hidruro de sodio-boro, ó también zinc en presencia de un ácido carboxílico, por ejemplo, de un ácido carboxílico de fórmula $R_1-C(=Z)-OH$. Los agentes de reducción hidruro se emplean generalmente en presencia de disolventes adecuados, tal como dimetilformamida. La reducción hidruro se efectúa preferentemente en dimetilformamida con hidruro de sodio-boro a temperaturas de unos -50° hasta unos -10° , preferentemente a unos -20° , después de lo cual se agrega a la misma temperatura el agente de acilación y, en caso dado, una base terciaria, tal como piridina. La reducción con zinc y un ácido carboxílico se realiza en caso dado en un disolvente, para lo cual puede servir el mismo ácido carboxílico en caso de ser líquido a temperaturas de unos -10 hasta unos $+50^\circ$, preferentemente a unos 0° hasta temperatura ambiente. El agente de acilación se puede agregar a la mezcla de reducción desde un principio ó una vez terminada la reducción y en caso dado después de evaporar el ácido carboxílico y/ó el disolvente empleado. Agentes de acilación adecuados son, especialmente, los anhídridos de los ácidos carboxílicos mencionados, tales como los anhídridos simétricos, por ejemplo, anhídrido acético ó los anhídridos mixtos, preferentemente aquellos con hidrácidos halogenados, es decir, los correspondientes haluros de ácido carboxílico, por ejemplo, los cloruros y bromuros, tal como bromuro acético. Por ejemplo, un compuesto de fórmula X se puede transformar

con zinc en una mezcla de ácido acético y anhídrido acético a 0° hasta unos 20° en un compuesto de fórmula XI, donde R₁ es metilo. Debido al peligro de racemización más reducido se dá preferencia a la reducción zinc/ácido carboxílico. La alquina se puede agregar asimismo desde un principio ó también una vez terminada la reducción, a la solución de reducción. La adición de la 4-mercaptoazetidín-2-ona, que se forma intermediariamente en la reducción en el enlace triple de la alquina se efectúa espontáneamente a la temperatura de reducción.

10

Etapa 2.3a

Un compuesto tío de fórmula XI se obtiene también isomerizando un compuesto de fórmula X a según las condiciones de reacción de la etapa 2.3, por tratamiento con un medio básico adecuado y, en caso deseado, transformando en un compuesto obtenido un grupo R₁ en otro grupo R₁ y/ó en caso deseado transformando un grupo metilideno Z', en caso dado sustituido en un grupo oxo Z.

20

Etapa 2.4a

Un compuesto de fórmula Xa se obtiene tratando un compuesto de ácido 3-metilenbutírico de fórmula IX según las condiciones de reacción de la etapa 2.4 con un agente de reducción adecuado y haciendo reaccionar, simultáneamente ó a continuación, con un derivado de acilación de un ácido carboxílico de fórmula R₁-C(=Z)-OH ó, cuando Z' significa un grupo metilideno, en caso dado sustituido por Y con una alquina de fórmula R₁-C≡C-Y y, sí se desea, en un compuesto obtenido un grupo R₁ se transforma en otro grupo R₁, y/ó sí se desea, un grupo metilideno Z', en caso dado sustituido

30

se transforma en un grupo oxo Z.

Etapa 2.5

5 Un compuesto ácido 2-oxoacético de fórmula XII se
obtiene ozonizando un compuesto de fórmula XI y disociando el ozonido
formado reductivamente al grupo oxo y, si se desea, en un compuesto
obtenido un grupo R_1 se transforma en otro grupo R_1 y/ó, si se
desea, un grupo metilideno Z' , en caso dado sustituido, se trans-
10 forma en un grupo oxo Z.

La ozonización se efectúa generalmente con una
mezcla de ozono-oxígeno en un disolvente inerte, tal como un alca-
nol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol, una alcanona inferior,
por ejemplo, acetona, en un hidrocarburo alifático, cicloalifático
15 ó aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, en un halógeno-
alcano inferior, tal como cloruro metilénico ó tetraclorocarbono
ó en una mezcla de disolventes, inclusive una mezcla acuosa, pre-
ferentemente bajo enfriamiento, por ejemplo, a temperaturas de unos
-90° hasta unos 0°.

20 El ozonido obtenido como producto intermedio, se
disocia generalmente sin aislarle, reductivamente a un compuesto de
fórmula XII, empleando hidrógeno catalíticamente activado, por ejem-
plo, hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación de
metal pesado, tal como de un catalizador de níquel, además de pala-
25 dio, preferentemente sobre un material soporte adecuado, tal como
carbonato de calcio ó carbón, ó por un agente reductor químico, ta-
les como metales pesados reductores, inclusive aleaciones ó amal-
gamas de metal pesado, por ejemplo, zinc en presencia de un donador
de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético ó
30 de un alcohol, por ejemplo, alcohol inferior, sales inorgánicas reduc-

toras, tales com ioduros de metal alcalino, por ejemplo, ioduro sódico, ó hidrogenosulfitos de metal alcalino, por ejemplo, hidrogenosulfito sódico, en presencia de un donador de hidrógeno, tal como de un ácido, por ejemplo, ácido acético, ó agua, ó compuestos orgánicos reductores, tal como ácido fórmico. Como agente de reducción también entran en consideración los compuestos que se pueden transformar facilmente en los correspondientes compuestos epoxi ú óxidos pudiendose efectuar la formación de epóxido debido a un doble enlace C,C y la formación de óxido debido a un heteroátomo, tal como átomo de azufre ó fósforo ó de nitrógeno formador de óxido existente. Tales compuestos son, por ejemplo, compuestos de eteno adecuadamente sustituidos (que en la reacción se transforman en compuestos de óxido etilénico), tal como tetracianetileno, después, especialmente compuestos de sulfuro adecuados, (que en la reacción se transforman en compuestos sulfóxido), tales como di-alquilo inferior-sulfuros, en primer lugar sulfuro dimetílico, compuestos de fósforo orgánicos adecuados, tal como una fosfina que en caso dado puede contener como sustituyentes restos hidrocarburo alifáticos ó aromáticos, en caso dado sustituidos (y que en la reacción se transforma en un óxido de fosfina), tales como las tri-alquilo inferior-fosfinas, por ejemplo, tri-n-butilfosfina ó triarilfosfina, por ejemplo, trifenilfosfina además, los fosfitos que en caso dado tienen como sustituyentes restos hidrocarburo alifáticos, en caso dado sustituidos (y en la reacción se transforman en triésteres de ácido fosfórico), tal como tri-alquilo inferior-fosfitos, generalmente en forma de los correspondientes compuestos de adición de alcohol, tal como trimetilfosfito ó triamidas de ácido fosforoso, que en caso dado tienen como sustituyentes restos de hidrocarburo alifático, en caso dado sustituidos, tales como triamidas de ácido hexa-alquilo inferior-fosforoso, por ejemplo. triamida de ácido hexametil-fosforoso, éste último

preferentemente en forma de un producto de adición de metanol, además, bases de nitrógeno adecuadas (que en la reacción se transforman en los correspondientes N-óxidos), tales como bases de nitrógeno heterocíclicas de carácter aromático, por ejemplo, bases del tipo piridina y, especialmente, la misma piridina. La disociación del ozónido generalmente no aislado se efectúa normalmente bajo las condiciones que se emplean para su obtención, es decir, en presencia de un disolvente ó mezcla de disolventes adecuados, así como bajo enfriamiento ó ligero calentamiento, trabajándose preferentemente a temperaturas de unos -10°C hasta unos $+25^{\circ}\text{C}$ y terminado la reacción generalmente a temperatura ambiente.

Etapa 2.6

Un compuesto de fórmula IV a se obtiene solvolizando un compuesto de fórmula XII y, si se desea, en un compuesto obtenido un grupo R_1 se transforma en otro grupo R_1 , y/ó, si se desea, un grupo metilideno Z' , en caso dado sustituido, se transforma en un grupo oxo Z .

La solvólisis se puede realizar como hidrólisis ó, preferentemente, como alcoholólisis, haciéndose reaccionar generalmente un alcohol inferior, por ejemplo, metanol ó etanol. La alcoholólisis se realiza preferentemente en presencia de agua ó de un disolvente orgánico, tal como de un éster de alquilo inferior del ácido alcano inferior-carboxílico, por ejemplo, acetato de etilo, preferentemente a temperatura ambiente, si es necesario bajo enfriamiento ó calentamiento. El ácido α -cetocarboxílico de fórmula XIII no precisa ser necesariamente aislado. Si por ejemplo la disociación del ozónido se efectúa en presencia de un agente de solvólisis, tal como por ejemplo, agua, entonces se puede obtener directamente un

compuesto de fórmula IV a.

En los compuestos IV hasta XII, II y IV a se puede transformar un grupo R_1 ó bien R_2^A , según métodos en sí conocidos, en otro grupo R_1 ó bien R_2^A , pudiéndose emplear los mismos métodos como se han indicado para la transformación de éstos sustituyentes en los compuestos de fórmula I.

En los compuestos IV hasta VI y II se puede transformar un grupo metilideno Z', en caso dado sustituido, por ozonización y reducción a continuación del ozónido formado, según el procedimiento descrito en la etapa 2.5, en un grupo oxo Z.

La invención comprende asimismo nuevos productos intermedios, tales como aquellos de fórmulas IV hasta XIII y en especial de fórmula II, así como los procedimientos para su obtención.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear, por ejemplo, para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto ó en mezcla con excipientes inorgánicos ú orgánicos, sólidos ó líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para administración enteral ó parenteral. Así se emplean tabletas ó cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/ó glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó de calcio, y/ó polietilenglicol; las tabletas contienen asimismo aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maíz, de trigo, de arroz ó de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/ó polivinilpirrolidona, si se desea, disgregantes, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, tal como alginato sódico y/ó mezclas efervescentes ó agen-

tes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Asimismo se pueden emplear los nuevos compuestos farmacológicamente eficaces en forma de preparados inyectables, por ejemplo, de administración intravenosa ó de soluciones de infusión. Tales soluciones son, pre-
5 ferentemente soluciones ó suspensiones acuosas isotónicas, pudiendose preparar éstas, por ejemplo, de preparados liofilizados que contengan la sustancia activa sola ó junto con un excipiente, por ejemplo, manita, antes de su uso. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/ó contener agentes auxiliares, por ejemplo, agentes
10 de conservación, de estabilización, de humectación y/ó de emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/ó tampones. Los preparados farmacéuticos presentes, que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante
15 procedimientos convencionales de mezcla, granulación, grageado, disolución ó liofilización y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta 100 %, especialmente desde aproximadamente un 1 % hasta aproximadamente un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de la sustancia activa.

20 En relación con la presente descripción contienen los restos orgánicos designados con "inferior" siempre que no se defina expresamente, hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono; los restos acilo contienen hasta 20 preferentemente hasta 12 y, en primer lugar, hasta 7 átomos de carbono.

25 Los ejemplos a continuación sirven para ilustrar la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados. Se emplea la siguiente abreviación: DC = cromatograma de capa delgada sobre gel de sílice.

Ejemplo 1(4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-azetidina

5 Una solución de 138 mg (1,07 mmoles) de (4R,S)-
4-acetoxi-azetidín-2-ona en 0,4 cc de agua y 0,1 cc de acetona se mez-
cla a temperatura ambiente, gota a gota, con una solución de 0,12 cc
de ácido tioacético y 1,6 cc de solución de hidróxido sódico 1-n y
a la misma temperatura se agita durante la noche. La mezcla de reac-
10 ción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases
orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en
vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-ace-
tato de etilo 4:1 hasta 3:2 y dá el compuesto del enunciado con las
siguientes propiedades fisico-químicas. DC: Rf = 0,29 (tolueno-
15 acetato de etilo 2:3); espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción
en 2,95; 5,6; 5,9; 8,85 μ .

Ejemplo 2

20 2-[(4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-1-azetidínil]-2-hi-
droxiacetato de p-nitrobencilo

A temperatura ambiente se mezclan 3,3 g (22,75 mmo-
les) de (4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-azetidina con una solución de 12,9 g
25 de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en una mezcla de
240 cc de tolueno y 60 cc de dimetilformamida. Después de la adición
de tamices moleculares, recién secados, se agita la mezcla bajo nitró-
geno durante la noche a temperatura ambiente y a continuación duran-
te dos horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtra-
30 ción, se lava con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se

evaporan junto en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,31 (tolueno-acetato de etilo 2:3); espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,8; 5,6; 5,7; 5,87; 6,55 y 7,4 μ .

Ejemplo 3

2-[(4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenil-fosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

a) Una solución de 2 g de 2-[(4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 40 cc de dioxano absoluto se agregan a una solución ya agitada durante 30 minutos de 5,5 g de poli-base de Hünig en 20 cc de dioxano absoluto. Después de agregar una solución de 1,87 cc (3,5 equivalentes) de cloruro tionílico en 30 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 5 horas a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

b) El 2-[(4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 107 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 7 g de poli-base de Hünig y 2,85 g de trifenilfosfina y se agita durante 15 horas a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-

acetato de etilo y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,24 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,67; 5,9; 6,15; 6,55; 7,42; 9,05 y 9,25 μ.

5

c) El mismo compuesto del enunciado se puede obtener también agitando 0,44 mmoles de 2-[(4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en una mezcla de 2 cc de cloruro metilénico y 0,2 cc de tetraclorocarbono con 1 mmol de trifenilfosfina durante 4 horas a temperatura ambiente y durante 10 30 minutos a 40°C, diluyendo la mezcla de reacción con cloruro metilénico y lavando con solución acuosa de bicarbonato sódico, secando sobre sulfato sódico y, evaporando en vacío y cromatografiando el residuo en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 2:3.

15

Ejemplo 4

(5R,S)-2-metil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo

20

Una solución de 100 mg (0,167 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoanilidenacetato de p-nitrobencilo en 50 cc de tolueno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y bajo nitrógeno se agita durante 25 la noche a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de cristales amarillentos con las siguientes propiedades físico-químicas: P.f. 130-132°; DC: Rf = 0,54 (tolueno-acetato de etilo 2:3); espectro UV (etanol): 30 $\lambda_{\max} = 308 \text{ nm } (\epsilon = 10036); 262 \text{ nm } (\epsilon = 13090);$ espectro IR (CH₂Cl₂)

Bandas de absorción en 5,57; 5,82; 6,3; 6,55; 7,4; 7,6 y 8,3 μ ; espectro RMN (en CDCl_3 /100 Mc; en ppm): 8,25 = 2 H, m; 7,65 = 2H, m; 5,65 = 1H, q; 5,35 = 2H, m; 3,4-3,9 = 2H, m; 2,4 = 3H, s.

5 Ejemplo 5

Acido (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxílico

i) Una solución de 50 mg de (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 3 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 2 cc de solución acuosa 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y 100 mg de catalizador de paladio/carbón al 10 % y se agita bajo presión normal durante 35 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas, se lava ulteriormente con 0,7 cc de solución 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo y el filtrado y el líquido de lavado se liberan en vacío del acetato de etilo. La solución acuosa que queda se acidifica con 5 cc de solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,57 y 5,95 μ ; Espectro RMN (DMSO d_6 /100 Mc; en ppm): 5,65 = 1H, q; 3,3-3,9 = 2H, m (+ H_2O); 2,28 = 3H, s.

ii) Una solución de 700 mg (2,18 mmoles) de (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 42 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 28 cc de solución acuosa 0,2-m de hidrógenocarbonato sódico y 1 g de catalizador al 10 % de paladio/

carbón y se agita a presión normal durante 90 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se filtra a través de tierra de diatomeas del catalizador, se lava ulteriormente con solución 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo y el filtrado y el líquido de lavado se reúnen. La fase acuosa se separa, se lava con cloruro metilénico, se acidifica con 5 cc de solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se filtran, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido se cristaliza en dietiléter-acetona y tiene las siguientes propiedades físico-químicas: Punto de fusión: 140-167° (inexacto, descomposición); DC= Rf = 0,17 (tolueno-acetato de etilo 3:2 + 5 % ácido acético), espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,4; 3,6; 3,95; 5,62; 6,0; 6,37; 7,0; 7,6; 7,85; 8,15 μ ; espectro RMN como arriba.

En forma análoga se pueden obtener, partiendo del correspondiente compuesto (5R) ó (5 S), ópticamente activo el ácido (5 R)- ó bien (5 S)-2-metil-2-penam-3-carboxílico, ópticamente activo que también se puede obtener por separación del racemato con una base ópticamente activa.

Ejemplo 6

Acido (5 R,S)-2-metil-2-penam-3-carboxílico,
sal sódica

Una solución de 50 mg de ácido (5 R,S)-2-metil-2-penam-3-carboxílico en la cantidad equivalente de solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico se evapora en vacío y se seca en alto vacío.

Ejemplo 7(4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-azetidina

5 Una solución de 4,24 g (33 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 20 cc de agua se mezcla gota a gota con una solución de 5 g (33 mmoles) de ácido feniltioacético en 33 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y se agita a la misma temperatura durante la noche. El compuesto del enunciado precipitado

10 se separa por filtración y se recristaliza dos veces en cloruro etilénico-hexano. Punto de fusión 78°; Espectro IR (CH₂Cl₂)= Bandas de absorción en 3,0; 5,65; 5,95; 6,73; 7,15; 7,5; 7,87; 8,65; 9,21; 10,25; 10,6; 11,15/μ.

15 Ejemplo 8

2-[(4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-1-azetidínil]-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo

20 A temperatura ambiente se mezcla una solución de 1,244 g (5,62 mmoles) de (4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-azetidina en 42 cc de tolueno y 11 cc de dimetilformamida con 2,87 g (11,24 mmoles) de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo. Después de

25 agregar tamices moleculares A4 recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Los tamices moleculares se separan por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y 4:1. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye

30 el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-

químicas: DC: Rf = 0,38 (tolueno-acetato de etilo 1:1); espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,85; 2,95; 5,6; 5,7 (sh); 5,9; 6,55; 7,4/u. Este producto contiene aún algo de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo, pero se puede emplear sin ulterior limpieza para la siguiente reacción.

Ejemplo 9

2-[(4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-1-azetidini]2-trifenil-fosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

a) Una solución de 522 mg (1,21 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-1-azetidini]2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 10 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 1,5 g de poli-base de Hünig en 5 cc de dioxano absoluto. Después de agregar una solución de 0,304 cc de (3,5 equivalentes) de cloruro tionílico en 8 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El 2-[(4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-1-azetidinal]2-cloroacetato de p-nitrobencilo obtenido se emplea sin ulterior limpieza para la siguiente reacción. DC: Rf = 0,62 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,61; 5,70; 6,25; 6,55; 7,45; 9,0/u.

b) El 2-[(4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-1-azetidini]2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 25 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 481 mg de trifenilfosfina y 2 g de polibase de Hünig y se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava

con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 1:1 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf= 0,27 (tolueno-acetato de etilo 1:1); espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 3,33; 5,70; 5,90; 6,15; 6,57; 6,68; 6,96; 7,29; 7,42; 7,90; 8,25; 8,40; 9,05; 9,25; 9,70; 9,85; 10,0 μ .

Ejemplo 10

10

(5R,S)-2-bencil-2-penam-3-carboxilato de p-nitro-

bencilo

Una solución de 268 mg (0,167 mmoles) de 2-[(4R,S)-
 15 4-fenilacetiltio-2-oxo-1-azetidino]l-2-trifanilfosforoanilidenace-
 tato de p-nitrobencilo en 75 cc de tolueno absoluto se mezcla con
 una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita bajo nitrógeno
 durante 36 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo
 se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo
 20 19:1. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de cristales
 incoloros de las siguientes propiedades físico-químicas: Punto de
 fusión: 115° (de cloruro metilénico-dietileter). Espectro IR (CH_2Cl_2):
 Bandas de absorción en 3,33; 3,45; 5,6; 5,83; 6,25; 6,36; 6,58;
 7,45; 7,65; 8,4; 8,85; 9,45; 9,95; 11,75. Espectro RMN (en $\text{CDCl}_3/100$
 25 Mc; en ppm): 8,18, 2H, d, J = 9 Hz; 7,58, 2H, d, J = 9 Hz; 7,24,
 5H, s; 5,57, 1H, qu, $J_{\text{cis}} = 4$ Hz, $J_{\text{trans}} = 2$ Hz; 5,35, 2H, Ab;
 4,17, 2H, AB; 3,59, ABX; $J_{\text{AX}} = 2$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4$ Hz.

Ejemplo 11Acido (5R,S)-2-bencil-2-penam-3-carboxílico

5 Una solución de 78 mg de (5R,S)-2-bencil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 4,5 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 3 cc de solución acuosa 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico y 150 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y se agita bajo presión normal durante 30 minutos bajo hidrógeno. La

10 mezcla de hidrogenación se separa a través de tierra de diatoméas del catalizador y se lava ulteriormente con 2 cc de solución 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Del filtrado se separa la solución acuosa, se acidifica con solución acuosa 0,1-m de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico.

15 Los extractos clorometilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado se obtiene en forma de agujas incoloras y tienen las siguientes propiedades físico-químicas: Puntos de fusión 113-132°; Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,6; 6,0; 6,42; 7,45; 7,87; 8,43/μ.

20

Ejemplo 12(4R,S)-4-(2-furoiltio)-2-oxo-azetidina

25 Una solución de 5,15 g (35 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxi-azetidín-2-ona en 20 cc de agua se mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente, gota a gota, con una solución de 6,4 g (50,7 mmoles) de ácido furan-2-tiocarboxílico en 51 cc de solución

30 1-n de hidróxido sódico y a la misma temperatura se agita durante

4 hasta 6 horas. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1 y da el compuesto del enunciado del punto de fusión $94-95^{\circ}$. DC: Rf = 0,34 (tolueno-acetato de etilo 2:3); espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,97; 5,6; 6,05; 6,37; 6,85 μ .

Ejemplo 13

10

2-[(4R,S)-4-(2-furoiltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

15

A temperatura ambiente se mezclan 2,4 g de (4R,S)-4-(2-furoil-tio)-2-oxo-azetidina con una solución de 7,6 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en 150 cc de tolueno y 38 cc de dimetilformamida. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50° . Los tamices moleculares se separan por filtración, se lavan con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en 200 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 8:2. Después de eluir 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,33 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,87; 5,52; 5,6; 6,05; 6,55; 6,85 y 7,42 μ .

25

Ejemplo 142-[(4R,S)-4-(2-furoiltio)-2-oxo-1-azetidini]l-
2-trifenil-fosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

5

a) Una solución de 4,9 g de 2-[(4R,S)-4-(2-furoiltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 90 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 18 g de poli-base de Hünig en 45 cc de dioxano absoluto. Después de agregar una solución de 3,45 cc de cloruro tionílico en 30 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,57; 6,02; 6,55 7,4; 8,9; 11,4 μ.

15

b) El 2-[(4R,S)-4-(2-furoiltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 216 cc de dioxano absoluto, se agita junto con 18 g de poli-base de Hünig durante 30 minutos bajo nitrógeno y después de agregar 6,15 g de trifenilfosfina se sigue agitando durante otras 15 horas a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en 200 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 8:2 y 7:3 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,35 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,67; 6,02; 6,15; 6,57; 7,42; 9,02; 9,25 y 9,85 μ.

25

Ejemplo 15(5R,S)-2-fur-2-il-2-penem-3-carboxilato de p-nitro-
bencilo

5

Una solución de 1 g (1,54 mmoles) de 2-/(4R,S)-4-(2-fúroiltio)-2-oxo-1-azetidínil/-2-trifenilfosforoanilidenacetato de p-nitrobencilo en 450 cc de tolueno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita bajo nitrógeno durante 48 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 50 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de cristales amarillentos con las siguientes propiedades físico-químicas: Punto de fusión: 161-163° (dietiléter-cloruro metilénico); DC: Rf = 0,64 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,57; 5,85; 6,55; 7,42; 7,62; 8,2; 8,35 y 8,5/μ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 8,22 = 2H, m; 7,75-7,5 = 4H, m; 6,55 = 1H, dd; 5,68 = 1H, dd; 5,37, 2H, m; 3,7 = 2H, m.

20

Ejemplo 16Acido (5R,S)-2-fur-2-il-2-penem-3-carboxílico

Una solución de 100 mg de (5R,S)-2-fur-2-il-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 6 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 4 cc de solución acuosa 0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y 200 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y se agita bajo presión normal durante 75 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa del catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas, se lava ulteriormente con solución

30

0,2-n de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo, el filtrado y el líquido de lavado se reúnen y las fases se separan. La fase acuosa se lava con cloruro metilénico, se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae con cloruro metilénico.

5 Las fases cloruro-metilénicas se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas:

DC: Rf = 0,34 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5)

Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,35-3,55; 5,6; 5,95; 6,57; 7,07; 7,7; 7,82; 8,15; 8,35 μ ; Espectro RMN (DMSO d6/100 Mc; in ppm):

10 7,9, 1H, m; 7,6, 1H, m; 6,74, 1H, m; 5,75, 1H, m; 4,0-3,4, 2H, m.

Ejemplo 17

15 (4R,S)-4-(3-dimetilaminobenzotio)-2-oxo-azetidina

Una solución de 616 mg (4,77 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxi-azetidina-2-ona en 13 cc de agua se mezcla a 0°, gota a gota, con una solución de 864 mg (4,77 mmoles) de ácido 3-dimetilamino-

20 tiobenzóico en 4,77 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y 5 cc de tetrahidrofurano y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrae con 50 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice

25 con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 2:1 y da el compuesto del enunciado que, después de recristalizar en cloruro metilénico-pentano se obtiene en forma de cristales verde-amarillos del punto de fusión 117°. Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 3,5; 5,63; 6,03; 6,25; 6,68; 7,0; 7,40; 8,28; 8,62; 10,22; 10,82; 11,10 μ .

Ejemplo 182-[(4R,S)-4-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

5

A temperatura ambiente se mezcla una solución de 305 mg (1,38 mmoles) de (4R,S)-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-azetidina en una mezcla de 8 cc de tolueno y 2 cc de dimetilformamida con 714 mg (2,8 mmoles) de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobenci-
 10 lo. Después de agregar tamices moleculares A4, recién secados, se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lava con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado juntos se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno
 15 y tolueno-acetato de etilo 9:1 y 4:1. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado que aún contiene algo de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo, pero que se puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente reacción: DC: Rf = 0,33 (tolueno-
 20 acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,86; 3,42; 5,62; 5,69; 6,03; 6,23; 6,54; 7,41; 8,25; 9,15; 10,20; 10,83; 11,22 μ . La recristalización en cloruro metilénico-dietil-éter dá el compuesto del enunciado puro en forma de plaquitas rojo-amarillas del punto de fusión 148°.

25

Ejemplo 192-[(4R,S)-4-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de p-nitrobencilo

Una solución de 699 mg de 2-[(4R,S)-4-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de p-nitrobenzilo en 10 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 2 g poli-base de Hünig en 7,5 cc de dioxano absoluto. Después de agregar lentamente 0,38 cc (3,5 equivalentes) de cloruro tionílico se agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El compuesto del enunciado obtenido se emplea sin ulterior purificación para la siguiente reacción. DC: Rf = 0,62 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,4; 5,62; 5,67; 6,0; 6,25; 6,55; 6,68; 7,45; 7,65; 8,30; 8,50; 9,0; 10,4; 10,85; 11,75/u.

15 Ejemplo 20

2-[(4R,S)-4-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-trifenilfosforoanilidenacetato de p-nitrobenzilo

20 Una solución de 747 mg del 2-[(4R,S)-4-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de p-nitrobenzilo en bruto obtenido con 30 cc de dioxano absoluto se mezcla con 2 g de poli-base de Hünig y 614 mg de trifenilfosfina y se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se
25 separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recoge en cloruro metilénico, se lava con solución acuosa de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y 4:1 y dá el compuesto del enunciado como
30 aceite verde-amarillo con las siguientes propiedades físico-químicas:

DC: Rf = 0,23 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2):
 Bandas de absorción en 3,45; 5,69; 6,02; 6,23; 6,57; 6,68; 6,97;
 7,42; 8,28; 9,03; 9,25; 10,83 μ .

5 Ejemplo 21

(5R,S)-2-(3-dimetilaminofenil)-2-penam-3-carboxila-
to de p-nitrobencilo

10 Una solución de 448 mg (0,64 mmoles) de 2- $\sqrt{(4R,S)}$ -
 4-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-1-azetidini $\sqrt{}$ -2-trifenilfosforo-
 anilidenacetato de p-nitrobencilo en 100 cc de tolueno absoluto
 se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita bajo
 nitrógeno durante 90 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío
 15 y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato
 de etilo 19:1. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de
 cristales incoloros con las siguientes propiedades físico-químicas:
 Punto de fusión 77° (de cloruro metilénico-dietiléter-pentano);
 DC: Rf = 0,55 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2):
 20 Bandas de absorción en 3,45; 5,6; 5,86; 6,25; 6,62; 6,72; 7,40;
 7,68; 8,39; 8,45; 8,53; 9,10; 9,75; 10,05; 11,8 μ . Espectro RMN
 (en $\text{CDCl}_3/100$ Mc; en ppm): 8,06, 2H, d, J = 10Hz; 7,25, 4H, m;
 6,75, 2H, d, J = 10Hz; 5,75, 1H, dd, J₁ = 4 Hz, J₂ = 2 Hz; 5,18,
 2H, AB, J = 14 Hz; 3,9, 1H, dd, J₁ = 16 Hz, J₂ = 4 Hz; 3,56, 1H,
 25 dd, J₁ = 16 Hz, J₂ = 2 Hz; 2,88, 6H, s.

Ejemplo 22Acido (5R,S)-2-(3-dimetilaminofenil)-2-penam-3-carboxílico

5

Una solución de 65 mg (0,15 mmoles) de (5R,S)-2-(3-dimetilaminofenil)-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 4 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 3 cc de solución acuosa 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico y 150 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y se agita a presión normal durante 60 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa del catalizador a través de tierra de diatomeas, se lava ulteriormente con 2 cc de solución 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Del filtrado se separa la fase acuosa y se lava con dietil-éter. La solución acuosa lavada se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora en vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas:

Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 3,4; 5,57; 5,77; 5,95; 6,25; 6,70; 7,70; 8,08; 8,28; 8,80; 9,05; 10,05 μ .

15

20

Ejemplo 23

25

(4R,S)-4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-azetidina

Una solución de 966 mg (7,48 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxi-azetidín-2-ona en 5 cc de agua se mezcla gota a gota con una solución de 1,11 g (7,48 mmoles) de 1-tiosuccinato de 4-mono-

30

metilo en 7,48 cc de solución 1-n de hidróxido sódico. La solución de reacción se ajusta mediante adición de solución 1-n de hidróxido sódico a un pH de 8 y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fase orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico y se
 5 evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 7:3 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,23 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 3,40; 5,6; 5,77; 5,88; 6,95; 7,10; 7,30;
 10 7,42; 8,10; 8,30; 8,60; 9,35; 10,20; 10,55; 11,15 μ.

Ejemplo 24

2-(4R,S)-4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-1-azetidini-7-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

 15

A temperatura ambiente se mezclan 266 mg (1,23 mmoles) de (4R,S)-4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-azetidina con una solución de 625 mg (2 equivalentes) de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato
 20 de p-nitrobencilo en 8 cc de tolueno y 2 cc de dimetilformamida. Después de agregar tamices moleculares A4 recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Los tamices moleculares se separan por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía
 25 en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 7:3. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,20 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,85; 3,4; 5,65;
 30 5,75; 5,95; 6,60; 7,45; 8,30; 9,15 μ.

Ejemplo 252-[(4R,S)-4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

5

a) Una solución de 446 mg (1,05 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en 8 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución de 2 g de poli-base de Hünig en 7 cc de dioxano absoluto.

10

Después de agregar una solución de 0,26 cc (3,5 equivalentes) de cloruro tionílico en 8 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El 2-[(4R,S)-4-(3-carboximetilpropioniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto, DC: Rf = 0,47 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,40; 5,65; 5,80; 5,95; 6,60; 7,45; 7,65; 8,15; 8,35; 8,50; 9,40; 10,0; 11,4 μ se emplea sin ulterior purificación en la siguiente reacción.

20

b) El 2-[(4R,S)-4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 25 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 2 g de poli-base de Hünig y 433 mg de trifenilfosfina y se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La polibase de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el agua de lavado juntos se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 4:1 y 1:1 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas:

30

DC: Rf = 0,1 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂):

Bandas de absorción en 3,40; 5,70; 5,95; 6,20; 6,60; 7,00; 7,45; 7,90; 8,30; 9,05 y 9,30 μ .

Ejemplo 26

5

(5R,S)-2-(2-carbometoxietil)-2-penam-3-carboxilato
de p-nitrobencilo

Una solución de 272 mg (0,41 mmoles) de 2- β -(4R,S)-
10 4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-1-azetidini β -2-trifenilfosforo-
anilidenacetato de p-nitrobencilo en 100 cc de tolueno absoluto se:
mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y bajo nitrógeno
se agita durante 2 días a 90°. El disolvente se evapora en vacío
y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato
15 de etilo 19:1 y 9:1. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma
de cristales incoloros del punto de fusión 125° (de cloruro de meti-
lo y dietiléter); DC: Rf = 0,47 (tolueno-acetato de etilo 1:1);
Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,30; 3,45; 5,60;
5,78; 5,85; 6,33; 6,56; 7,45; 7,65; 8,35; 8,80; 9,50 μ ; Espectro
20 RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 8,28, 2H, d, J = 9 Hz; 7,65, 2H,
d, J = 9Hz; 5,70, 1H, dd, J₁ = 2Hz, J₂ = 4Hz; 5,40, 2H, AB, J = 14 Hz;
3,85, 1H, ABX, J₁ = 16 Hz, J₂ = 4 Hz; 3,74, 3H, A; 3,55, 1H, ABX,
J₁ = 16 Hz, J₂ = 2 Hz; 3,20, 2H; 2,64, 2H.

25 Ejemplo 27

Acido (5R,S)-2-(2-carbometoxietil)-2-penam-3-
carboxílico

30

Una solución de 50 mg de (5R,S)-2-(2-carbometoxi-

etil)-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 3 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 3 cc de solución acuosa 2-m de hidrogenocarbonato sódico y 150 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y a presión normal se agita durante 60 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas, se lava ulteriormente con 2 cc de solución 2-m de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo y del filtrado y del líquido de lavado se separa la fase acuosa. La solución acuosa se lava una vez con dietiléter se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: Espectro IR (CH_2Cl_2): 3,45; 5,57; 5,75; 5,95; 6,35; 7,0; 7,70; 8,35; 8,50; 9,50 μ ; Espectro UV en etanol: λ_{max} a 262 y 304 nm.

Ejemplo 28

20 (4R,S)-4-benzoiltio-2-oxo-azetidina

Una solución de 5,15 g (40 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxi-azetidina-2-ona en 20 cc de agua se mezcla a 0° gota a gota con una solución de 5,5 g (40 mmoles) de ácido tiobenzóico en 40 cc de solución 1-n de hidróxido sódico. La mezcla de reacción se ajusta a un pH de aproximadamente 7 y se agita durante la noche. El compuesto del enunciado precipitado se separa por filtración, se lava con agua fría hasta estar libre de alcali y se recristaliza en cloruro metilénico/hexano. Punto de fusión: 104-105°; DC: Rf = 0,56 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en

2,92; 5,57; 5,95; 6,20; 6,27; 8,22; 8,45; 10,85; 11,10 μ .

Ejemplo 29

5

2-[(4R,S)-4-benzoiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobenceno

10

15

20

Una solución de 2,35 g (11,38 mmoles) de (4R,S)-4-benzoiltio-2-oxo-azetidina y 6,45 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en una mezcla de 120 cc de tolueno seco y 30 cc de dimetilformamida se mezcla con tamices moleculares recién secados y bajo nitrógeno se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 y 3:1. Después de eluir 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,56 (tolueno-acetato de etilo 1:1); espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,85; 5,6; 5,67; 5,95; 6,00; 6,52; 7,40; 8,25; 9,00; 9,15; 10,00; 11,70 μ .

Ejemplo 30

25

2-[(4R,S)-4-benzoiltio-2-oxo-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

30

a) Una solución de 3 g de 2-[(4R,S)-4-benzoiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 50 cc de dioxano se agrega a una mezcla de 10 g de poli-base de Künig en 50 cc

de dioxano. Después de agregar una solución de 3 cc de cloruro tióni-
lico en 50 cc de dioxano se agita la mezcla de reacción durante 5
horas a temperatura ambiente. La poli-base de Hünig se separa por
filtración y el filtrado se evapora en vacío.

5

b) El 2- $\underline{\underline{[(4R,S)-4-benzoiltio-2-oxo-1-azetidini]7-2-}}$
cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en
100 cc de dioxano, se mezcla con 10 g de poli-base de Hünig y 3,5 g
de trifenilfosfina y se agita durante 15 horas a 50°. La poli-base de
10 Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.
El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de
etilo 9:1 y 3:2 y da el compuesto del enunciado con las siguientes
propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,28 (tolueno-acetato de etilo
1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,67; 6,00;
15 6,15; 6,55; 7,42; 8,30; 9,05; 9,25 y 11,05 μ .

Ejemplo 31

(5R,S)-2-fenil-2-penam-3-carboxilato de p-nitro-
20 bencilo

Una solución de 2,40 g (3,63 mmoles) de 2- $\underline{\underline{[(4R,S)-}}$
4-benzoiltio-2-oxo-1-azetidini $\underline{\underline{]7-2-}}$ trifenilfosforoaniliden-acetato
de p-nitrobencilo en 800 cc de tolueno seco se mezcla con una can-
25 tidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 2 días a 90°.
El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía
en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. Se obtiene el
compuesto del enunciado en forma de cristales incoloros con las si-
guientes propiedades físico-químicas: P.f. 182-183° (de cloruro
30 metilénico/dietiléter); DC: Rf = 0,67 (tolueno-acetato de etilo 1:1);

Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$ ($\epsilon = 17\,256$); 327 nm ($\epsilon = 8112$);
 Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,55; 5,82; 5,55; 7,40;
 7,65; 8,35; 8,45; 9,15; 9,85 μ ; Espectro RMN (en $\text{CDCl}_3/100 \text{ Mc}$; en
 ppm): 8,10, d, $J = 9 \text{ Hz}$, 2H; 7,38, m, 7H; 5,78, qu, $J = 4 \text{ Hz}$, $J_2 =$
 5 2 Hz, 1H; 5,29, d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H; 5,12, $J = 14 \text{ Hz}$, 1H; 3,88, qu,
 $J_1 = 16 \text{ Hz}$, $J_2 = 4 \text{ Hz}$, 1H; 3,60, qu, $J_1 = 16 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$, 1H.

Ejemplo 32

10

Acido (5R,S)-2-fenil-2-penam-3-carboxílico

15

Una suspensión de 200 mg de (5 R,S)-2-fenil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 12 cc de acetato de etilo y 8 cc de solución acuosa 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico se enjuaga con nitrógeno, se mezcla con 350 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y se agita a presión normal durante 1 hora y 30 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas, se lava

15 ulteriormente con 2 cc y 5 cc de acetato de etilo y el filtrado y el

20 líquido de lavado se reunen. La fase acuosa se separa, se acidifica con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas:

25

Punto de fusión: $127-128^\circ$ (de acetona/dietiléter); Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 323 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 7310$); $246 \text{ m}\mu$ sh ($\epsilon = 9570$); $235 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 10470$); Espectro IR (KBr); Bandas de absorción en 3,50; 5,60; 6,00; 6,45; 6,72; 6,97; 7,67; 7,85; 8,27; 9,65; 11,05; 13,10; 13,30; 13,95; 14,45 μ ; Espectro RMN ($\text{CDCl}_3/100 \text{ Mc}$; en ppm): 7,42, m, 5H;

30 5,78, qu, $J_1 = 4 \text{ Hz}$, $J_2 = 2 \text{ Hz}$; 3,88, qu, $J_1 = 16 \text{ Hz}$, $J_2 = 4 \text{ Hz}$, 1H;

3,60, qu, $J_1=16\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$, 1H.

Ejemplo 33

5

(4R,S)-4-acetoxiacetiltio-2-oxo-azetidina

Una solución de 8,5 g (0,065 moles) de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 50 cc de acetona se mezcla con una solución previamente enfriada de 13,4 g (0,1 mol) de ácido acetoxi-tioacético en 100 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae tres veces con 100 cc de cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se: 10
cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,34 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro Ir (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 5,6; 5,72, 5,9; 8,20 μ . 15

El ácido acetoxi-tioacético empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

20

A través de una solución enfriada con hielo de 6,11 g (0,1 Mol) de hidróxido potásico en 3 cc de agua y 55 cc de etanol se conduce sulfuro de hidrógeno durante 45 minutos. A la solución enfriada con hielo obtenida del hidrogenosulfuro potásico se gotea bajo agitación, en el transcurso de 20 minutos, una solución de 3,73 g (0,027 moles) de cloruro acetoacético en 20 cc de dióxano seco. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente se extrae la mezcla de reacción con dietiléter, se acidifica con ácido sulfúrico 2-n enfriado y se extrae con dietiléter. La fase orgánica se seca y se evapora y el ácido acetoxi-tioacético obtenido se empleo sin ulterior purificación en la reacción de arriba. 25
30

Ejemplo 342-[(4R,S)-4-acetoxiacetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

5

Una solución de 0,44 g (2,17 mmoles) de (4R,S)-acetoxiacetiltio-2-oxo-azetidina y 1,23 g de 2-etoxi-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en una mezcla de 25 cc de tolueno y 5 cc de dimetilformamida se mezcla con tamices moleculares recién secados y bajo nitrógeno se agita durante la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 4 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 4:1. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,31 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,9; 5,6; 5,7; 5,90; 6,25; 6,55; 7,45; 8,25 μ.

20

Ejemplo 352-[(4R,S)-4-acetoxiacetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenil-fosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

25

a) Una mezcla agitada de 0,82 g (2 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-acetoxiacetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo y 2 g de poli-base de Hünig en 20 cc de dioxano seco se mezcla con una solución de 0,26 cc de cloruro tionílico en 5 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura

30

ambiente, la poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

5 b) 2-[(4R,S)-4-acetoxiacetiltio-2-oxo-1-azetidini]7-
2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en
20 cc de dioxano seco, se mezcla con 2 g de poli-base de Hünig y
0,5 g de trifenilfosfina y se agita durante la noche a 50°. La poli-
base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora
en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-
10 acetato de etilo 9:1 hasta 1:1 y dá el compuesto del enunciado de
las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,15 (tolueno-
acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en
5,70; 6,15; 6,55; 6,98; 7,45; 8,20; 8,85; 9,05 μ .

15 Ejemplo 36

(5R,S)-acetoximetil-2-penam-3-carboxilato de p-
nitrobencilo

20 Una solución de 0,656 g (1 mmol) de 2-[(4R,S)-4-
acetoxiacetiltio-2-oxo-1-azetidini]7-2-trifenilfosforoaniliden-
acetato de p-nitrobencilo en 100 cc de tolueno seco se mezcla con
una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 36 horas
a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía
25 en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. Se obtiene el
compuesto del enunciado en forma de cristales incoloros con las
siguientes propiedades físico-químicas: Punto de fusión: 127-128°
(de cloruro metilénico+dietiléter); DC: Rf = 0,53 (tolueno-acetato
de etilo 1:1); Espectro UV (etanol): λ_{\max} = 319 nm (ϵ = 9173);
30 262 nm (ϵ = 11897); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en

5,60; 5,75; 5,85; 6,30; 6,55; 7,45; 7,60; 8,20 μ ; Espectro RMN (en $\text{CDCl}_3/100$ Mc; en ppm): 2,14, s, 3H; 3,58, dd, $J_A = 16$ Hz, $J_B = 2$ Hz, 1H; 3,84, dd, $J_A = 16$ Hz, $J_C = 4$ Hz, 1H; 5,00-5,60, dos cuartetos AB solapados, 4H; 5,72, qu, $J_B = 2$ Hz; $J_C = 4$ Hz, 1H; 7,63, d, $J = 8$ Hz, 2H; 8,22, d $J = 8$ Hz, 2H.

Ejemplo 37

Acido (5R,S)-2-acetoximetil-2-penam-3-carboxilico

10

Una solución de 100 mg (0,26 mmoles) de (5R,S)-2-acetoximetil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 6 cc de acetato de etilo se mezcla con 4 cc de solución acuosa 0,2-m de hidrogenocarbonato sódico y 200 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y se agita a presión normal durante 40 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas. La fase acuosa se acidifica con 10 cc de solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae tres veces con 20 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,16 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5); Espectro UV (etanol): $\lambda_{\text{max}} = 312$ y 247 m μ ; Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,45 μ ; 5,60; 5,72; 6,00; 6,40; 6,85; 7,25; 7,60; 7,80; 8,20; 8,30; 9,65; Espectro RMN (DMSO $d_6/100$ Mc; en ppm): 2,00, s, 3H; 3,4, dd, $J_A = 16$ Hz; $J_B = 2$ Hz, 1H; 3,74, dd, $J_A = 16$ Hz, $J_C = 4$ Hz, 1H; 5,04, d, $J = 15$ Hz, 2H; 5,63, qu, $J_B = 2$ Hz, $J_C = 4$ Hz, 1H.

25

Ejemplo 38(4R,S)-4-hexanoiltio-2-oxo-azetidina

5 Una solución enfriada con hielo de 2,58 g (20 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 10 cc de dioxano se mezcla con una solución preparada en frío de 2,64 g (20 mmoles) de ácido tiohexánico en 10 cc de solución 2-n de hidróxido sódico y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se
10 extrae con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas. DC: Rf = 0,43 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas
15 de absorción en 3,00; 5,65, 5,85 μ .

Ejemplo 39

20 2-((4R,S)-4-hexanoiltio-2-oxo-1-azetidini)l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

A temperatura ambiente se disuelven 2,38 g (11,84 mmoles) de (4R,S)-4-hexanoiltio-2-oxo-azetidina y 6 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en una mezcla de 120 cc de tolueno
25 y 30 cc de dimetilformamida. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante 15 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con
30 tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 4:1. Después de eluir el 2-etoxi-

2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado en bruto con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,47 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,85; 5,65; 5,75; 5,85; 6,25; 6,58; 7,45/ μ .

Ejemplo 40

2-[(4R,S)-4-hexanoiltio-2-oxo-1-azetidil]-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

a) Una solución de 6,70 g de 2-[(4R,S)-3-hexanoiltio-2-oxo-1-azetidil]-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 100 cc de dioxano se agita junto con 15 g de poli-base de Hünig y se mezcla gota a gota con una solución de 6 cc de cloruro tiónilico en 50 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 5 horas a temperatura ambiente, la poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

b) El 2-[(4R,S)-4-hexanoiltio-2-oxo-1-azetidil]-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 150 cc de dioxano, se mezcla con 15 g de poli-base de Hünig y 6 g de trifenilfosfina y se agita durante la noche a 50°. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 1:1 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,33 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,70; 5,9; 6,15; 6,57; 6,96; 7,45; 9,05; 9,25/ μ .

Ejemplo 41(5R,S)-2-pentil-2-penam-3-carboxilato de p-nitro-bencilo

5 Una solución de 4,4 g (6,7 mmoles) de 2- ζ (4R,S)-4-hexanoiltio-2-oxo-1-azetidini ζ -2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo en 2 litro de tolueno seco se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 2 días a 90°. El disol-

10 vente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con toluenp-acetato de etilo 19:1. Se obtiene el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,68 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro UV (etanol):

15 $\lambda_{\text{max}} = 310 \text{ nm}$ ($\epsilon = 9759$); 270 nm ($\epsilon = 13\ 593$); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,60; 5,85; 6,35; 6,57; 7,43; 7,65; 8,37 y 9,05 μ ; Espectro RMN (en CDCl_3 /100 Mc; en ppm): 8,20, d, J = 8Hz, 2H; 7,60, d, J = 8Hz, 2H; 5,62, qu, $J_{\text{cis}} = 4\text{Hz}$, $J_{\text{trans}} = 2\text{Hz}$, 1H; 5,44, d, J = 14 Hz, 1H; 5,20, d, J = 14Hz, 1H; 3,80, qu, J = 16Hz, $J_{\text{cis}} = 4\text{Hz}$, 1H, 3,48, qu, J = 16Hz, $J_{\text{trans}} = 2\text{Hz}$, 1H;

20 2,84, m, J = 14 Hz, J = 7Hz, 2H; 1,10-1,70, m, 6H; 0,88, t, 3H.

Ejemplo 42Acido (5R,S)-2-pentil-2-penam-3-carboxílico

25 Una solución de 800 mg (2,1 mmoles) de (5R,S)-2-pentil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 48 cc de acetato de etilo se mezcla con 32 cc de solución acuosa 0,2-m de hidrogeno-carbonato sódico y 1,60 g de catalizador al 10 % de paladio/carbón

30 y se agita a presión normal durante 60 minutos bajo hidrógeno. La

mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas. La fase acuosa se acidifica con 80 cc de solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido se recristaliza en dietiléter. Punto de fusión: 99 - 100°; Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 307 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 5321$); $257 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 3712$); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,75-4,25 (b); 5,60; 5,97; 6,40; 7,05; 7,70; 8,25; 8,32 μ ; Espectro RMN ($\text{CDCl}_3/100 \text{ Mc}$; en ppm): 8,20, b, 1H; 5,63, qu, $J_{\text{cis}} = 4\text{Hz}$, $J_{\text{trans}} = 2\text{Hz}$, 1H; 3,80, qu, $J_{\text{gem}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{cis}} = 4\text{Hz}$, 1H; 3,46, qu, $J_{\text{gem}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{trans}} = 2\text{Hz}$, 1H; 283, m, $J_{\text{gem}} = 14\text{Hz}$, $J_{\text{H,CH}_2} = 7\text{Hz}$, 2H; 1,10-1,80, m, 6H; 0,89, t, 3H.

15 Ejemplo 43

(4R,S)-4-terc.-butiltioacetiltio-2-oxo-azetidina

Una solución de 3,79 g (28,3 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 15 cc de dioxano se mezcla bajo enfriamiento, gota a gota, con una solución preparada en frío de 5,74 g (35 mmoles) de ácido terc.-butiltio-tioacético en 35 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 3:1 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas. DC: $R_f = 0,39$ (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,97, 3,42; 5,65; 5,87; 8,62; 10,22 μ .

El ácido tiocarboxílico empleado como producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 50 cc de piridina y 150 cc de cloruro metilénico seco se satura bajo enfriamiento con sulfuro de hidrógeno y en el transcurso de 30 minutos se mezcla, gota a gota, con una solución de 10 g (0,06 moles) de cloruro terc.-butiltioacetílico en 50 cc de cloruro metilénico seco. La mezcla de reacción se calienta, conduciendo sulfuro de hidrógeno a través y se agita durante 2 horas. Después de acidificar con ácido sulfúrico 2-n, se separa la fase orgánica, se seca y se evapora en vacío. El residuo se emplea sin ulterior purificación en la reacción de arriba.

Ejemplo 44

2-[(4R,S)-4-terc.-butiltioacetiltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

Una solución de 4,8 g (20,5 mmoles) de (4R,S)-4-terc.-butiltioacetiltio-2-oxo-azetidina y 11,6 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en una mezcla de 250 cc de tolueno seco y 55 cc de dimetilformamida se mezcla con tamices moleculares recién secados y se agita durante 16 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,38 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,85, 5,62; 5,70; 5,95; 6,22; 6,55; 7,42; 8,30; 9,25 y 11,75 μ.

Ejemplo 452-[(4R,S)-4-terc.-butiltioacetiltio-2-oxo-1-azetidini]7-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

5

a) Una mezcla de 9,46 g de 2-[(4R,S)-4-acetil-tio-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo impurificado por algo de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo, y 15,2 g de poli-base de Hünig en 180 cc de dioxano se agita durante 30 minutos y se mezcla con una solución de 2,6 cc de cloruro tionílico en 50 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, la poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

10

15

b) El 2-[(4R,S)-4-terc.-butiltioacetiltio-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 200 cc de dioxano, se mezcla con 15 g de poli-base de Hünig y 6,125 g de trifenilfosfina y se agita durante 16 horas a 50°. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 4:1 y da el compuesto del enunciado de las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,27 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,40; 5,65; 5,95; 6,12; 6,55; 7,40; 8,00; 8,20 μ.

20

Ejemplo 46(5R,S)-2-terc.-butiltiometil-2-penam-3-carboxilato
de p-nitrobencilo

5 Una solución de 2,57 g (3,75 mmoles) de 2-(4R,S)-
4-terc.-butiltio-2-oxo-1-azetidini-2-trifenilfosforoaniliden-
acetato de p-nitrobencilo en 800 cc de tolueno seco se mezcla con
una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 17 horas
10 a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía
en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. Se obtiene el
compuesto del enunciado después de cristalizar en cloruro metilénico/
éter de petróleo con las siguientes propiedades físico-químicas:
P.f. 150-152°; DC: Rf = 0,59 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro
15 UV (etanol): $\lambda_{\max} = 323 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8084$); 263 nm ($\epsilon = 13313$);
Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,37; 5,60; 5,85; 6,58;
7,45; 7,65; 8,45; 8,85 μ ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm):
8,20, d, J = 8Hz, 2H; 7,60, d, J = 8Hz, 2H; 5,61, qu, J_{cis} = 4Hz,
J_{trans} = 2Hz, 1H; 5,46, d, J_{gem} = 14Hz, 1H; 5,24, d, J_{gem} = 14Hz,
20 1H; 4,08, d, J_{gem} = 14Hz, 1H; 3,86, d, J_{gem} = 14Hz, 1H; 3,80, m,
J_{gem} = 16Hz, J_{cis} = 4Hz, 1H; 3,52, m, J_{gem} = 16Hz, J_{trans} = 2Hz,
1H; 132, s, 9H.

Ejemplo 47

25

Acido (5R,S)-2-terc.-butiltiometil-2-penam-3-
carboxílico

30 Una solución de 116 mg (0,28 mmoles) de (5R,S)-2-
terc.-butiltiometil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 10 cc

de acetato de etilo se mezcla con 3,6 cc de solución acuosa 0,2-m
 de hidrogenocarbonato sódico y 183 mg de catalizador al 10 % de
 paladio/carbón y a presión normal se agita durante 60 minutos bajo
 hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del
 catalizador a través de tierra de diatomeas. La fase acuosa se se-
 para con dietiléter, se acidifica con solución acuosa al 5 % de
 ácido cítrico y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica
 se seca sobre sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se
 seca en alto vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las
 siguientes propiedades físico-químicas: Punto de fusión 132-133°
 (de acetona-dietiléter); Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 314 \text{ m}\mu$ ($\epsilon =$
 3918); 259 $\text{m}\mu$ (3667); Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en
 2,95; 3,40; 3,95; 5,60; 6,02; 6,47; 6,95; 7,52; 7,87; 8,20; 14,05 μ ;
 Espectro RMN (DMSO $d_6/100 \text{ Mc}$; en ppm): 5,62, qu, $J_{\text{cis}} = 4\text{Hz}$, $J_{\text{trans}} =$
 $\sim 2\text{Hz}$, 1H; 4,20, d, $J_{\text{gem}} = 14\text{Hz}$, 1H; 3,83, d, $J_{\text{gem}} = 14\text{Hz}$, 1H;
 3,80, $J_{\text{gem}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{cis}} = 4\text{Hz}$, 1H; 3,44, qu, $J_{\text{gem}} = 16\text{Hz}$, $J_{\text{trans}} =$
 $\sim 2\text{Hz}$, 1H; 1,30, s, 9H.

Ejemplo 48

(4R,S)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiril-
tio)-2-oxo-azetidina

Una solución previamente enfriada de 1,1 g (8,52
 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 10 cc de dioxano se
 mezcla, gota a gota con una solución preparada en frío de 2,98 g
 (10 mmoles) de ácido 4-p-nitrobenciloxicarbonilamino-tiobutírico en
 10 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y se agita a temperatura
 ambiente durante 1 $\frac{1}{2}$ horas. La mezcla de reacción se extrae exaus-
 tivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se

secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 7:2 y 1:1 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,33 (tolueno-acetato de etilo 1:2);

5 Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 5,65; 5,80; 5,92; 6,25; 6,60; 7,45 y 8,15 μ .

El ácido tiocarboxílico empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

a) Una solución de 10,30 g (0,1 mmol) de ácido 4-aminobutírico se mezcla en 300 cc de solución 1-n de hidróxido sódico en un baño de hielo, gota a gota, en el transcurso de 15 minutos con una solución de 25,87 g (0,12 mmoles) de cloroformato de p-nitrobencilo en 100 cc de dioxano seco. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente, se lava con acetato de etilo y se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. El ácido 4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutírico precipitado se separa por filtración y se recristaliza en acetato de etilo; Punto de fusión 145 - 146°.

b) A una solución enfriada a -10° de 2,82 g (10 mmoles) de ácido 4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutírico en 50 cc de cloruro metilénico seco se gotean consecutivamente 2,2 g (20 mmoles) de trietilamina y una solución de 1,4 cc (10 mmoles) de cloroformato de isobutilo en 20 cc de cloruro metilénico seco. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora y a continuación se conduce a través una fuerte corriente de sulfuro de hidrógeno. Después de acidificar con ácido sulfúrico 2-n se separa la fase orgánica, se seca y se evapora en vacío. El ácido 4-p-nitrobenciloxicarbonilamino-tiobutírico obtenido se puede seguir elaborando sin ulterior purificación.

Ejemplo 492-[(4R,S)-4-(4-p-nitrobenziloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

5

A temperatura ambiente se disuelven 2,724 g (7,42 mmoles) de (4R,S)-4-(4-p-nitrobenziloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-azetidina y 4,35 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en 120 cc de tolueno y 30 cc de dimetilformamida. Después de agregar

10 tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 8:1 y 1:1. Después

15 de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,23 (tolueno-acetato de etilo 1:2); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 5,65; 5,75; 5,82; 6,25; 6,60; 7,45; 8,25; 9,05; 8,80 y 11,75 μ.

20

Ejemplo 502-[(4R,S)-4-(4-p-nitrobenziloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

25

a) A una mezcla de 3,676 g (6,38 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(4-p-nitrobenziloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo y 8 g de poli-base de Hünig en

30 50 cc de dioxano absoluto se gotea a temperatura ambiente una solución

de 4 cc de cloruro tionílico en 25 cc de dioxano absoluto. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, la poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

5

b) El 2-[(4R,S)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 100 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 9 g de poli-base de Hünig y 3 g de trifenilfosfina y se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 8:2 y 1:1 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,70; 5,80; 5,95; 6,25; 6,60; 7,00; 7,45; 8,15; 8,95; 9,05 y 9,25 μ .

15

Ejemplo 51

20

(5R,S)-2-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropil)-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo

Una solución de 1,50 g (1,83 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo en 500 cc de tolueno seco se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y bajo nitrógeno se agita durante 24 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Se obtiene el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,43

30

(tolueno-acetato de etilo 1:2); Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 300$ nm; 264 nm; Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,80; 5,55; 5,80; 6,20; 6,37; 6,55; 7,40; 7,60 y 8,35 μ ; Espectro RMN (en CDCl_3 /100 Mc; en ppm): 1,80, quintet, $J = 7\text{Hz}$, 2H; 2,80, m, 2H; 3,24, qu, $J = 7\text{Hz}$, 2H; 3,47, dd, $J_1 = 6\text{Hz}$, $J_2 = 2\text{Hz}$; 3,82, dd, $J_1 = 16\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$; 5,17, s, 2H; 5,18, d, $J = 14\text{Hz}$, 1H; 5,43, d, $J = 14\text{Hz}$, 1H; 5,64, qu, $J_1 = 2\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H; 5,10-5,70, b, 1H; 7,40-8,20, m, 8H.

10 Ejemplo 52

Acido (5R,S)-2-(3-aminopropil)-2-penam-3-carboxílico

Una solución de 30 mg (0,055 mmoles) de (5R,S)-2-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropil)-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 3 cc de metanol se mezcla con 80 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y bajo presión normal se agita durante 1 $\frac{1}{2}$ horas bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa del catalizador a través de tierra de diatoméas y el filtrado se evapora en vacío. El compuesto de enunciado tiene las siguientes propiedades físico-químicas: Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 2,95, 3,45; 5,65; 5,85 μ ; 6,35 y 7,30 μ ; Espectro UV (etanol): $\lambda_{\max} = 299$ nm.

25 Ejemplo 53

(4R,S)-3-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropionil-tio)2-oxo-azetidina

30 Una solución previamente enfriada de 2,2 g (17 mmoles)

de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 10 cc de dioxano se mezcla con una solución preparada en frío de 5,60 g (~ 20 mmoles) de ácido 3-p-nitrobenciloxicarbonilamino-tiopropiónico en 20 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 1:1 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,22 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 5,65; 5,80; 5,95; 6,60; 7,45 y 8,17 μ .

El ácido tiocarboxílico empleado como producto de partida se obtiene como sigue:

a) Una solución de 8,90 g (0,1 mmol) de ácido 3-amino-propiónico se mezcla en 100 cc de solución 2-n de hidróxido sódico en un baño de hielo gota a gota en el transcurso de 20 minutos con una solución de 21,56 g (0,1 mmol) de cloroformato de p-nitrobencilo en 30 cc de dioxano seco. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se acidifica con ácido clorhídrico 2-n. El ácido 3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropiónico precipitado se separa por filtración y se seca. Punto de fusión: 87-98° (en acetato de etilo/dietiléter).

b) A una solución enfriada a -10° de 5,36 g (20 mmoles) de ácido 3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropiónico en 100 cc de cloruro metilénico se gotean consecutivamente 4,4 g (40 mmoles) de trietilamina y una solución de 2,8 (2 mmoles) de cloroformato de isobutilo en 20 cc de cloruro metilénico seco. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a -18°, a continuación se conduce a través durante 1 $\frac{1}{2}$ horas una fuerte corriente de sulfuro de hidrógeno y se deja calentar a temperatura ambiente. Después de acidificar con

ácido sulfúrico 2-n, también en frío, se separa la fase orgánica, se seca y se evapora en vacío. El ácido 3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropiónico obtenido se puede seguir elaborando sin ulterior purificación.

5

Ejemplo 54

2-[(4R,S)-4-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropionil-
niltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

10

A temperatura ambiente se disuelven 4,10 g (11,6 mmoles) de (4R,S)-4-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropionil-2-oxo-azetidina y 6,5 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en 120 cc de tolueno seco y 50 cc de dimetilformamida seca. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 1:1. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,23 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 5,65; 5,75; 5,80; 6,25; 6,55; 7,45; 8,20 y 9,20 μ.

15

20

25

Ejemplo 55

2-[(4R,S)-4-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropionil-
niltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de
p-nitrobencilo.

30

5 a) A una mezcla agitada de 6,33 g (11,2 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropioniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo y 12 g de poli-base de Hünig en 50 cc de dioxano seco se gotea a temperatura ambiente una solución de 6 cc de cloruro tionílico en 50 cc de dioxano seco. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, la poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

10 b) El 2-[(4R,S)-4-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropioniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 50 cc de dioxano seco, se mezcla con 12 g de poli-base de Hünig y 4 h de trifenilfosfina y se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1, 8:2
15 y 1:1 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,90; 4,67; 5,77; 5,90; 6,12; 6,55; 6,95; 7,40; 9,00 y 9,25 μ.

20

Ejemplo 56

(5R,S)-2-(2-p-nitrobenciloxicarbonilaminoetil)-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo

25

Una solución de 3 g (3,7 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(3-p-nitrobenciloxicarbonilaminopropioniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo en 250 cc de tolueno seco se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se
30 agita bajo nitrógeno durante 24 horas a 90°. El disolvente se evapora

en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 4:1. Se obtiene el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,44 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro UV (dioxano): $\lambda_{\text{max}} = 315 \text{ nm}$ ($\epsilon = 8536$); 264 nm ($\epsilon = 22114$); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 5,58; 5,80; 6,22; 6,32; 6,57; 7,42; 7,62 y 8,35 μ ; Espectro RMN (en $\text{CDCl}_3/100 \text{ Mc}$; en ppm): 2,80-3,60, m, 5H; 3,84, dd, $J_1 = 16\text{Hz}$, $J_2 = 4\text{Hz}$, 1H; 5,18, s, 2H; 5,22, d, $J_1 = 14\text{Hz}$, 1H; 5,44, d, $J = 14\text{Hz}$, 1H; 5,65, qu, $J_2 = 4\text{Hz}$, $J_3 = 2\text{Hz}$, 1H; 7,40-8,30, m, 8H.

10

Ejemplo 57Acido (5R,S)-2-(2-aminoetil)-2-penam-3-carboxílico

15

Una solución de 90 mg (0,19 mmoles) de (5R,S)-2-(2-p-nitrobenziloxicarbonilaminoetil)-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobenzilo en 3 cc de metanol se mezcla con 200 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y a presión normal se agita durante 1 hora bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se lava una vez con dietiléter. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,00; 5,67; 5,90; 6,25; 6,30 y 7,30 μ .

20

Ejemplo 58(4R,S)-4-(4-benciloxicarbonilamino-butiriltio)-2-oxo-azetidina

Una solución de 1,29 g (10 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 10 cc de dioxano se mezcla gota a gota con una solución separa en frío de 2,53 g (10 mmoles) de ácido 4-benciloxicarbonilamino-tiobutírico en 10 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fase orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas. DC: Rf = 0,38 (tolueno-acetato de etilo 1:2); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 5,60; 5,80; 5,90; 6,60 y 8,10 μ .

El ácido tiocarboxílico empleado como material de partida se obtiene como sigue:

- 15 a) Una solución de 10,60 g (0,1 mmol) de ácido 4-amino-butírico se mezcla en 300 cc de solución 1-n de hidróxido sódico en un baño de hielo gota a gota, en el transcurso de 30 minutos, con una solución de 5,16 g (0,103 mmoles) de cloroformato de bencilo en 100 cc de dioxano seco. La mezcla de reacción se agita durante 20 30 minutos a temperatura ambiente, se acidifica con ácido clorhídrico 2-n y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca con sulfato sódico y se evapora en vacío. El ácido 4-benciloxicarbonilaminobutírico obtenido se recristaliza en acetato de etilo, cloruro metilénico y hexano; Punto de fusión 61-62°.
- 25 b) A una solución enfriada a -10° de 2,37 g (10 mmoles) de ácido 4-benciloxicarbonilaminobutírico en 50 cc de cloruro metilénico seco se gotean consecutivamente 2,2 g (20 mmoles) se trietilamina y una solución de 1,4 cc (10 mmoles) de cloroformato isobutílico en 20 cc de cloruro metilénico seco. La mezcla de reacción se 30 agita durante 1 hora a -10° y a continuación se conduce a través

durante 1 $\frac{1}{2}$ horas una fuerte corriente de sulfuro de hidrógeno. Después de calentar a temperatura ambiente se vuelve a enfriar y se acidifica con ácido sulfúrico 2-n. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora en vacío. El ácido 4-benciloxicarbonilamino-tiobutírico
5 obtenido se puede seguir elaborando sin ulterior purificación.

Ejemplo 59

10 2-/(4R,S)-4-(4-benciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini-7-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

A temperatura ambiente se disuelven 2,60 g (8 mmoles) de (4R,S)-4-(4-benciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-azetidina y 4,84 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en una mezcla
15 de 100 cc de tolueno seco y 35 cc de dimetilformamida seca. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se
20 cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DG: Rf = 0,38 (tolueno-acetato de etilo 1:2); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,85, 2,95, 5,60;
25 5,70; 5,82; 5,97; 6,22; 6,55; 7,42; 8,25; 9,15 μ .

Ejemplo 60

2-[(4R,S)-4-(4-benciloxicarbonilamino-butiriltio)-
2-oxo-1-azetidini]7-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitro-
5 bencilo

a) A una mezcla de 7 g de 2-[(4R,S)-4-(4-benciloxi-
carbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de p-
nitrobencilo y 15 g de poli-base de Hünig en 200 cc de dioxano se
10 gotea a temperatura ambiente una solución de 6 cc de cloruro tioni-
lico en 50 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 2
horas a temperatura ambiente, la poli-base de Hünig se separa por
filtración y el filtrado se evapora en vacío.

15 b) El 2-[(4R,S)-4-(4-benciloxicarbonilaminobutiriltio)-
2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto ob-
tenido se disuelve en 150 cc de dioxano seco, se mezcla con 15 g
de poli-base de Hünig y 6 g de tiofenilfosfina y se agita durante
la noche a 50°. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el
20 filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel
de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 1:1 y da el compues-
to del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas:
DC: Rf = 0,37 (tolueno-acetato de etilo 1:2); Espectro IR (CH₂Cl₂):
Bandas de absorción en 2,92; 5,70; 5,78; 5,92; 6,15; 6,60; 6,97;
25 7,45; 8,40; 8,95; 9,05 y 9,25 μ.

Ejemplo 61(5R,S)-2-(3-benciloxicarbonilaminopropil)-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo

5

Una solución de 1 g (1,29 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(4-benciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo en 500 cc de tolueno seco, se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita

10 bajo nitrógeno durante 36 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Se obtiene el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,42 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro UV (etanol): λ_{\max} = 311 nm; 260 nm;

15 Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 5,60; 5,85; 6,20; 7,45; 7,65; 8,10 y 8,38 μ ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 1,75, quinteto, 2H; 2,85, m, 2H; 3,19, qu, J = 7Hz, 2H; 3,40, dd; J₁ = 16Hz, J₂ = 2Hz, 1H; 3,74, dd, J₁ = 16Hz, J₂ = 4Hz, 1H; 5,06, s, 2H; 5,14, d, J = 14Hz; 5,38, d, J = 14Hz; 5,60, qu, J₁ = 2Hz,

20 J₂ = 4Hz, 1H; 7,28, s, 5H; 7,54, d, J = 9Hz, 2H; 8,12, d, J = 9Hz, 2H.

Ejemplo 62Acido (5R,S)-2-(3-benciloxicarbonilaminopropil)-2-penem-3-carboxílico

25

Una solución de 105 mg (0,21 mmoles) de (5R,S)-2-(3-benciloxicarbonilaminopropil)-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 6 cc de acetato de etilo y 4 cc de solución 0,2-M de

30 hidrogenocarbonato sódico, se mezcla con 200 mg de catalizador al

10 % de paladio/carbón y se agita bajo presión normal durante 1 hora bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas, la fase acuosa se separa, se acidifica con solución al 5 % de ácido cítrico y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,41 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 5,60; 5,85; 6,40; 6,65 y 8,10 μ; Espectro UV (etanol): λ_{max} = 307 y 255 nm.

Ejemplo 63

15 (4R,S)-4-[2-(2-fenoxiacetilamino)-acetiltio]-2-oxo-
azetidina

Una solución previamente enfriada de 3,43 g (26,5 mmoles) de (4R,S)-4-acetoxiazetidín-2-ona en 20 cc de dioxano se mezclan gota a gota con una solución preparada en frío de 6 g (26,6 mmoles) de ácido 2-(2-fenoxiacetilamino)-tioacético en 26 cc de solución 1-n de hidróxido sódico y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: Punto de fusión: 114-115° (en cloruro metilénico/éter de petróleo); DC: Rf = 0,41 (acetato de etilo); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 5,60; 5,90; 6,25; 6,60; 6,70; 8,10; 9,25; 9,42; 10,20 μ.

30 El ácido tiocarboxílico empleado como producto de

partida se obtiene como sigue:

A una solución enfriada a -10° de 5,63 g (26,9 mmoles) de ácido 2-(2-fenoxiacetilamino)-acético en 50 cc de cloruro metilénico seco se gotean consecutivamente 7,4 cc (53,8 mmoles) de trietilamina y una solución de 3,7 cc (26,9 mmoles) de cloroformato de isobutilo en 60 cc de cloruro metilénico. La mezcla de reacción se agita durante $1 \frac{1}{2}$ horas a -10° y durante 2 horas se conduce a través, a la misma temperatura, una corriente de sulfuro de hidrógeno. Después de calentar a temperatura ambiente se acidifica con ácido sulfúrico 2-n, la fase orgánica se separa, se seca y se evapora en vacío. El ácido 2-(2-fenoxiacetilamino)-acético obtenido se puede seguir elaborando sin ulterior purificación.

Ejemplo 64

15

2- { (4R,S)-4- $\sqrt{2}$ -(2-fenoxiacetilamino)-acetiltio $\sqrt{7}$ -2-oxo-1-azetidínil } -2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo

20

A temperatura ambiente se disuelven 1,40 g (4,76 mmoles) de (4R,S)-4- $\sqrt{2}$ -(2-fenoxiacetilamino)-acetiltio $\sqrt{7}$ -2-oxo-azetidina y 3,2 g de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en una mezcla de 60 cc de tolueno y 15 cc de dimetilformamida. Después de agregar tamices moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a 50° . Los tamices moleculares se separan por filtración, el filtrado se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:2. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,43 (acetato de etilo); Espectro IR

30

(CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 5,60; 5,70; 5,90; 6,25; 6,55; 7,42; 8,20/μ.

Ejemplo 65

5

2- { (4R,S)-4- [2-(2-fenoxiacetilamino)-acetiltio] -
2-oxo-1-azetidínil } -2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitro-
bencilo

10

a) A una mezcla de 3,01 g (5,88 mmoles) de 2- { (4R,S)-4- [2-(2-fenoxiacetilamino)-acetiltio] -2-oxo-1-azetidínil } -2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo y 4,45 g de poli-base de Hünig en 65 cc de dioxano seco se gotea a temperatura ambiente una solución de 0,76 cc de cloruro tionílico en 25 cc de dioxano. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, y bajo nitrógeno, la poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío.

15

b) El 2- { (4R,S)-4- [2-(2-fenoxiacetilamino)-acetiltio] -2-oxo-1-azetidínil } -2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 100 cc de dioxano, se mezcla con 5,62 g de poli-base de Hünig y 2,30 g de trifenilfosfina y se agita durante 17 horas a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 3:2 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: R_f = 0,09 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 5,70; 5,80; 6,20; 6,70; 6,98; 7,45; 8,40; 8,95/μ.

25

Ejemplo 66(5R,S)-2-(2-fenoxiacetilaminometil)-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo

5

Una solución de 600 mg (0,8 mmoles) de 2- $\left\{ (4R,S)-4-\sqrt{2}-(2\text{-fenoxiacetilamino})\text{-acetiltio}\right\}$ -2-oxo-1-azetidínil}-2-tri-fenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo en 300 cc de tolueno seco se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y bajo

10 nitrógeno se agita durante 17 horas a 90°. El disolvente se evapora en vacío, el residuo se disuelve en cloruro metilénico y se lava con solución 1-n de hidróxido sódico fría. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromato-

15 grafía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 4:1. Se obtiene el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: Punto de fusión: 163-165° (cloruro metilénico/éter de petróleo); DC: Rf = 0,35 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro UV (dioxano): λ_{max} = 318 nm (ϵ = 10019); 272 nm (sh) (ϵ = 12684), 266 nm (ϵ = 14869), 261 nm (ϵ = 14869); Espectro IR (CH₂Cl₂):

20 Bandas de absorción en 2,95; 5,55; 5,85; 5,80; 6,30; 6,55; 6,70; 7,40; 7,60; 8,10; 8,25; 8,65; 9,40 μ ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 3,44, dd, J₁ = 16Hz, J₂ = 2Hz, 1H; 3,84, dd, J₁ = 16Hz, J₃ = 4Hz, 1H; 4,52, s, 2H; 4,34-4,80, m, 2H; 5,22, d, J = 14Hz, 1H; 5,44, d, J = 14 Hz, 1H; 4,66, qu, J₂ = 2Hz, J₃ = 4Hz, 1H; 6,80-8,30,

25 m, 10H.

Ejemplo 67Acido (5R,S)-2-(2-fenoxiacetilaminometil)-2-penem-3-carboxílico

5 Una solución de 100 mg (0,21 mmoles) de (5R,S)-2-(2-fenoxiacetilaminometil)-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 10 cc de acetato de etilo y 2,7 cc de solución 0,2-n de hidrogeno-carbonatosódico se mezcla con 135 mg de catalizador al 10 % de paladio/
10 carbón y se agita a presión normal durante 45 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se separa del catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas. La fase acuosa se separa, se acidifica con solución al 5 % de ácido cítrico y se extrae con cloruro metilénico. Las fases clorurometilénicas reunidas se secan sobre
15 sulfato sódico y se evapora en vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,08 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético 60:40:5); Espectro IR (cloruro metilénico): Bandas de absorción en 2,8-3,60 μ ; 5,55; 5,75; 5,85; 6,25; 6,55; 6,70 y 8,10 μ .

20

Ejemplo 68(4R,S)-4-etiltio-tiocarboniltio-2-oxo-azetidina

25 Una solución de 1,32 g de (4R,S)-4-acetoxi-azetidina-2-ona en 3,5 cc de agua y 1 cc de acetona se mezcla a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, gota a gota con una solución de 2,25 g de tritocarbonato de etilo potásico en 12 cc de agua y se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de
30 reacción se extrae exhaustivamente con cloruro metilénico, las fases

orgánicas reunidas se lavan con solución acuosa, saturada de cloruro
sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El re-
siduo se recristaliza en dietiléter y dá el compuesto del enunciado
en forma de agujas amarillas. Punto de fusión: 99,5-101,5°; DC: Rf =
5 0,315 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas
de absorción en 2,95; 5,6; 8,12; 9,15; 9,3/u. Espectro RMN (en CDCl₃/
100 Mc; en ppm): 6,85, 1H, m (intercambio con D₂O); 5,55, 1H, m;
3,35, 2H, q; 3,6-2,9, 2H, m; 1,35, 3H, t.

10 Ejemplo 69

2-(4R,S)-4-etiltiotiocarboniltio-2-oxo-1-azetidi-
nil-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo

15 A temperatura ambiente se mezcla una solución de
621 mg (3 mmoles) de (4R,S)-4-etiltiotiocarboniltio-3-oxo-azetidina
en 35 cc de tolueno y 9 cc de dimetilformamida con 1,7 g de 2-etoxi-
2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo. Después de agregar tamices
moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante
20 15 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas
a 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lava
con tolueno y el filtrado y el líquido de lavado juntos se evaporan
en vacío. El residuo se seca en alto vacío y se cromatografía en
80 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1. Se obtiene
25 el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-
químicas: DC: Rf = 0,26 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR
(CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,62; 5,7; 6,55; 7,45/u. Espectro
RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 8,3-8,15, 2H, m; 7,6-7,45, 2H, m;
6,1-5,9, 1H, m; 5,55, 1H, d; 5,4-5,3, 2H, m; 4,2-4, 1H, m (intercambio
30 con D₂O); 3,8-3, 4H, m; 1,35, 3H, t.

Ejemplo 702-(4R,S)-2-(4-etiltiotiocarboniltio-2-oxo-1-azetidil)-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

5 a) Una solución de 1,1 g de 2-(4R,S)-etiltiotiocarboniltio-2-oxo-1-azetidil)-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 23 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 4,55 g de poli-base de Hünig con 11 cc de dioxano absoluto. Después de agregar gota a gota una solución de 0,8 cc de cloruro tionílico se agita la mezcla de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El 2-(4R,S)-4-etiltiotiocarboniltio-2-oxo-1-azetidil)-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se puede emplear sin ulterior purificación en la etapa siguiente.

15 b) El 2-(4R,S)-4-etiltiotiocarboniltio-2-oxo-1-azetidil)-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido se disuelve en 54 cc de dioxano absoluto, se mezcla con 4,55 g de poli-base de Hünig y a continuación con 1,42 g de trifenilfosfina y se agita durante 15 horas a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado juntos se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en 60 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 7:3 y da el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf=0,43 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,67; 6,15; 6,57; 6,97; 7,43; 9,05 μ.

Ejemplo 71(5R,S)-2-etiltio-2-penam-3-carboxilato de p-nitro-
bencilo

5

Una solución de 9,8 g (14,85 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-etiltiotiocarboniltio-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoanilidenacetato de p-nitrobencilo en 3 litros de o-xileno seco se agita bajo nitrógeno durante 10 horas al reflujo. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 400 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1 y después 9:1. Se obtiene el compuesto del enunciado después de cristalizar en dietiléter-cloruro de metileno en forma de cristales incoloros; Punto de fusión: 133-134°C; DG: Rf = 0,69 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,57; 5,9; 6,22; 6,55; 6,3; 7,42; 7,55; 8,37; 9,0; 9,7 μ. Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 8,25-8,15, 2H, m; 7,65-7,55, 2H, m; 5,7, 1H, m; 5,32, 2H, m(AB); 3,9-3,4, 2H, m; 3,1-2,8, 2H, m; 2,3-1,5, 3H, t.

10

15

20

La reacción se puede realizar también en tolueno hirviendo prolongandose el tiempo de reacción sin embargo entonces a 120 horas. En caso deseado se puede agregar a la solución de reacción una cantidad catalítica de hidroquinona.

Ejemplo 72

25

Acido (5R,S)-2-etiltio-2-penam-3-carboxílico

30

Una solución de 1 g (2,73 mmoles) de (5R,S)-2-etiltio-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 70 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 40 cc de solución acuosa 0,2-m

de hidrogenocarbonato sódico y 2 g de catalizador al 10 % de paladio/
carbón y se agita a presión normal durante 50 minutos bajo hidrógeno.
La mezcla de hidrogenación se separa del catalizador por filtra-
ción a través de tierra de diatoméas, se lava con solución 0,2-n de
5 hidrogenocarbonato y varias veces a continuación de acetato de etilo.
La fase acuosa se lava con cloruro metilénico, se acidifica con
solución acuosa al 5 % de ácido cítrico y se extrae exhaustivamente
con cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre
sulfato sódico, se filtra, se evapora en vacío y se seca en alto
10 vacío. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes pro-
piedades físico-químicas: Punto de fusión 143-145° (en dietiléter-
acetona): DC: Rf = 0,27 (tolueno-acetato de etilo-ácido acético
60:40:5); Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 3,6-3,3; 5,6;
6,0; 6,75; 6,97; 7,5; 7,9; 8,15; 8,8 μ ; Espectro RMN (DMSO d6/
15 100 Mc; en ppm): 5,75, 1H, m; 4-3,3, 2H, m; 3,1-2,8, 2H,m; 1,4-1,2,
3H, t.

Ejemplo 73

20 (4R,S)-4-(cis-2-carbometoxiviniltio)-azetidín-2-ona

A una solución enfriada a -15 hasta -10° de 206 mg
(1,05 mmoles) de hidrocloreuro de cis-2-carbometoxivinil-isotiturénio
(E.G. Kako et al., J. Org. Chem. USSR, 1969,610, edición inglesa)
25 en 2 cc de metanol se agregan lentamente 2 cc de solución acuosa 1-n
previamente enfriada y a continuación a unos -12° se disuelven 130 mg
(1 mmol) de (4R,S)-4-acetoxi-azetidín-2-ona y se agrega 1 cc de meta-
nol. La mezcla de reacción se agita durante 30 minutos a -10°, se
diluye con agua, se satura con sal común y se extrae con acetato de
30 etilo. Los extractos de acetato de etilo reunidos se secan con sulfa-

to sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 2:1 y dá el compuesto del enunciado que, después de recrystalizar en benceno caliente tiene el punto de fusión 92-93°. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,6; 5,9; 6,3; 8,2; 8,5/μ.

Ejemplo 74

2-(4R,S)-4-(cis-2-carbometoxiviniltio)-2-oxo-1-azetidínil-2-hidroxiacetato de acetónilo

Una solución de 936 mg (5 mmoles) de (4R,S)-4-(cis-2-carbometoxiviniltio-azetidín-2-ona en 5 cc de dimetilformamida seca y 10 cc de xileno se mezcla con 1,66 g (12,5 mmoles) de glioxilato de acetónilo y 15 g de tamices moleculares A4 bién secados y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los tamices moleculares se separan por filtración y se lava con 30 cc de tetrahidrofurano seco. El filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío y el residuo se evapora aún algunas veces en vacío inferior a 0,01 mm Hg a 80° con xileno. El compuesto del enunciado amorfo obtenido tiene en el espectro infrarojo (CH₂Cl₂) bandas de absorción en 5,6; 5,75; 5,85; 6,8; 7,3/μ.

El glioxilato de acetónilo se obtiene como sigue:

a) Una suspensión de 32 g de fumarato disódico en 300 cc de dimetilformamida seca, se mezcla lentamente con 35 cc de cloroacetoña y después se agita a 100° durante la noche. La mezcla de reacción se enfría y se mezcla con 1,52 cc de cloruro metilénico y se lava con ácido clorhídrico 1-n y agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora en vacío y en alto vacío se libera del resto del disolvente. El fumarato de diacetónilo obtenido

se recristaliza en cloruro metilénico-dietiléter. P.f. 121-123°.

b) Una solución de 22,8 g de fumarato de diacetono en 400 cc de cloruro metilénico y 200 cc de metanol se ozoniza a -15° durante unas 9 horas hasta que ya no se pueda demostrar ningún producto de partida más. La mezcla de ozonización se mezcla con 100 cc de sulfuro dimetílico y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente. La evaporación del disolvente en vacío y la destilación del residuo a 70-80°/0,05 mm Hg da el glioxilato de acetono.

10 Ejemplo 75

2-[(4R,S)-4-(cis-2-carbometoxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de acetono

15 Una solución enfriada a -15° de 1,7 g de 2-[(4R,S)-4-(cis-2-carbometoxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de acetono en 25 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla bajo agitación con 0,43 cc (6 mmoles) de cloruro tionílico y a continuación, en el transcurso de 5 minutos, con una solución de 0,83 cc (6 mmoles)

20 de trietilamina en 2 cc de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se sigue agitando durante 15 minutos a 0°, se mezcla con 150 cc de cloruro metilénico frío y se lava con ácido clorhídrico-agua de hielo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 60 g de gel de sílice con

25 tolueno-acetato de etilo 1:1 y da el compuesto del enunciado. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,6; 5,75; 5,85; 7,2; 8,15; 8,5 μ.

Ejemplo 762-[(4R,S)-4-(cis-2-carbometoxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetoni

5 Una solución de 1,15 g (3,3 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(cis-2-carbometoxiviniltio)-3-oxo-1-azetidini]l-2-cloroacetato de acetoni en 3 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla con 1,73 g (6,6 mmoles) de trifenilfosfina y a temperatura ambiente se deja
10 reposar durante 15 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con 50 cc de cloruro metilénico, se lava con solución acuosa saturada, fría, de hidrogenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 40 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1
15 y dá el compuesto del enunciado. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,65; 5,85; 6,1; 6,3 μ.

Ejemplo 77(5R,S)-2-penem-3-carboxilato de acetoni

20 Una solución de 1,15 g (2 mmoles) de 2-[(4R,S)-(cis-2-carbometoxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetoni en 30 cc de cloruro metilénico seco
25 se mezcla a -20° con 1 cc de ácido trifluoracético conduciéndose a continuación durante 10 minutos una corriente de ozono/oxígeno (0,33 mmoles O₃/minutos). La solución de ozonización se enjuaga con nitrógeno, se mezcla con 1,5 cc de sulfuro dimetílico y después de calentar a temperatura ambiente se agita con 30 cc de cloruro metilénico y 60 cc de solución acuosa saturada, fría, de hidrogenocarbonato
30

sódico. La fase orgánica se separa, se lava nuevamente con 20 cc de solución acuosa, saturada, fría de hidrogenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La espuma incolora conteniendo en 2- $\overline{\overline{2}}$ (4R,S)-4-formiltio-2-oxo-1-azetidini $\overline{\overline{1}}$ -2-trifenil-
 5 fosforoaniliden-acetato de acetoniolo se seca en alto vacío, se calienta en 50 cc de cloruro metilénico seco, libre de ácido, durante 30 minutos bajo reflujo y en vacío se libera del disolvente. El residuo se cromatografía en 20 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y dá el compuesto del enunciado. Una muestra re-
 10 cristalizada en cloruro metilénico-dietiléter tiene el punto de fusión 115-116°. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,55; 5,75 (sh); 5,8; 6,4/ μ ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 2,2, 3H, s; 3,7, 2H, m; 4,8, 2H, s; 5,8, 1H, m; 7,4, 1H, s.

15 Ejemplo 78

Acido (5R,S)-2-penam-3-carboxílico

Una solución de 23 mg (0,1 mmol) de (5R,S)-2-penam-
 20 3-carboxilato de acetoniolo en 3 cc de tetrahidrofurano se mezcla a 0° en el transcurso se 30 minutos con 1 cc de solución acuosa 0,1-n de hidróxido sódico y se sigue agitando durante otros 15 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se lava con 2 cc de dietiléter y se agita con 20 cc de cloruro metilénico y 0,5 cc de
 25 ácido cítrico acuoso al 20 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se digiere con cloruro metilénico y los cristales se separan por filtración. Punto de fusión 230°; DC: Rf = 0,3 (ácido acético-tolueno-agua 5:5:1); Espectro IR (en KBr): Bandas de absorción en 5,6; 5,95; 6,45; 6,9; 12,2/ μ ;
 30 Espectro RMN (en DMSO d₆/100 Mc; en ppm): 3,7, 2H, m; 5,8, 1H, m;

7,6, 1H, s.

Ejemplo 79

5 (4R,S)-, (4R) y (4S)-4-[cis-2-carbo-(1)-metiloxi-
viniltio]-azetidín-2-ona

10 A una solución enfriada a -10° de 321 mg (1 mmol) de hidrocloreuro de cis-2-carbo-(1)-metiloxivinil-isotiorónio en 4 cc de etanol se introducen lentamente 2 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico y a continuación 130 mg (1 mmol) de (4R,S)-4-acetoxi-azetidín-2-ona disueltos en 2 cc de etanol. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos a -10° y durante 15 minutos a temperatura ambiente y se extrae con cloruro metilénico. La fase 15 orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 10 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 2:1 y dá el compuesto (4R,S) del enunciado en forma cristalina.

20 Por recristalización del compuesto (4R,S) en cloruro metilénico-pentano a 0° se obtiene el isómero (4S) puro. Ulteriores cantidades de éste isómero se pueden obtener por recristalización de la lejía madre en metanol a -70° . Punto de fusión $134-135^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -82^{\circ} \pm 0,2$ (c = 1 %; CHCl_3); DC: Rf = 0,2 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (en CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 2,95; 3,4; 5,6; 5,9; 8,2; 8,5 μ .

25 De las lejías madres reunidas se obtiene por recristalización repetida (6 veces) en metanol a -70° y finalmente en cloruro metilénico-pentano a 0° el isómero (4R) puro. Punto de fusión $139-141^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = -91^{\circ} \pm 1$ (c = 1 %; CHCl_3);

30 La sal de isotiorónio empleada se obtiene como sigue:

a) Una solución de 62,4 g de (1)-mentol y 42 g de ácido propiólico en 120 cc de benceno se mezcla con 8 gotas de ácido sulfúrico concentrado y en un separador de agua se hierve durante 2 $\frac{1}{2}$ días bajo reflujo. Después de separar aproximadamente 9,5 cc de agua se diluye la solución bencénica con 120 cc de benceno, se lava consecutivamente con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo ligeramente amarillo se cromatografía en 1 kg de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1 y da el propiolato-(1) de mentilo. Punto de fusión 90-92°; $[\alpha]_D^{20} = -82^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %; CHCl₃).

A una solución de 0,76 g (10 mmoles) de tioúrea en una mezcla de 5 cc de ácido clorhídrico 2-n y 5 cc de etanol se agrega lentamente una solución de 2,04 g (10 mmoles) de propiolato-(1) de mentilo en 10 cc de etanol, de manera que la temperatura no sobrepase los 40°. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta estar clara y se evapora en vacío. El residuo se lava en un filtro de succión de vidrio con acetona, se recristaliza en agua caliente y los cristales obtenidos después de la filtración se lava con acetona. Una muestra recristalizada en isopropanol del hidrocloreuro del cis-2-carbo-(1)-mentiloxivinilisotiuronio obtenido tiene el p.f. 176-179°; $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %, etanol).

Ejemplo 80

25

(4S)- y (4R)-4-[trans-2-carbo-(1)-mentiloxivinil-
tio]-azetidín-2-ona

30

Una solución de 64 mg (0,2 mmoles) de (4S)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-azetidín-2-ona en 1,5 cc de octano

se hierve durante 90 minutos a una temperatura del baño de 150° bajo reflujo. La cromatografía de la mezcla de isómeros cis-trans-(1:4) obtenida en gel de sílice da el trans-isómero de traslación más rápida; $[\alpha]_D^{20} = -159^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %; CHCl₃); DC: Rf = 0,4 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,95; 3,4; 5,6; 5,85; 6,25; 8,5 μ.

En igual forma se obtiene, partiendo de (4R)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-azetidín-2-ona la (4R)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-azetidín-2-ona $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %, CHCl₃); DC: Rf = 0,4 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (en CHCl₃): Bandas de absorción en 2,95; 3,4; 5,6; 5,85; 6,25; 8,5 μ.

Ejemplo 81

2-[(4S)-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidínil]-2-hidroxiacetato de acetonoilo

Una mezcla de 935 mg (3 mmoles) de (4S)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-azetidín-2-ona y 1 g (7,5 mmoles) de glioxilato de acetonoilo en 3 cc de dimetilformamida seca y 6 cc de tolueno se mezcla con 12 g de tamices moleculares A4 y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lava con tetrahidrofurano seco y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío y se seca en alto vacío a 70°. El residuo se evapora varias veces en vacío con xileno y sin ulterior purificación se emplea en la siguiente reacción. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,6; 5,75; 5,9; 6,3; 8,15; 8,5 μ.

Ejemplo 82

2-[(4R)-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de acetono

5

Análogo al ejemplo 81 se obtiene, partiendo de (4R)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-azetidina, el (4R)-isómero. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,6; 5,75; 5,9; 6,3; 8,15; 8,5 μ.

10

Ejemplo 83

2-[(4S)-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de acetono

15

Análogo al ejemplo 81 se obtiene, partiendo de (4S)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-azetidina, el (4S)-trans-isómero. Espectro IR: Bandas de absorción iguales como en el ejemplo 82.

20

Ejemplo 84

2-[(4R)-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de acetono

25

Análogo al ejemplo 81 se obtiene, partiendo de (4R)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-azetidina, el (4R)-trans-isómero. Espectro IR: Bandas de absorción iguales como en el ejemplo 82.

Ejemplo 852- λ (4S)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini λ -2-cloroacetato de acetonoilo

5

Una solución enfriada a -15° de 1,54 g de 2- λ (4S)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini λ -2-hidroxiacetato de acetonoilo en 15 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla bajo agitación con 0,26 cc (3,6 μ moles) de cloruro tionílico y en el transcurso de 15 minutos con una solución de 0,5 cc (3,6 μ moles) de trietilamina en 1,5 cc de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se sigue agitando durante 15 minutos a 0° , se mezcla con 100 cc de cloruro metilénico frío y se lava con 30 cc de ácido clorhídrico acuoso enfriado con hielo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 40 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y dá el compuesto del enunciado. Espectro IR (en CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 3,4; 5,6; 5,75; 5,9; 6,3; 8,2; 8,5 μ .

15

Ejemplo 862- λ (4R)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini λ -2-cloroacetato de acetonoilo

20

Análogo al ejemplo 85 se obtiene, partiendo de 2- λ (4R)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini λ -2-hidroxiacetato de acetonoilo, el (4R)-isómero. Espectro IR (en CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 3,4; 5,6; 5,75; 5,9; 6,3; 8,2; 8,5 μ .

25

Ejemplo 87

2-[(4S)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de acetono

5

Análogo al ejemplo 85 se obtiene, partiendo de 2-[(4S)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-azetidini]7-2-hidroxiacetato de acetono, el (4S)-trans-isómero. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,4; 5,6; 5,75; 5,9; 6,3; 8,2; 8,5/u.

10

Ejemplo 88

2-[(4R)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de acetono

15

Análogo al ejemplo 85 se obtiene, partiendo de 2-[(4R)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-hidroxiacetato de acetono, el (4R)-trans-isómero. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 3,4; 5,6; 5,75; 5,9; 6,3; 8,2; 8,5/u.

20

Ejemplo 89

2-[(4S)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetono

25

Una solución de 1,40 g (3,3 mmoles) de 2-[(4S)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]7-2-cloroacetato de acetono en 2,5 cc de tetrahidrofurano seco se mezcla con

30

1,57 g (6 mmoles) de trifenilfosfina y se deja reposar a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluye con 50 cc de cloruro metilénico, se lava con 20 cc de solución acuosa saturada, enfriada, de hidrogenocarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 40 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 1:1 y 1:2 y da el compuesto del enunciado que está impurificado con aproximadamente un 10 % del correspondiente compuesto trans de traslación más rápida. Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,7; 5,9; 6,15; 6,85 μ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 5,9, d, 1H, J = 10 hz (ROOC-CH=).

Ejemplo 90

2-[(4R)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetoniolo

Análogo al ejemplo 89 se obtiene, partiendo de 2-[(4R)-4-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-azetidini]l-2-cloroacetato de acetoniolo, el (4R)-cis-isómero. Espectro IR (en CH₂Cl₂) Bandas de absorción en 5,7; 5,9; 6,15; 6,85 μ. Espectro RMN: Bandas iguales como en el ejemplo 89.

Ejemplo 91

2-[(4S)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetoniolo

Análogo al ejemplo 89 se obtiene, partiendo de 2-[(4S)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-

2-cloroacetato de acetono, el (4S)-trans-isómero. Espectro IR (en CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,7; 5,9; 6,15; 6,85 μ . Espectro RMN (en $\text{CDCl}_3/100 \text{ Mc}$; en ppm): 5,8, d, 1H, J = 15 Hz (ROOC-CH=).

5 Ejemplo 92

2-[(4R)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetono

10 Análogo al ejemplo 89 se obtiene, partiendo de 2-[(4R)-4-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-azetidini]l-2-cloroacetato de acetono el (4R)-trans-isómero. Espectro IR (en CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,7; 5,9; 6,15; 6,85 μ . Espectro RMN: Bandas iguales como en el ejemplo 91.

15

Ejemplo 93

(5S)-2-penam-3-carboxilato de acetono

20 Una solución de 1,38 g (2 mmoles) de 2-[(4S)-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetono en 30 cc de cloruro metilénico seco, se mezcla a -20° con 1 cc de ácido trifluoroacético conduciéndose entonces a través durante 10 minutos una corriente de ozono-oxígeno

25 (0,33 mmoles O_3/minuto). La solución de ozonización se enjuaga con nitrógeno, se mezcla con 1,5 cc de sulfuro dimetílico y, después de calentar a temperatura ambiente se agita con 30 cc de cloruro metilénico y 60 cc de solución acuosa saturada, fría, de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se separa, nuevamente se lava con 15 cc de

30 solución acuosa, saturada, fría de hidrogenocarbonato sódico, se seca

sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. La espuma incolora, conteniendo el 2-[(4S)-4-formiltio-2-oxo-1-azetidini]l]-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetono se seca en alto vacío, se calienta bajo reflujo en 50 cc de cloruro metilénico libre de ácido, seco, durante 75 minutos en una atmósfera de argón y en vacío se libera del disolvente. El residuo se cromatografía en 20 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 3:1 y dá el compuesto del enunciado que, recristalizado con cloruro metilénico-dietiléter-pentano tiene el punto de fusión 105-107°; Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,55; 5,75 (sh); 5,8; 6,4; 8,25; 8,5 μ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 2,2, 3H, s; 3,7, 2H, m; 4,8, 2H, s; 5,8, 1H, m; 7,4, 1H, s; $[\alpha]_D^{20} = -249^\circ \pm 0,5^\circ$ (c = 1 %; CHCl₃).

El mismo compuesto se obtiene si 2-[(4S)-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l]-2-trifenilfosforoanilidenacetato de acetono se hace reaccionar en forma análoga.

Ejemplo 94

(5R)-2-penem-3-carboxilato de acetono

Análogo al ejemplo 93 se prepara, partiendo de 2-[(4R)-(cis-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l]-2-trifenilfosforoanilidenacetato de acetono, el compuesto del enunciado (5R). Punto de fusión 93-94°; Espectro IR (in CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,55; 5,8; 6,4; 8,25; 8,5 μ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 2,2, 3H, s; 3,7, 2H, m; 4,8, 2H, s; 5,8, 1H, m; 7,4, 1H, s; $[\alpha]_D^{20} = +251^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %; CDCl₃).

El mismo compuesto se obtiene si 2-[(4R)-(trans-2-carbo-(1)-mentiloxiviniltio)-2-oxo-1-azetidini]l]-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de acetono se hace reaccionar en forma análoga.

Ejemplo 95Acido (5S)-2-penem-3-carboxílico

5 Una solución de 91 mg (0,4 mmoles) de (5S)-2-penem-3-carboxilato de acetnilo en 9 cc de tetrahidrofurano y 1 cc de agua se mezcla gota a gota, a 0°, en el transcurso de 15 minutos, con 4 cc de solución acuosa 0,1-n de hidróxido sódico y se agita durante otros 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reac-

10 ción se diluye con 4 cc de agua, se lava con 8 cc de dietiléter y se agita con 80 cc de cloruro metilénico y 2 cc de ácido cítrico acuoso al 20 %. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 4 g de gel de sílice con cloruro metilénico-ácido acético glacial 9:1. Las fracciones

15 conteniendo el compuesto del enunciado se evaporan juntas con tolueno en alto vacío y dan el producto cristalino del punto de fusión > 300°; Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,55; 5,9; 6,4 μ; $[\alpha]_D^{20} = -383^\circ$ (c = 1 %, CH₂Cl₂).

20 Ejemplo 96Acido (5R)-2-penem-3-carboxílico

Análogo al ejemplo 95 se obtiene, partiendo de

25 (5R)-2-penem-3-carboxilato de acetnilo, el compuesto del enunciado (5R). Punto de fusión 300°; Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,55; 5,9; 6,4 μ; $[\alpha]_D^{20} = +384^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 %, CH₂Cl₂).

Ejemplo 971-óxido de éster de metilo del ácido penicilánico

5 Una solución de 6,5 g de éster de metilo del ácido penicilánico (obtenido por hidrogenación catalítica de éster de metilo del ácido 6 α -bromo-penicilánico con catalizador a 5% de paladio/carbonato de bario en dioxano acuoso) en 220 cc de cloruro metilénico se enfría bajo nitrógeno a -15°, se mezcla, gota a gota

10 con una solución de 6,14 g de ácido m-cloroperbenzónico al 85 % (30,23 mmoles) en 140 cc de cloruro metilénico y se sigue agitando durante 2 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluye con cloruro metilénico, consecutivamente se lava con solución acuosa al 3 % de bisulfito sódico y solución acuosa al 8 % de carbonato sódico y se seca sobre sulfato sódico. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se emplea en ésta forma en bruto para la siguiente reacción. Una muestra se cromatografía en gel de sílice (10 % H₂O). Con tolueno-acetato de etilo 2:1 se obtiene el compuesto del enunciado en forma de un aceite que, después de volver a purificar por cromatografía de capa delgada en placas de gel de sílice

15 con tolueno-acetato de etilo tiene las siguientes propiedades físico-químicas: $[\alpha]_D^{20} = + 280^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 1,005 % en CHCl₃); Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas de absorción características en 3,25-3,50; 5,61; 5,72; 6,86; 7,00; 7,01 (sh); 7,21; 7,32; 7,42;

20 7,81-8,01 (ancho); 8,22 sh; 8,30-8,36; 8,47 (sh); 9,21; 9,46; 9,88 (sh); 9,96 μ ; Espectro RMN (en CDCl₃/100 Mc; en ppm): 1,23, 3H, s; 1,70, 3H, s; 3,34, 2H, d; 3,80, 3H, s; 4,51, 1H, s; 4,97, 1H, t.

Ejemplo 982-(4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutilato de metilo

5

Una solución de 685 mg de 1-óxido de éster de metilo del ácido penicilánico y 496 mg (2,97 mmoles) de 2-mercapto-benzotiazol en 30 cc de tolueno, se calienta durante 2,5 horas bajo reflujo. El disolvente se separa por destilación en vacío y el re-

10 siduo se cromatografía en 60 g de gel de sílice. Eluyendo con tolueno-acetato de etilo 9:1 se obtiene el compuesto del enunciado en forma amorfa. DC: Rf = 0,47 (acetato de etilo-tolueno 1:1);

Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas de absorción en 5,66; 5,75; 5,97-6,05; 6,75 (sh); 6,84; 7,03; 7,28; 7,53; 7,60; (sh); 7,65

15 (sh); 8,10; 8,35; 8,50; 8,89; 9,25; 9,81; 9,93 μ $[\alpha]_D^{20} = -392^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,777 % en CHCl₃).

Ejemplo 99

20

2-(4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-2-oxoazetidín-1-il-3-metilcrotonato de metilo

Una solución de 12 g de 2-(4R)-4-(benztiazol-2-ilditio)-2-oxoazetidín-1-il-3-metilenbutirato de metilo en 500 cc

25 de cloruro metilénico se mezcla con 5 cc de trietilamina y, a temperatura ambiente, se deja reposar durante 90 minutos. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, se seca sobre sulfato sódico y se libera en vacío del disolvente. El residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (desactivado con

30 un 10 % de agua) con tolueno y tolueno-acetato de etilo 19:1 y dá

el compuesto del enunciado que, después de recristalizar en dietil-éter-pentano tiene el punto de fusión 63-66°. DC: Rf = 0,44 (acetato de etilo-tolueno 1:1); Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas de absorción características en 3,35-3,60; 5,66; 5,81; 5,87 (sh); 5,93 (sh); 6,15; 6,85; 7,04; 7,26; 7,36; 7,65 (sh); 7,73; 8,17; 8,25 (sh); 8,35 (sh); 8,90; 9,18 (sh); 9,26; 9,42 (sh); 9,81 (sh); 9,92; 10,25; 10,95 (ancho) μ ; $[\alpha]_D^{20} = -153^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,916 % en CHCl_3).

10 Ejemplo 100

2-[(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotonato de metilo

- 15 1) Una solución de 4,6 g de 2-[(4R)-3-(benztiazol-2-ilditio)-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotonato de metilo en 120 cc de dimetilformamida se enfría a -20° , se mezcla con una solución de 670 mg de hidruro de sodio-boro en 80 cc de dimetilformamida y a la misma temperatura se agita durante 10 minutos. La temperatura de la
- 20 mezcla de reacción se eleva durante 60 minutos a 0° , después se vuelve a enfriar a -20° , goteándose entonces 40 cc de bromuro acetílico recién destilado y se sigue agitando a 0° durante 2 horas. Después de agregar 1,5 litros de benceno se lava la mezcla de reacción
- 25 consecutivamente con agua de hielo, agua, solución acuosa al 8 % de bicarbonato sódico y agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo dá, después de cromatografiar en gel de sílice (desactivado con un 10 % de agua) con tolueno y tolueno-acetato de etilo 19:1 el compuesto del enunciado que está algo impurificado por el (4S)-enantiómero. Repetida cromatografía y recrista-
- 30 lización en dietiléter-pentano dá el compuesto del enunciado puro

del p.f. 81-82°; $[\alpha]_D^{20} = +149^\circ \pm 1^\circ$ (c = 0,994 %; CHCl₃); DC: Rf = 0,40 (acetato de etilo-tolueno 1:1); Espectro IR (en cloruro metilénico): Bandas de absorción en 3,35-3,57; 5,66; 5,81; 5,89; 5,96 (sh); 6,15; 7,00; 7,07 (sh); 7,25; 7,35; 7,72; 8,15; 8,22 (sh);
 5 8,35 (sh); 8,86; 9,15; 9,26; 9,42; 9,95; 10,11; 10,50 (ancho); 10,80 μ .

ii) La racemización parcial se puede evitar mediante el siguiente modo de trabajo:

A una solución agitada bajo nitrógeno y en un baño
 10 de hielo de 380 mg (1 mmol) de 2- $\sqrt{(4R)}$ -4-(benztiazol-2-ilditio)-2-oxoazetidín-1-il-3-metilcrotonato de metilo en 3 cc de anhídrido acético y 5 cc de ácido acético glacial se agregan en el transcurso de 1 hora, en porciones, 1 g de polvo de zinc. La mezcla de reacción se sigue agitando durante 1 hora a temperatura ambiente, se
 15 filtra y se evapora en vacío. El residuo se recoge en cloruro metilénico y consecutivamente se lava con solución acuosa al 25 % de cloruro amónico y solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico. Las fases acuosas reunidas se re-extraen con cloruro metilénico, todas las fases cloruro metilénicas se reúnen, se seca con sulfato sódico y
 20 se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en 40 g de gel de sílice (desactivado con un 10 % de agua) con tolueno y tolueno-acetato de etilo 19:1 y dá el compuesto del enunciado ópticamente puro con el punto de fusión 78-80°; $[\alpha]_D^{20} = +149^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,007 %; en CHCl₃).

25

Ejemplo 101

2- $\sqrt{(4R)}$ -4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il-2-oxoacetato de metilo

En una solución enfriada a -15° de 150 mg de 2-[(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il]-3-metilcrotonato de metilo en 3 cc de metanol se introducen en el transcurso de 60 minutos 4 equivalentes de ozono. La mezcla de reacción se enjuaga con nitrógeno, se diluye con cloruro metilénico y se lava durante 2 minutos con una solución acuosa al 5 % de bisulfito sódico. La fase orgánica se se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Espectro IR del compuesto del enunciado oleginoso obtenido (en cloruro metilénico): Bandas características en 3,30-3,40; 5,52; 5,70; 5,83 (sh); 5,86; 6,98; 7,08 (sh); 7,40; 7,82-8,00 (ancho, sh); 8,07; 8,19; 8,30 (sh); 8,46; 8,90; 9,22; 9,52; 9,91; 10,30; 10, 73 μ .

El producto obtenido sin puede emplear sin ulterior purificación en la siguiente etapa.

15 Ejemplo 102

(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidina

Una solución de 140 mg de 2-[(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il]-2-oxoacetato de metilo (producto en bruto) en una mezcla de 20 cc de metanol, 2 cc de acetato de metilo y 0,4 cc de agua, se deja reposar durante 20 horas a temperatura ambiente, se evapora en vacío y nuevamente se evapora en benceno. El residuo se cromatografía en placas de capa delgada de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 2:1 y dá el compuesto del enunciado. DC: Rf = 0,29 (acetato de etilo-tolueno 1:1); Espectro IR (en cloruro metilénico) Bandas características de absorción en 2,98,; 5,62; 5,91; 7,13; 7,41 (sh); 7,46; 7,83-8,15 (ancho); 8,62; 8,89; 9,07 (sh); 9,20 (sh); 10,19; 10,58; 10,05-11,15 (ancho) μ . $[\alpha]_D^{20} = +359^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c = 0,947 %; en CHCl_3).

Ejemplo 1032-[(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il]-7-hidroxi-
acetato de p-nitrobencilo

5

Una solución de 54,5 mg de (3S,4R)-4-acetiltio-3-metoxi-2-oxoazetidina en una mezcla de 4 cc de tolueno y 1 cc de dimetilformamida se mezcla con 200 mg de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo y 2 g de tamiz molecular A⁴ y se agita durante 2 horas a 50°. Se separa por filtración los tamices moleculares y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice obteniéndose por elución en tolueno-acetato de etilo 9:1 el compuesto del enunciado algo impurificado con glioxilato. DC: R_f = 0,48 (acetato de etilo); Espectro IR (en CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 2,89 (ancho); 5,64; 5,73; 5,91; 6,24; 6,56; 7,44; 7,62; 7,83-8,15 (ancho sh); 8,26; 8,39; 8,80-9,30 (ancho) μ .

10
15Ejemplo 104

20

2-[(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidín-il]-2-trifenil-
fosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

a) A una suspensión agitada a temperatura ambiente de 12 g de poli-base de Hünig en una solución de 2,83 g (7,59 mmoles) de 2-[(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidín-il]-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 100 cc de dioxano, se gotea una solución de 2,86 g (~24 mmoles) de cloruro tionílico en 20 cc de dioxano. La mezcla se agita durante 1,5 horas a temperatura ambiente, se separa por filtración de la poli-base de Hünig, que se lava ulteriormente con dioxano. El filtrado se evapora en vacío. El 2-[(4R)-4-acetiltio-2-

25
30

oxoazetidín-1-il-2-cloroacetato de p-nitrobencilo obtenido se emplea en forma bruta en la siguiente etapa.

b) Una solución de 3,1 g de 2-(4R)-4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en 120 cc de dioxano se mezcla con 3,144 g (~ 1,5 equivalentes) de trifenilfosfina y 12 g de poli-base de Hünig y se agita durante 17 horas bajo nitrógeno a 50°. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cromatografía 2 veces en gel de sílice con tolueno y tolueno-acetato de etilo 4:1 y 3:2 y dá el compuesto del enunciado. DC: Rf = 0,21 (acetato de etilo-tolueno 1:1); Espectro IR (encloruro metilénico): Bandas características de absorción en 3,30-3,55; 5,70; 5,90; 6,05 (sh); 6,09 (sh); 6,16; 6,22 (sh); 6,57; 6,74; 6,96; 7,05 (sh); 7,20; 7,44; 7,80-8,05 (ancho); 8,25; 8,40; 8,85; 9,05; 9,25 μ ; $[\alpha]_D^{20} = +35^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,061 % en CHCl₃).

Ejemplo 105

(5R)-2-metil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo

Una solución de 500 mg de (4R)-2-(4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo en 500 cc de tolueno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 40 horas a 90° bajo argón. El tolueno se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 20 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 19:1. El compuesto del enunciado se obtiene en forma cristalina. Punto de fusión 147,5-149,5° (de cloruro metilénico-dietiléter); DC: Rf = 0,54 (acetato de etilo-tolueno 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +136^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,034 % en CHCl₃);

Espectro IR: Bandas de absorción en 3,40-3,55; 5,59; 5,84; 5,95 (sh); 6,22 (sh); 6,30; 6,55; 7,15; 7,28; 7,41; 7,61; 7,69 (sh); 8,28; 8,35; 8,56; 8,63; (sh); 9,02 (sh); 9,10; 9,25; 9,43; 9,62; 9,84 μ ;

5 Ejemplo 106

Acido (5R)-2-metil-2-penam-3-carboxílico

Una solución de 100 mg de (5R)-2-metil-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo en una mezcla de 6 cc de acetato de etilo y 4 cc de solución 0,2-m de bicarbonato sódico se mezcla con 140 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y se hidrogena bajo presión atmosférica durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de agregar otros 70 mg del catalizador se vuelve a hidrogenar durante 30 minutos. La mezcla de hidrogenación se filtra a través de tierra de diatomeas, el residuo de filtración se lava con 2 cc de solución acuosa 0,2-m de bicarbonato sódico y acetato de metilo. Del filtrado se separa la fase acuosa, se lava con cloruro metilénico, se acidifica con ácido cítrico acuoso al 5 % y se extrae varias veces con cloruro metilénico. Los extractos cloruro-metilénicos reunidos se secan sobre sulfato sódico, se evapora en vacío y se recrystaliza en acetona a -20° . Punto de fusión $142-145^{\circ}$ (descomposición); $[\alpha]_D^{20} = +286^{\circ} \pm 1^{\circ}$ (c : 0,603 %; en acetona); Espectro IR (en KBr): Bandas de absorción en 2,85-4,30 (ancho); 5,60 (sh); 5,66; 5,97 (sh); 6,04; 6,42; 6,50 (sh); 7,05 (ancho); 7,32; 7,64 (ancho); 7,80 (ancho); 8,17-8,25 (ancho); 8,40 μ ; Espectro RMN (en d_6 -acetona/100 Mc; en ppm): 2,31, 3H, s; 3,39, 1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 2$ Hz; 3,82, 1H, dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_3 = 4$ Hz; 5,69, 1H, dd, $J_2 = 2$ Hz, $J_3 = 4$ Hz.

Ejemplo 107(4R,S)-4-(nicotinoiltio)-2-oxo-azetidina

5 Una solución de 5,16 g de (4R,S)-4-acetoxi-azetid-
din-2-ona en 30 cc de agua se mezcla bajo nitrógeno, a temperatura
ambiente, gota a gota con una solución de 6,95 g de ácido tónico-
tínico en 50 cc de solución 1-n de hidróxido sódico (se agrega un
pequeño exceso de solución de hidróxido sódico para mantener el pH
10 de la solución cerca de 8) y a la misma temperatura se sigue agitando
durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrae exhaustivamente con
cloruro metilénico. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sul-
fato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cromatografía en gel
de sílice con tolueno-acetato de etilo 2:3 y da el compuesto del
15 enunciado del punto de fusión 112-113°. DC: Rf = 0,14 (tolueno-
acetato de etilo 2:3), Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en
2,95; 5,6; 5,97; 6,27; 8,15; 8,2; 10,85; 11,12 μ .

Ejemplo 108

20

2-[(4R,S)-4-(nicotinoiltio)-2-oxo-azetidini]7-2-
hidroxiacetato de p-nitrobencilo

A temperatura ambiente se mezclan 1 g (4,8 mmoles)
25 de (4R,S)-4-(nicotinoiltio)-2-oxo-azetidina con una solución de 3 g
de 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo en 60 cc de tolueno
seco y 15 cc de dimetilformamida seca. Después de agregar tamices
moleculares recién secados se agita la mezcla bajo nitrógeno durante
15 horas a temperatura ambiente y a continuación durante 2 horas a
30 50°. Los tamices moleculares se separan por filtración, se lava con

tolueno y el filtrado y el líquido de lavado juntos se evaporan en vacío. El residuo se cromatografía en 200 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 9:1 hasta 6:4. Después de eluir el 2-etoxi-2-hidroxi-acetato de p-nitrobencilo sin reaccionar se eluye el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,13 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH₂Cl₂): Bandas de absorción en 5,62; 5,7; 6,0; 6,55; 7,4 y 8,22 μ.

Ejemplo 109

2-[(4R,S)-4-(nicotinoiltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo

a) Una solución de 3,6 g (8,64 mmoles) de 2-[(4R,S)-4-(nicotinoiltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-hidroxiacetato de p-nitrobencilo en 60 cc de dioxano absoluto se agrega a una solución ya agitada durante 30 minutos de 13 g de poli-base de Hünig en 30 cc de dioxano absoluto. Después de agregar una solución de 2,5 cc de cloruro tionílico en 24 cc de dioxano absoluto se agita la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente y bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan en vacío.

b) El 2-[(4R,S)-4-(nicotinoiltio)-2-oxo-1-azetidini]l-2-cloroacetato de p-nitrobencilo en bruto obtenido, se disuelve en 150 cc de dioxano absoluto y junto con 12,9 g de poli-base de Hünig y 4,5 g de trifenilfosfina se agita durante la noche a 50° bajo nitrógeno. La poli-base de Hünig se separa por filtración, se lava con dioxano y el filtrado y el líquido de lavado se evaporan juntos en vacío. El residuo se cromatografía en 150 g de gel de sílice con

tolueno-acetato de etilo 8:2 hasta 6:4 y dá el compuesto del enunciado con las siguientes propiedades físico-químicas: DC: Rf = 0,1 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,67; 6,0; 6,15; 6,55; 6,95; 7,4; 8,2; 9,05; 9,25 μ .

5

Ejemplo 110

(5R,S)-2-pirid-3-il-2-penam-3-carboxilato de p-nitrobencilo

10

Una solución de 2,15 g de 2-[(4R,S)-4-(nicotinoil-tio)-2-oxo-1-azetidínil]-2-trifenilfosforoaniliden-acetato de p-nitrobencilo en 1 litro de tolueno absoluto se mezcla con una cantidad catalítica de hidroquinona y se agita durante 24 horas bajo nitrógeno a 90°. El disolvente se evapora en vacío y el residuo se cromatografía en 100 g de gel de sílice con tolueno-acetato de etilo 3:2. Se obtiene el compuesto del enunciado en forma de cristales amarillentos con las siguientes propiedades físico-químicas: Punto de fusión: 160-161° (dieléter-cloruro metilénico); DC: Rf = 0,21 (tolueno-acetato de etilo 2:3); Espectro UV (en etanol) $\lambda_{\text{max}} = 333 \text{ nm}$ ($\epsilon = 6678$); 259 nm ($\epsilon = 15526$), Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de absorción en 5,55; 5,78; 6,55; 7,4; 7,6; 8,35 y 8,5 μ ; Espectro RMN (en CDCl_3 /100 Mc; en ppm): 8,7-8,6, 2H, m- 8,16, 2H, m; 7,78, 1H, m; 7,5-7,25, 3H, m; 5,84, 1H, m; 5,24, 2H, m; 4,04-3,5, 2H, m.

15

20

25

Ejemplo 111Acido (5R,S)-2-pirid-3-il-2-penem-3-carboxílico

5 Una solución de 50 mg (0,13 mmoles) de (5R,S)-2-pirid-3-il-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 3 cc de acetato de etilo absoluto se mezcla con 2 cc de agua y 100 mg de catalizador al 10 % de paladio/carbón y se agita a presión normal durante 50 minutos bajo hidrógeno. La mezcla de hidrogenación se se-
 10 para por filtración del catalizador a través de tierra de diatomeas y el filtrado se lava con agua, acetato de etilo y nuevamente con agua. Las fases acuosas purificadas se someten a secado por congelación. El compuesto del enunciado obtenido tiene las siguientes propiedades físico-químicas: Espectro UV (en etanol): $\lambda_{\text{max}} = 316 \text{ nm}$;
 15 Espectro IR (KBr): Bandas de absorción en 7,9, 1H, m; 7,6, 1H, m; 2,95; 5,65; 6,2; 7,3/ μ .

Ejemplo 112

20 En forma análoga y empleando producto intermedios adecuados, así como, en caso dado, bajo liberación de grupos funcionales, se pueden obtener los siguientes compuestos:
 (5R,S)-2-metil-2-penem-4-carboxilato de terc.-butilo; DC: Rf = 0,63 (tolueno-acetato de etilo 1:1); Espectro IR (CH_2Cl_2): Bandas de ab-
 25 sorción en 3,9; 5,6; 5,85; 6,25; 7,3; 7,55; 8,65/ μ ;
 Acido (5R,S)-2-etil-2-penem-3-carboxílico
 Acido (5R,S)-2-isopropil-2-penem-3-carboxílico
 Acido (5R,S)-2-hidroximetil-2-penem-4-carboxílico
 Acido (5R,S)-2-acetoxietil-2-penem-3-carboxílico y
 30 Acido (5R,S)-2-hidroxietil-2-penem-3-carboxílico,

así como los correspondientes compuestos (5R) y (5S), y sus sales.

Ejemplo 113

5 Ampollas secas ó viales, conteniendo 0,5 g de la sal sódica del ácido (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxílico, se preparan como sigue:

Composición (para 1 ampolla ó vial)

10	Sal sódica del ácido (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxílico	0,5 g
	Manita	0,05 g

15 Una solución acuosa esterilizada de la sal sódica del ácido (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxílico y de la manita se someten bajo condiciones asépticas en ampollas de 5 cc ó viales de 5 cc al secado por congelación y las ampollas ó viales se cierran y se comprueban.

20 Ejemplo 114

Cápsulas, conteniendo 0,25 g del ácido (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxílico se preparan como sigue:

Composición (para 1000 cápsulas)

25	Acido (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxílico	250,000 g
	Fécula de maiz	50,000 g
	Polivinilpirrolidona	15,000 g
	Estearato de magnesio	5,000 g
30	Etanol	q.s.

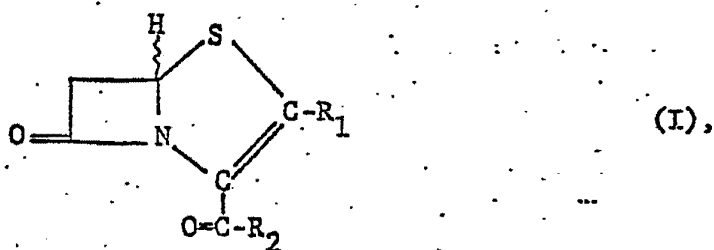
El ácido (5R,S)-2-metil-2-penam-3-carboxílico y la fécula de maiz se mezclan y se humectan con una solución de la polivinilpirrolidona en 50 g de etanol. La masa húmeda se impulsa a través de un tamiz con un ancho de malla de 3mm y se seca a 45°.

5 El granulado seco se pasa a través de un tamiz con un ancho de malla de 1 mm y se mezcla con 5 g de estearato de magnesio. La mezcla se llena en porciones de 0,320 g en cápsulas duras del tamaño 0.

10 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

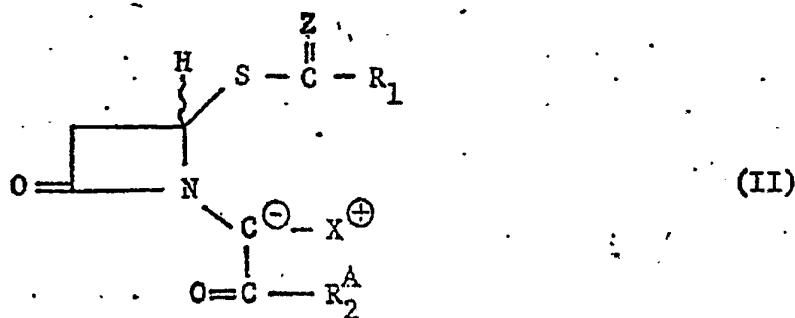
Reivindicaciones

1. Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 2-penem-3-carboxílicos de fórmula



10 donde R_1 significa hidrógeno, un resto orgánico enlazado a través de un átomo de carbono con el átomo de carbono del anillo, ó un grupo mercapto eterado y R_2 significa hidroxí ó un resto R_2^A junto con la agrupación carbonilo $-C(=O)-$ forma un grupo carboxilo protegido, los l-óxidos de los mismos, así como las sales de tales compues-

15



15 donde Z significa oxígeno ó azufre y R_1 y R_2^A tienen los significados de arriba, donde los grupos funcionales en éstos restos se presentan preferentemente en forma protegida y donde X^+ significa un grupo fosfonio tres veces sustituido ó un grupo fosfono 2 veces esterificado

junto con un catión, se cierra el anillo y, si se desea, ó si es necesario en un compuesto obtenido de fórmula I el grupo carboxilo protegido de fórmula $-C(=O)-R_2^A$ se transforma en el grupo carboxilo libre ó en otro grupo carboxilo protegido y/ó, si se desea, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en el correspondiente 1-óxido, si se desea, éste se transforma en un compuesto de fórmula I, y/ó si se desea, dentro de la definición un compuesto de fórmula I obtenido se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/ó si se desea, un compuesto obtenido con grupo formador de sal, se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal, y/ó si se desea, una mezcla obtenida de compuestos isómeros se separa en los distintos isómeros.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 significa hidrógeno ó un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido, ó un grupo mercapto eterado por un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático, aromático ó aralifático, en caso dado sustituido.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, por hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, halógeno, alquiltio inferior, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ciano, nitro, amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, alquilenio inferior-amino ó amino acilado, alcoxi inferior-carbonilo, arilo-alcoxi inferior-carbonilo, ariloxi-carbonilo, aminocarbonilo, mono- ó di-alquilo inferior-aminocarbonilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior, fenilo sustituido por alquilo inferior, al-

coxi inferior, halógeno, nitro, amino ó fenil-alquilo inferior, piri-
 dilo, tienilo, furilo, piridil-alquilo inferior, tienil-alquilo in-
 ferior, furil-alquilo inferior, alquiltio inferior, alqueniltio in-
 ferior, cicloalquiltio, cicloalquil-alquiltio inferior, feniltio,
 5 fenil-alquiltio inferior, ó alquiltio inferior sustituido por hidroxí,
 alcoxi inferior, alcancilloxi inferior, halógeno, mercapto, alquilo
 inferior-mercapto, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo,
 ciano, nitro, amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, acilamino ó
 alquilleno inferior-amino, alqueniltio inferior, cicloalquiltio, ciclo-
 10 alquil-alquiltio inferior, feniltio ó fenilalquiltio inferior.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones
 1 - 3, caracterizado porque R_1 significa hidrógeno, alquilo inferior,
 alcancillo inferior-oxi-alquilo inferior, alquilo inferior-tio-alquilo
 15 inferior, alcoxi inferior-carbonilo-alquilo inferior, amino-alquilo
 inferior, amino-alquilo inferior acilado, fenilo, bencilo, piridilo,
 dialquilo inferior-aminofenilo ó alquiltio inferior.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
 20 terizado porque $-C(=O)-R_2^A$ es un grupo carboxilo esterificado diso-
 ciable bajo condiciones neutras, básicas ó fisiológicas.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones
 1 ó 5, caracterizado porque R_2^A es p-nitrobenciloxi ó acetniloxi.
 25

7. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
 terizado porque X^{\oplus} es triaril- ó tri-alquilo inferior-fosfonio.

8. Procedimiento según una de las reivindicaciones
 1 ó 7, caracterizado porque X^{\oplus} es trifenilfosfonio.
 30

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Z significa oxígeno o azufre.

5 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el cierre de anillo se efectúa en un disolvente inerte bajo calentamiento a unos 30 hasta 160°.

10 11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento, como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

15 12.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un producto de partida se forma in situ, en caso dado bajo las condiciones de reacción, o un componente de reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

20 13.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se cierra el anillo de un compuesto de fórmula II, donde R₁ significa hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por hidroxilo, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, halógeno, alquiltio inferior, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ciano, nitro, amino, mono- ó di-alquilo inferior-amino, alquilenio inferior-amino ó amino acilado; alcoxi inferior-carbonilo, arilo-alcoxi inferior-carbonilo, ariloxicarbonilo, aminocarbonilo, mono-
25 ó di-alquilo inferior-aminocarbonilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, fenilo, naftilo, fenil-alquilo inferior, fenilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o amino; o fenil-alquilo inferior, piridilo, tienilo,
30 furilo, piridil-alquilo inferior, tienil-alquilo inferior,

5 furil-alquilo inferior, alquiltio inferior, alqueniltio inferior, cicloalquiltio, cicloalquil-alquiltio inferior, feniltio, fenil-alquiltio inferior; o alquiltio inferior sustituido por hidroxí, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, halógeno, mercapto, alquilo inferior-mercapto, carboxilo, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ciano, nitro, amino, mono- o di-alquilo inferior, amino, ácilamino o alquilenio inferior-amino; alqueniltio inferior, cicloalquiltio, cicloalquil-alquiltio inferior, feniltio o fenil-alquiltio inferior x \ominus es trifenilfosfonio y

10 R_2 significa un grupo hidroxí eterado, disociable bajo condiciones básicas, neutras o fisiológicas o hidrazino en caso dado sustituido, así como las sales de tales compuestos con grupos formadores de sal.

15 14.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-metil-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \int (4R,S)-4-acetiltio-2-oxo-1-azetidínil \int -2-trifenilfosforaniliden acetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal

20 del mismo.

25 15.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-bencil-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante cierre del anillo del s- \int (4R,S)-4-fenilacetiltio-2-oxo-1-azetidínil \int -2-trifenil fosforanilidenacetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

30 16.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-fur-2-il-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante

el cierre del anillo del 2- \angle (4R,S)-4-(2-furpoiltio)-2-oxo-1-azetidini \int -2-trifenilfosforanilidenacetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

5

17.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-(3-dimetilaminofenil)-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \angle (4R,S)-4-(3-dimetilaminobenzoiltio)-2-oxo-1-azetidini \int -2-trifenilfosforanilidenacetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

10

18.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-(2-carbometoxietil)-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \angle (4R,S)-4-(3-carbometoxipropioniltio)-2-oxo-1-azetidini \int -2-trifenilfosforanilidenacetato de p-nitrobencilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

15

19.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-fenil-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \angle (4R,S)-4-benzoiltio-2-oxo-1-azetidini \int -2-trifenilfosforanilidenacetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

25

20.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-acetoximetil-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \angle (4R,S)-4-acetoxiacetiltio-2-oxo-1-azetidini \int -2-trifenilfosforanilidenacetato de p-nitro-

30

bencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

21.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-pentil-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-4-hexanoiltio-2-oxo-1-azetidínil $\overline{7}$ -2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

22.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-terc.-butiltiometil-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-4-terc.-butiltio-2-oxo-1-azetidínil $\overline{7}$ -2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

23.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-(3-aminopropil)-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del s- \sphericalangle (4R,S)-4-(4-p-nitrobenciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidínil $\overline{7}$ -2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo y en el compuesto obtenido se reduce el grupo nitro a un grupo amino y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

24.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-(2-aminoetil)-2-penem-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-4-(3-nitrobenciloxicarbonilaminopropioniltio)-2-oxo-1-azetidínil $\overline{7}$ -2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo, y se reduce en el compues-

to obtenido el grupo nitro a un grupo amino y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

25.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-(3-benciloxicarbonilaminopropil)-2-penam-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-4-(4-benciloxicarbonilaminobutiriltio)-2-oxo-1-azetidínil-2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo, y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

26.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-(2-fenoxiacetilaminometil)-2-penam-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-4- \sphericalangle 2-(2-fenoxiacetilamino)-acetiltio-2-oxo-1-azetidínil)-2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

27.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-etiltio-2-penam-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-4-etiltiotiocarboniltio-2-oxo-1-azetidínil-2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

28.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-penam-2-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-(cis-2-carbometoxiviniltio)-2-oxo-1-azetidínil-2-trifenilfosforaniliden-acetato de acetonoilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

29.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5S)-2-penam-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4S)-formiltio-2-oxo-1-azetidínil-7-2-trifenilfosforaniliden-acetato de acetonoilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

30.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R)-2-penam-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R)-formiltio-2-oxo-1-azetidínil-7-2-trifenilfosforanilidenacetato de acetonoilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

31.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R)-2-metil-2-penam-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del (4R)-2- \sphericalangle 4-acetiltio-2-oxoazetidín-1-il-7-2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

32.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara el ácido (5R,S)-2-pirid-3-il-2-penam-3-carboxílico o una sal del mismo, mediante el cierre del anillo del 2- \sphericalangle (4R,S)-4-(nicotinoiltio)-2-oxo-1-azetidínil-7-2-trifenilfosforaniliden-acetato de p-nitrobencilo y el éster obtenido se transforma en el ácido libre o en una sal del mismo.

33.- Procedimiento para la obtención de compuestos de ácido 2-penam-3-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de ciento cuarenta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

15 OCT. 1979

CIBA-GEIGY, AG.

J. M. GOMEZ ACEBU Y POMBO
a. d. Firmado: J. Suarez Diaz

