

## Tesis de Posgrado

# Modificación química de $\beta$ -Lactamas

Belinzoni, Diego Ubaldo

1985

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Belinzoni, Diego Ubaldo. (1985). Modificación química de  $\beta$ -Lactamas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1875\\_Belinzoni.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1875_Belinzoni.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Belinzoni, Diego Ubaldo. "Modificación química de  $\beta$ -Lactamas". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1985.  
[http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_1875\\_Belinzoni.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_1875_Belinzoni.pdf)

MODIFICACION QUIMICA DE  $\beta$ -LACTAMAS

DIEGO UBALDO BELINZONI

1985

Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Tema de tesis:

" MODIFICACION QUIMICA DE  $\beta$ -LACTAMAS ".

Autor:

Diego Ubaldo Belinzoni.

Director de tesis:

Dr. Oreste Aldo Mascaretti

Lugar de trabajo:

IQUIOS ( CONICET )

Tesis presentada para optar al título de doctor en Ciencias Químicas.

1985

1875  
Ej. 2

A mis padres .

1875  
y. 2

Mi profundo agradecimiento al Dr. Oreste Aldo Mascaretti , quien sugiriera el tema del presente trabajo , por su interés en mi formación científica , así como sus consejos y experiencia brindada en todo momento .

Agradezco a la Dra Inge M. Thiel , consejera de estudios , por su inestimable asesoramiento durante el desarrollo de esta tesis .

## **Agradezco**

Al CONICET las becas internas de iniciación y perfeccionamiento que permitieron llevar a cabo el trabajo de tesis.

Al Dr. J. Bonafede , Dra. G. Y. Moltrasio , Bqca. M. Esteve , Lic. S. Piatti , Bqco J. Lantos , el personal de Química Orgánica III (FF y B - UBA) y otros , con quienes he compartido los primeros años del desarrollo del presente trabajo , por el apoyo y la cordialidad brindados que hicieron más llevadero el trabajo de investigación .

Al Dr. E. Rúveda , y al personal del IQUIOS con quienes compartí los últimos años del trabajo de tesis , por la cordialidad brindada durante mi estadía en la ciudad de Rosario.

Al Dr. M. González Sierra por su inestimable colaboración y por la realización de los espectros de resonancia magnética nuclear.

Al Dr. E. Gros y al personal del UMYMFOR por los espectros de masa realizados.

A los Dres J. Gallo Pecca y G. Aldomá de los laboratorios Laplex, y los Dres . M. Los , C. Piccinalli y E. L. Tosti de los laboratorios Bagó, por la generosa donación de materia prima y la bibliografía gentilmente brindada.

# Indice



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

	Página.
1.- Introducción	1
2.- Nomenclatura	6
3.- Síntesis de 6,6-dihalopenicilanatos	9
4.- Síntesis de 6-halopénicilanatos	
4.1- Halogenaciones	10
4.2- Dehalogenaciones	14
5.- Oxidaciones de la posición 1.	17
6.- Síntesis de 6-diazopenicilanatos.	25
7.- Espectroscopía infrarroja	27
8.- Espectroscopía ultravioleta y visible	29
9.- Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones.	
9.1- Introducción.	30
9.2- Efecto Nuclear Overhauser.	33
9.3- Efectos de apantallamiento del enlace S-O.	37
9.4- Desplazamientos inducidos por solventes aromáticos.	43
9.5- Configuración del carbono 6.	47
9.6- Puente de hidrógeno intramolecular	48
10.- Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono 13.	
10.1- Introducción.	50
10.2- Sulfoxidos y sulfonas ,	52
11.- Espectrometría de masa.	54
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	
12.- Halogenaciones.	
12.1- Introducción.	56

12.2-	Síntesis del 6-diazopenicilanato de pivaloiloximetilo.	59
12.3-	Halogenaciones.	62
12.4-	El anión fluoruro como nucleófilo.	69
13.-	Sulfóxidos.	70
14.-	Sulfonas.	77
15.-	Dehalogenaciones,	
15.1-	Introducción.	78
15.2-	Dehalogenaciones con hidruro de tributilestaño.	79
15.3-	Dehalogenaciones catalíticas.	92
16.-	Espectroscopía infrarroja.	96
17.-	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de protones.	
17.1-	Introducción.	99
17.2-	Efectos de apantallamiento del enlace S-O.	103
17.3-	Sistemas ABX.	107.
17.4-	Efecto nuclear Overhauser.	111
18.-	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear de carbono 13.	
18.1-	Asignaciones.	114
18.2-	6-diazopenicilanato de pivaloiloximetilo.	120
18.3-	Desplazamientos producidos por modificación de la sustitución del carbono 6.	122
18.4-	Apantallamientos producidos por cambios en el estado de oxidación en el azufre.	131
19.-	Espectroscopía ultravioleta.	133
20.-	Espectroscopía de masa.	134
	PARTE EXPERIMENTAL	137
	BIBLIOGRAFÍA	168
	RESUMEN	173

# Abreviaturas

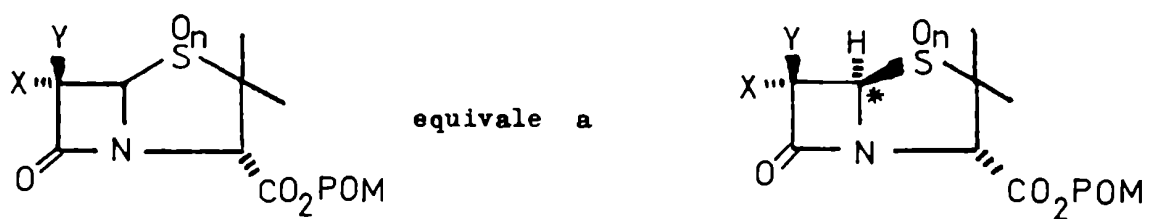
## ABREVIATURAS

- AIBN : Azo bis isobutironitrilo.
- AMCPB : Acido metacloroperbenzoico.
- Ap. : Apantallamiento.
- Bn : Bencilo.
- CCD : Cromatografía en capa delgada.
- CPCD : Cromatografía preparativa en capa delgada.
- DMSO : Dimetilsulfóxido.
- EM : Espectrometría de masa.
- ENO : Efecto nuclear Overhauser.
- Ft : Ftalimido.
- IR : Infrarrojo .
- NBS : N-bromosuccinimida.
- NCS : N-clorosuccinimida.
- NXS : N-halosuccinimida.
- p.atm. : Presión atmosférica.
- P.F. : Punto de fusión.
- pNO<sub>2</sub>Bn : Paranitrobencilo .
- POM : Pivaloiloximetilo.
- pTsOH : Acido paratoluensulfónico.
- Ref.: Referencia bibliográfica.
- RMN : Resonancia magnética nuclear.
- Rto : Rendimiento.
- rev. : Revelados.
- sv : Solvente.
- temp.amb. : temperatura ambiente .
- TMS : Tetrametilsilano.

tr. : Transformación.

UV : Ultravioleta.

∅ : fenilo.



\* Su configuración es R en todas las fórmulas de la presente tesis .

## FE DE ERRATAS .

Luego de impreso el presente trabajo , se detectaron los siguientes errores :

- a) La numeración de las páginas salta de 60 a 62 , es decir que no existe una página 61 .
- b) Para salvar la continuidad de la numeración de las páginas se introdujeron las denominaciones : 71 a y 71 b ; 133 a y 133 b ; 137 a , 137 b , 137 c y 137 d .
- c) Involuntariamente se repitieron las referencias 7 y 13 , y 59 y 77 .

Revisión

Bibliográfica

# 1. Introducción

Los compuestos  $\beta$ -lactámicos, como su nombre lo indica, contienen en su estructura una lactama de cuatro miembros. Entre dichos compuestos se hallan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y los recientemente descubiertos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas.

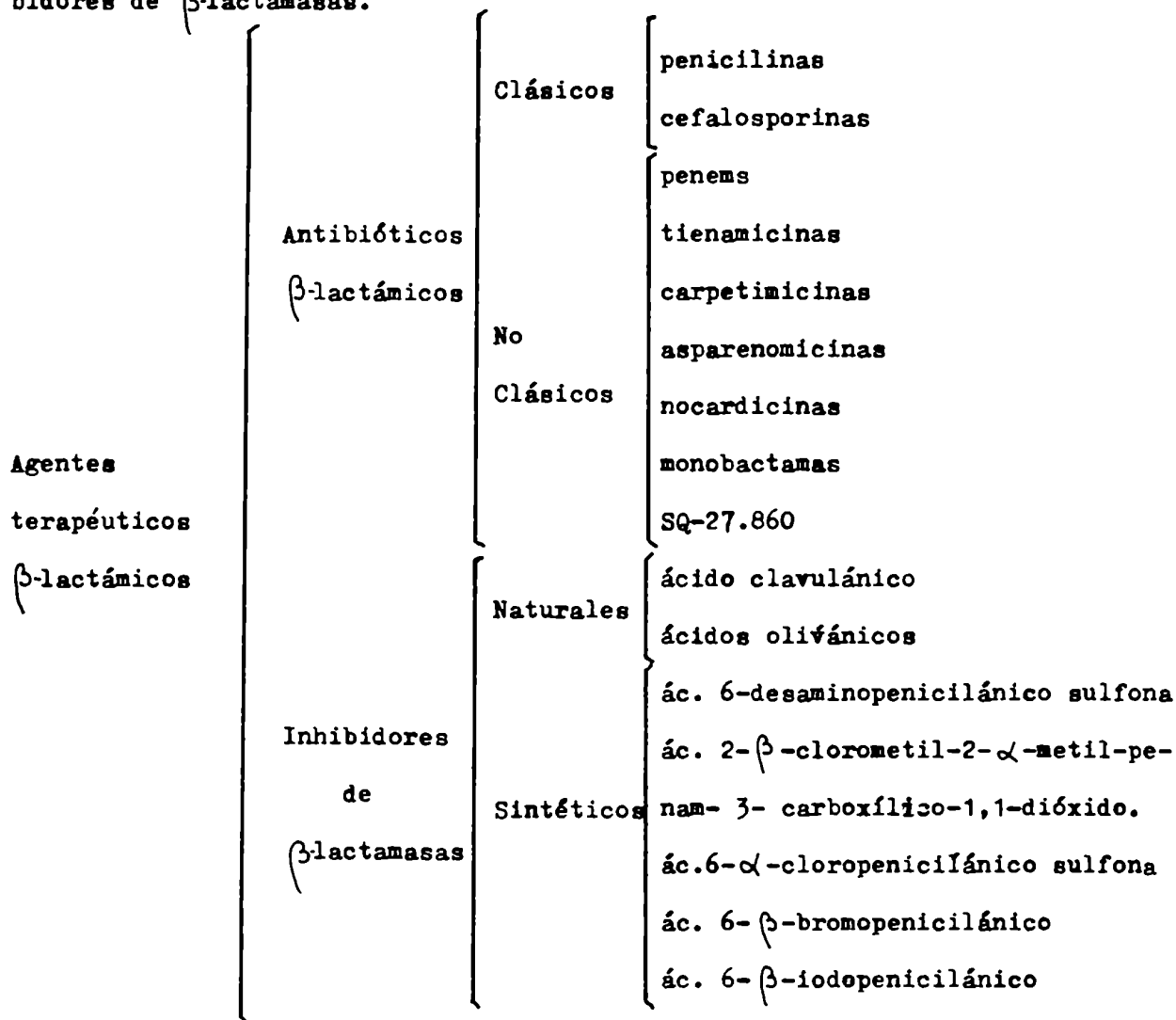
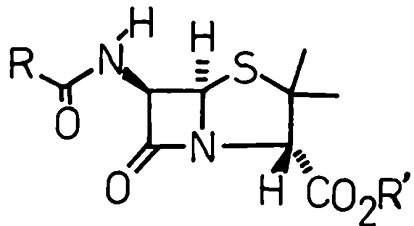




Figura 1 Antibióticos  $\beta$ -lactámicos clásicos

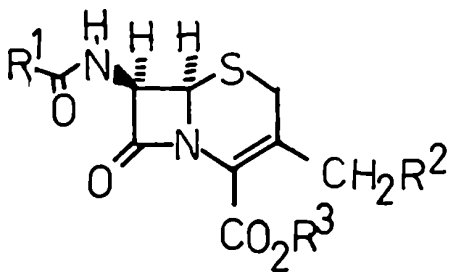
Penicilinas



R = Se conocen penicilinas con grupos muy diversos.

R' = H, Na, K,  $\text{OCH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)_3$ , etc.

Cefalosporinas



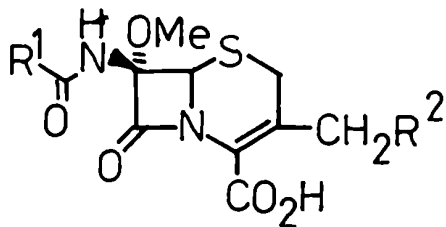
R<sup>1</sup> = Gran variedad de sustituyentes.

R<sup>2</sup> = OAc, H,  $-\text{S}-\begin{matrix} \text{N} & \text{N} \\ \diagdown & / \\ & \text{N} \\ / & \diagdown \\ \text{H} & \text{N} \end{matrix}$

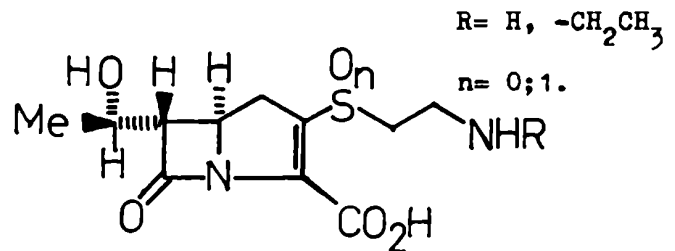
R<sup>3</sup> = H, Na, K, ....

Figura 2 Antibióticos  $\beta$ -lactámicos no clásicos.

Cefamicinas



Tienamicinas



R = H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$

n = 0; 1.

Asparenomicinas

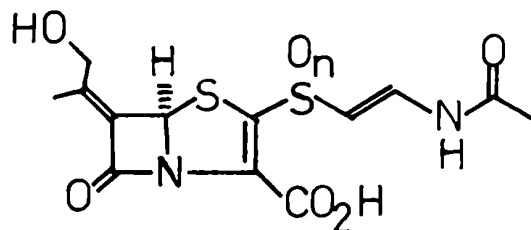
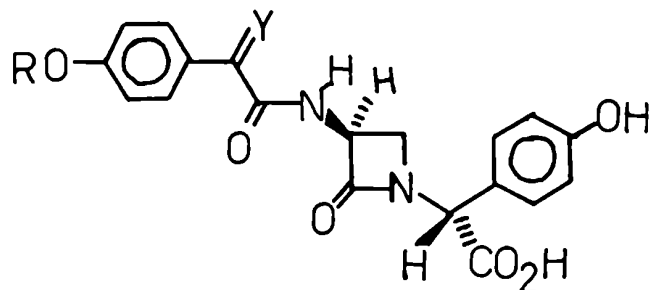
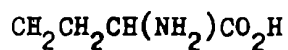


Figura 2 ( Continuación )

**Nocardicinas**



R= H

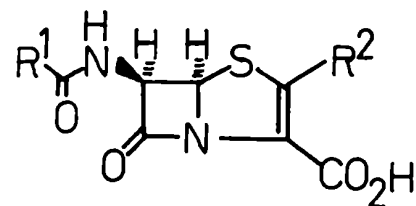


Y= N-OH

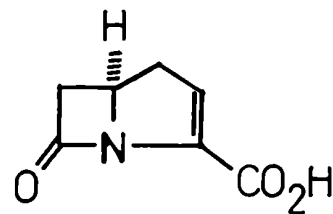


O

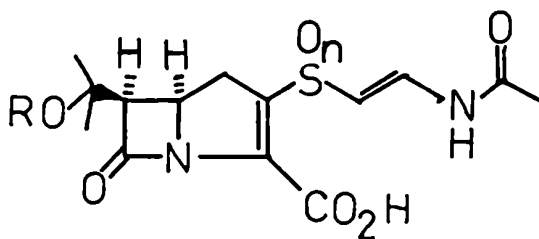
**Penems**



SQ 27860



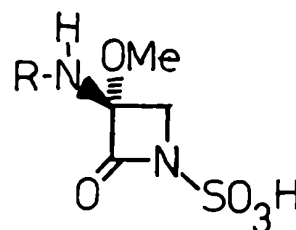
**Carpetimicinas**



R= -H, -SO<sub>3</sub>H

n= 0,1.

**Monobactamas**

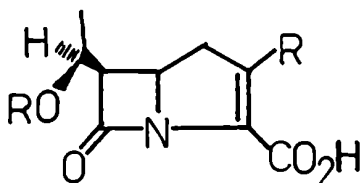


R= D-Glu-D-Ala -

D-Glu-L-Ala -

CH<sub>3</sub>CO -

Figura 3 Inhibidores de  $\beta$ -Lactamasas.



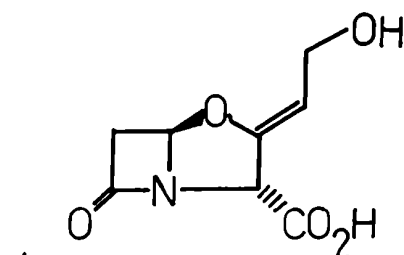
ácidos olivánicos

$R' = -SO_3H$

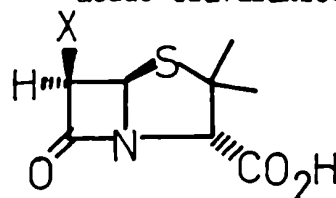
$R = -SO-CH=CH-NHCOCH_3$      1

$-S-CH=CH-NHCOCH_3$      2

$-S-CH_2-NHCOCH_3$      3

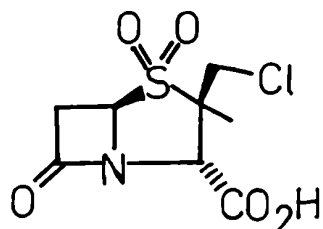


4 ácido clavulánico

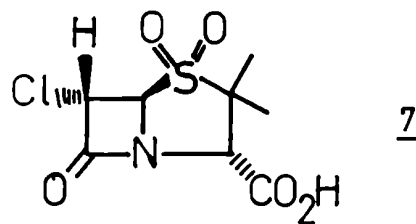


5 ác. 6- $\beta$ -bromopenicilánico (X=Br)

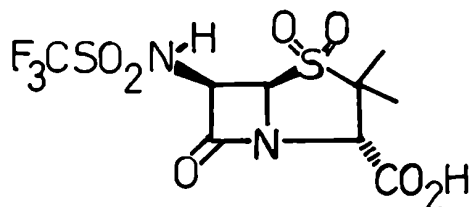
6 ác. 6- $\beta$ -Iodopenicilánico (X=I).



8  
ác. 2- $\beta$ -clorometil-2- $\alpha$ -metil penam-  
-3-carboxílico-1,1-dióxido.



7  
ác. 6- $\alpha$ -cloropenicilánico  
sulfona



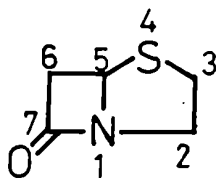
9  
ác. 6- $\beta$ -trifluorometanosulfona-  
midopenicilánico-1,1-dióxido.

Dado que existen libros y revisiones muy completos sobre propiedades químicas, físicas, actividad biológica, etc., de los antibióticos  $\beta$ lactámicos (1,2,3,5) y de los inhibidores de  $\beta$ lactamasas (4,5,6), se resumirán a continuación solo aquellos temas más relacionados con el presente trabajo de tesis.

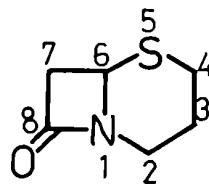
## 2. Nomenclatura

El Chemical Abstracts designa a las penicilinas y cefalosporinas como 7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]heptanos y 8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-2-enos sustituidos , respectivamente. (Ver la figura 4 )

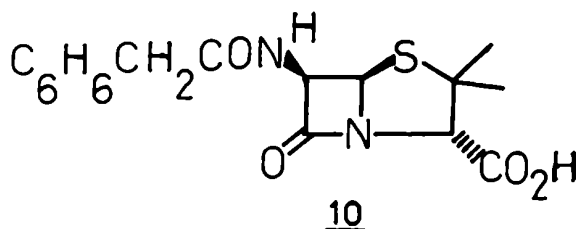
Figura 4



7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo  
[3.2.0.]heptano



8-oxo-5-tia-1-aza-biciclo[4.2.0]oct-  
-2-eno

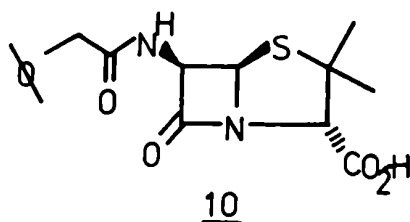
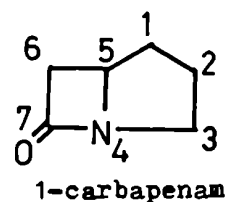
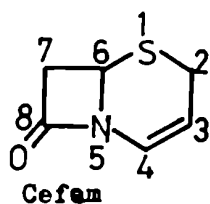
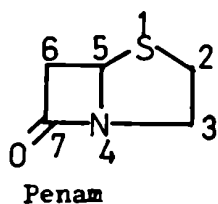


ácido 6-(2-fenilacetamido)-3,3-  
- dimetil-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo 3.2.0 heptano-2-carboxílico .

Como se puede ver , la denominación que da el Chemical Abstracts para la penicilina 10 (Fig.4) no es práctica para su uso cotidiano

Una de las formas de nomenclatura simplificadas utilizada frecuentemente, denomina penam al sistema bicíclico sin sustituir de las penicilinas, cefem al de las cefalosporinas , y carbapenam al de las tienamicinas, asprenomicinas y carpetimicinas .Como se ve en la figura 5 para el ejemplo de la penicilina 10 , esta nomenclatura simplifica notablemente la denominación de la misma.

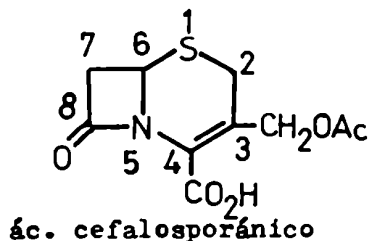
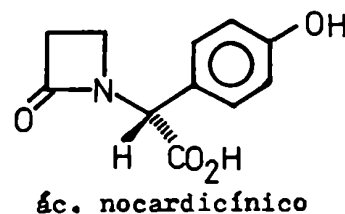
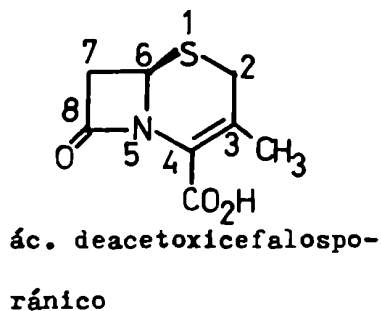
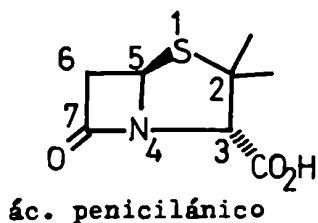
Figura 5



ácido 6-fenilacetamido-2,2-dimetil-penam-3-carboxílico

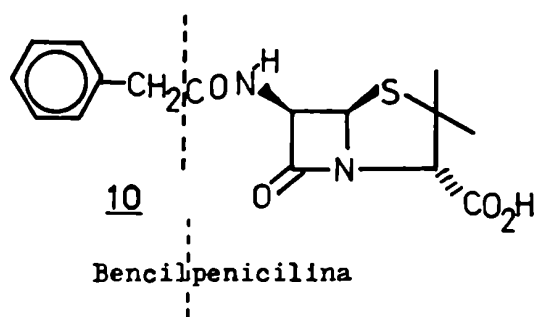
Otra forma simplificada de nomenclatura toma como estructuras básicas los ácidos penicilánico, cefalosporánico, 3-deacetoxicefalosporánico y nocardicínico, Por lo tanto a la penicilina 10 se la denominará ácido 6-fenilacetamido penicilánico (Ver figura 6 ). Sin embargo , este sistema resulta inadecuado para las cefamicinas y cefalosporinas en las que el grupo 3-acetoximetilo ha sido reemplazado por otros sustituyentes.

Figura 6



Para designar penicilinas todavía se utiliza un sistema que se basa en que la mayoría de las variaciones estructurales de las mismas se hallan en el resto acilo de la posición 6 , permaneciendo el resto de la molécula inalterado. En este sistema el carbonilo del grupo acilo está incluido en el término "penicilina".(figura 7). Por ejemplo la penicilina 10 es denominada , en este sistema, bencilpenicilina.

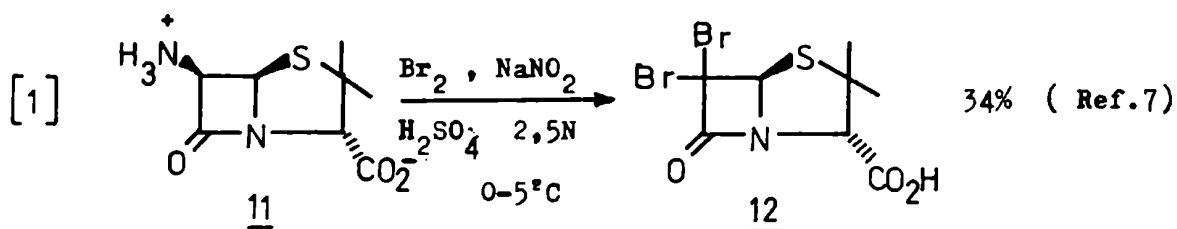
Figura 7



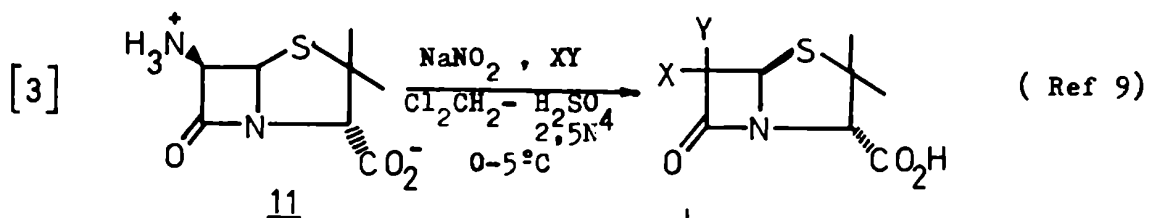
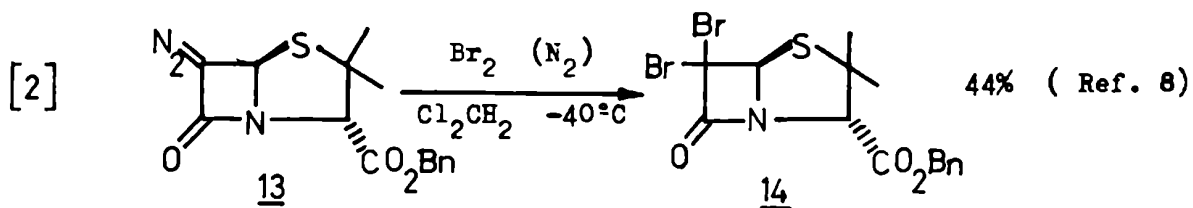
Además de estos sistemas de nomenclatura , existen nombres vulgares (por ejemplo , a la penicilina 10 se la conoce también como penicilina G.) y por otro lado cada empresa farmacéutica designa a su antibiótico , o producto comercial que lo contiene, con un nombre registrado. Por ejemplo , la bencilpenicilina es distribuida bajo el nombre de Cristapen por los laboratorios Glaxo, Benzetacil 6-3-3 (Wyeth), Penambis ( Squibb), Neo combicilina (Lepetit), etcétera.

### 3. Síntesis de 6,6 dihalopenicilanatos

La primera síntesis de este tipo de compuestos fué la del ácido 6,6-di-bromopenicilánico 12, realizada por J.P. Clayton<sup>(7)</sup> en 1969.



Posteriormente surgieron síntesis con rendimientos mayores, siendo notable la desarrollada por Volkmann<sup>(9)</sup>.



	X	Y	
<u>12</u>	Br	Br	80 %
<u>15</u>	Cl	I	53 %
<u>16</u>	Br	I	72 %

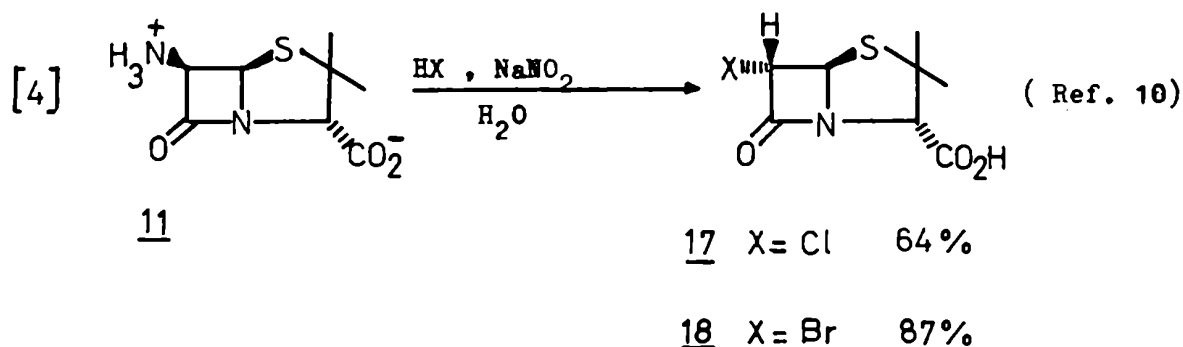
Los 6,6-dihalopenicilanatos también fueron obtenidos como productos secundarios en la síntesis de 6-halopenicilanatos. (Ver página 10).



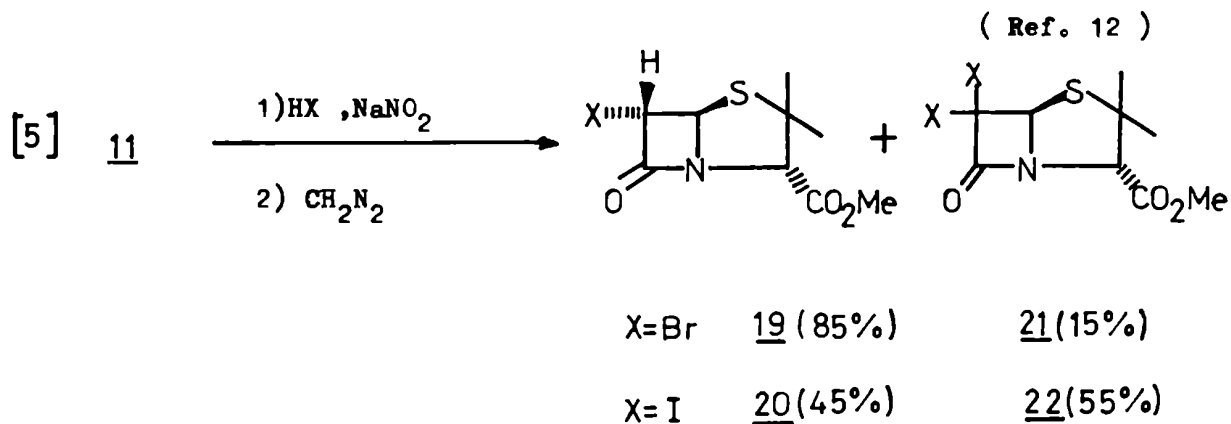
## 4. Síntesis de 6-halopenicilanatos

### 4.1 Halogenaciones

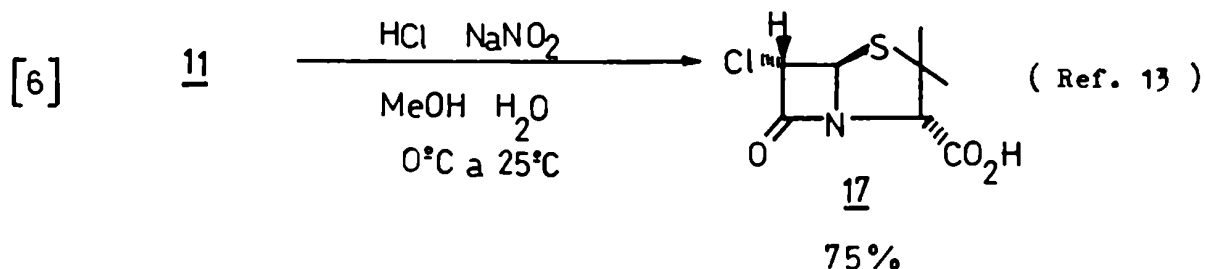
Testa y col.<sup>(10)</sup> sintetizaron los ácidos 6- $\alpha$ -cloro y 6- $\alpha$ -bromo penicilánicos, determinando su estructura por espectroscopía infrarroja y análisis elemental. (Por lo que, obviamente, no asignaron la configuración del carbono 6, la cual fué determinada más tarde por otros autores por espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H<sup>(11)</sup>).



Posteriormente J.P. Clayton<sup>(12)</sup> sintetizó el 6- $\alpha$ -bromo y 6- $\alpha$ -iodopenicilanatos de metilo (19 y 20 respectivamente) siguiendo la técnica de Testa y esterificándolos luego con diazometano para facilitar su purificación. De este modo aisló los productos secundarios 21 y 22.

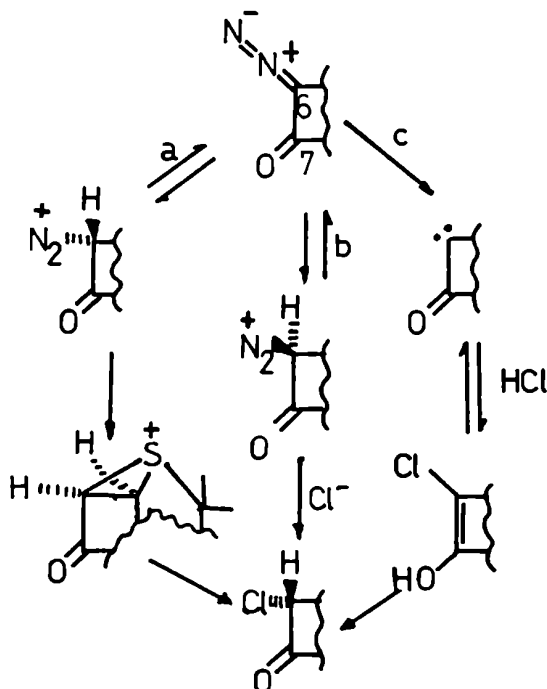


Stoodley y McMillan realizan una síntesis en condiciones similares :

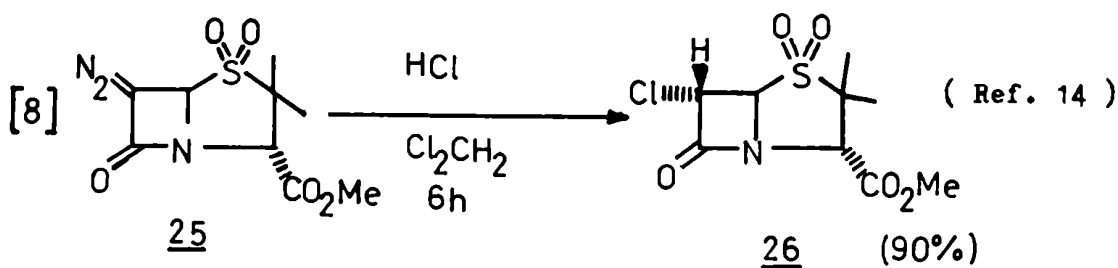
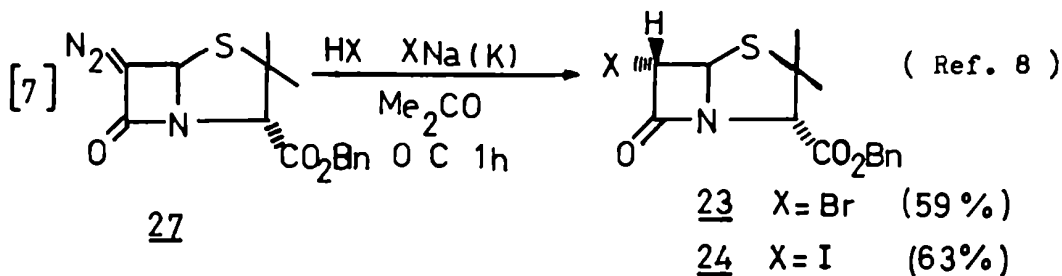


y luego la repiten utilizando DCl, MeOD y D<sub>2</sub>O , y obtienen el ácido 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -deuteropenicilánico ; por lo cual llegan a la conclusión de que la reacción transcurre a través del ác. 6-diazopenicilánico . Este intermedio luego reaccionaría con el HCl según uno de los tres mecanismos siguientes, indistinguibles para los autores:

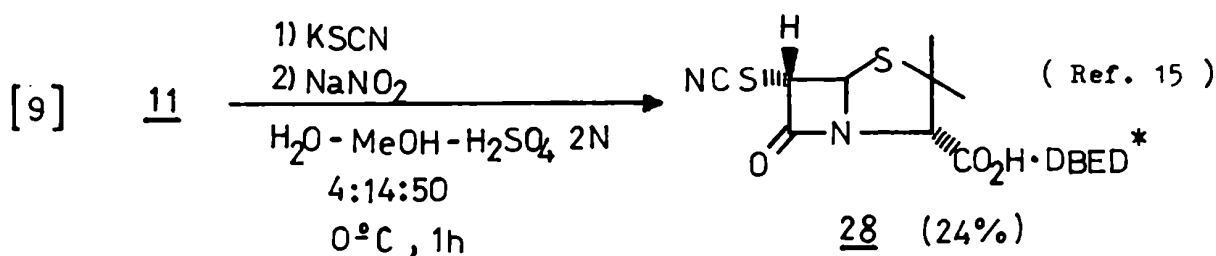
Figura 8



Otras síntesis posteriores consisten en la halogenación del 6-diazopenicilanato considerado un intermediario en las reacciones anteriores.



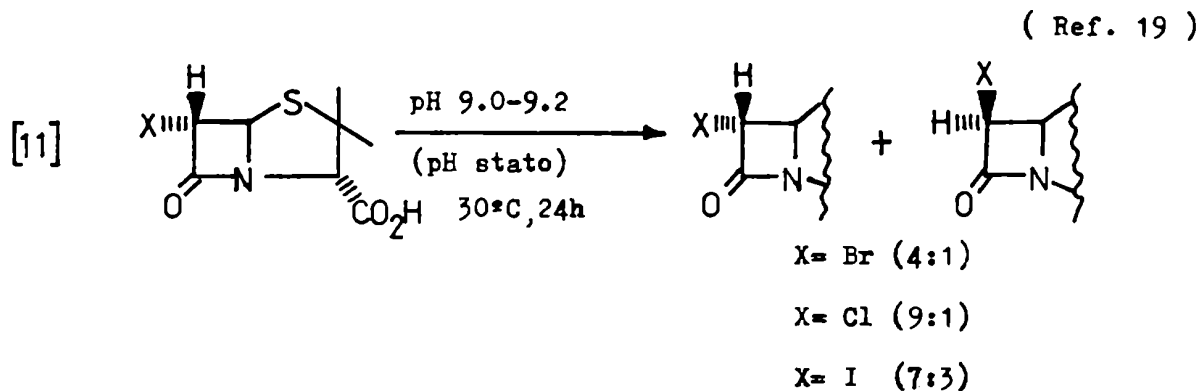
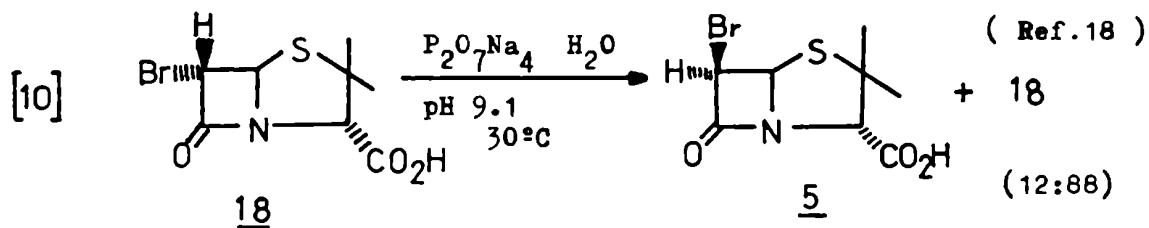
También se han introducido pseudohalógenos en la posición 6- $\alpha$  mediante la técnica de Testa y col.:



Como se ha visto hasta ahora, los métodos directos de halogenación conducen exclusivamente a los 6- $\alpha$ -halopenicilanatos, por lo que los primeros métodos desarrollados para la obtención de 6- $\beta$ -halopenicilanatos se basa-

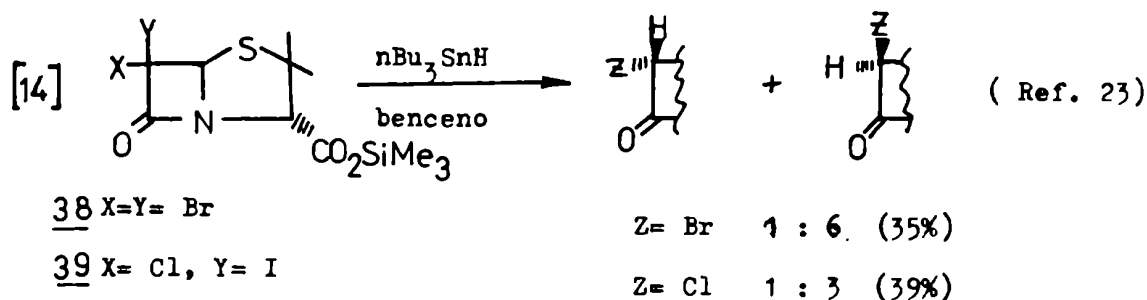
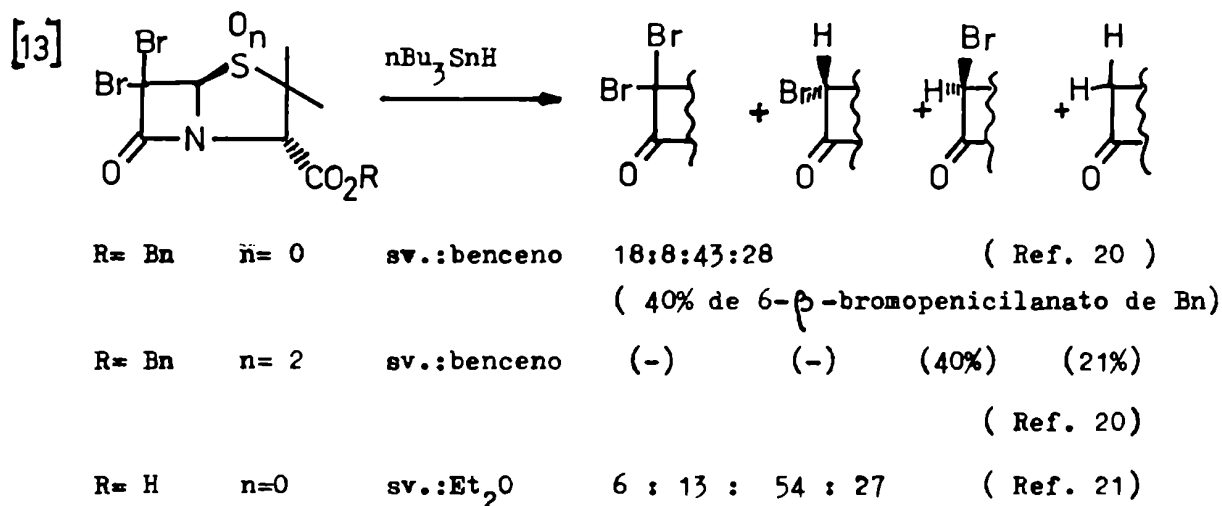
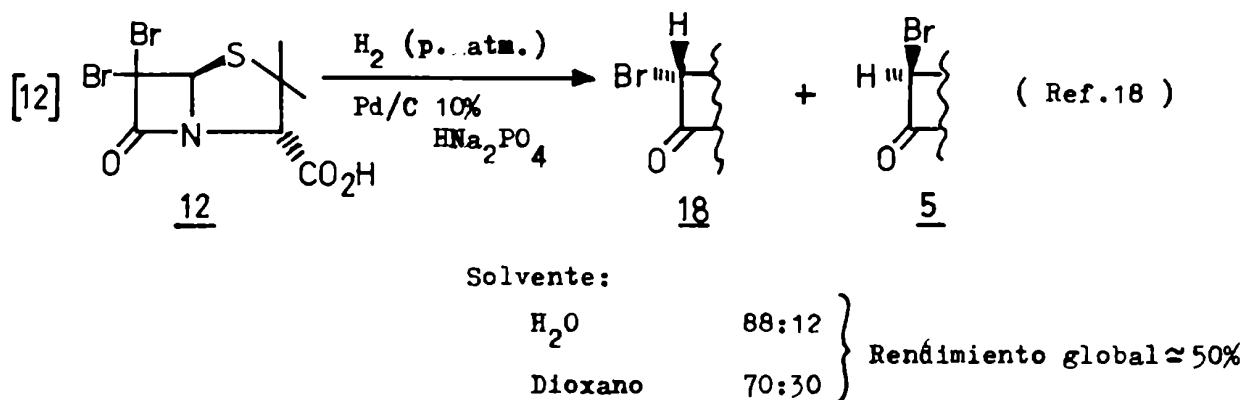
\* DBED = N,N' - Dibencil etiléndiamina.

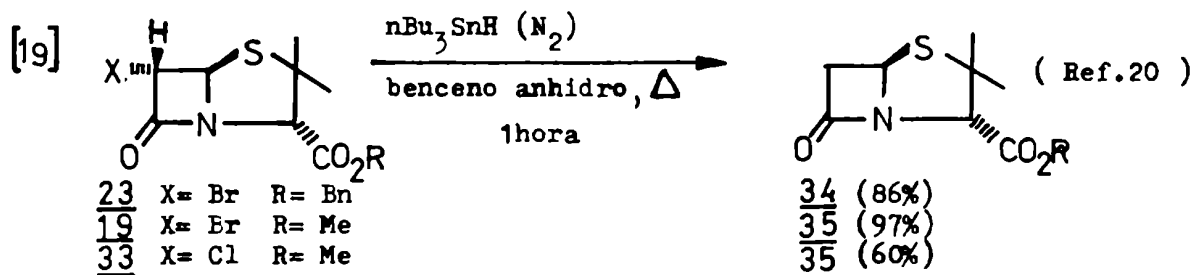
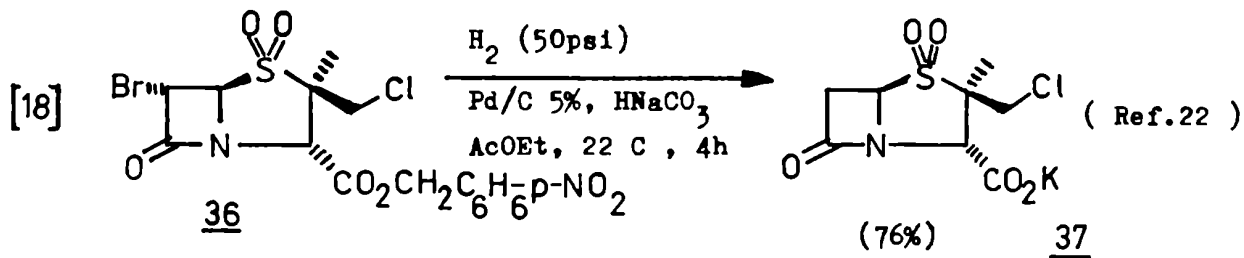
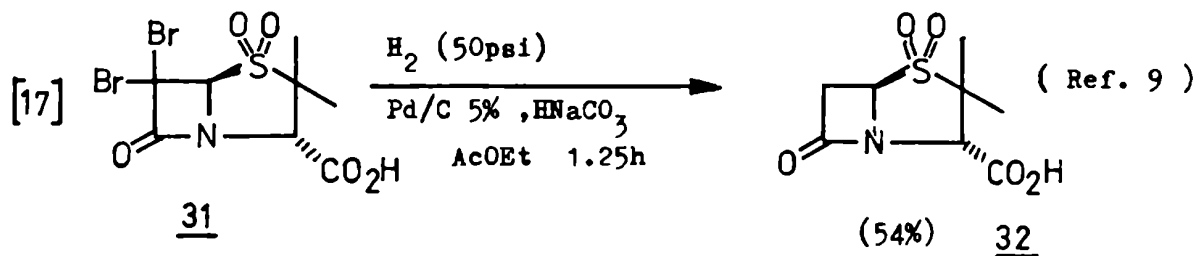
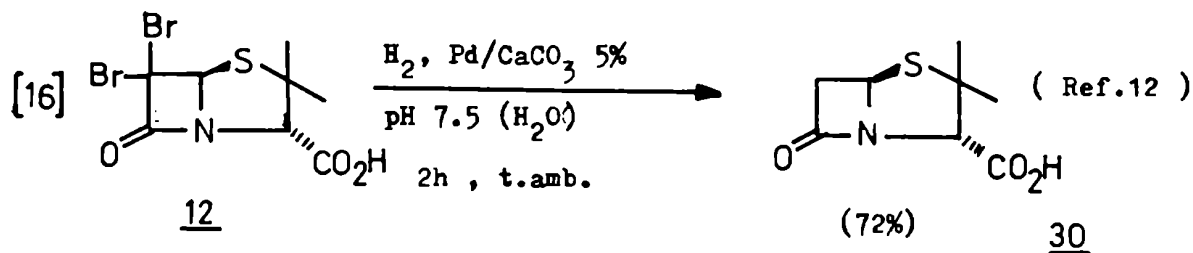
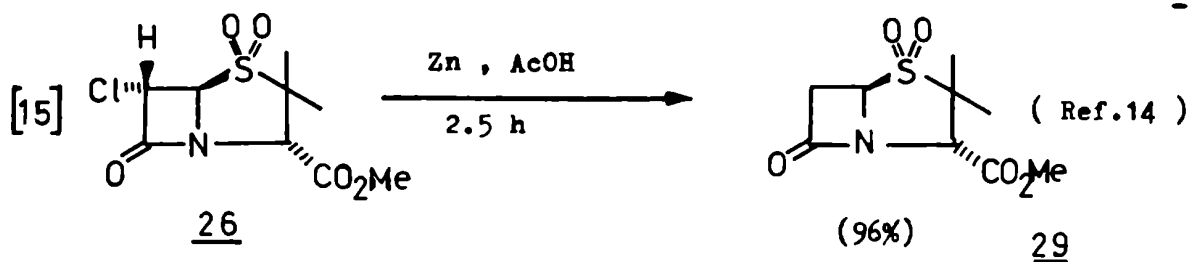
ron en la epimerización de los correspondientes 6- $\alpha$ -halopenicilanatos .  
 Nayler y Clayton<sup>(16)</sup> realizaron la epimerización de 6- $\alpha$ -cloro y 6- $\alpha$ -bromo-  
 penicilanatos utilizando NaOD / D<sub>2</sub>O (pD 10 a 11) , por primera vez , en  
 el año 1969. Después del descubrimiento del poder inhibidor de  $\beta$ -lactama-  
 sas del ácido 6- $\beta$ -bromopenicilánico por Loosemore y Pratt<sup>(17)</sup> en el año  
 1978, se realizaron nuevos intentos de mejorar los rendimientos de la epi-  
 merización. ( Reacciones 10 y 11)



## 4.2 Dehalogenaciones

Otra vía de obtención de 6-halopenicilanatos es por dehalogenación de los 6,6- dihalopenicilanatos correspondientes. Se han realizado dehalogenaciones con hidruro de tributilestaño y con hidrógeno y paladio adsorbido sobre carbón en medio alcalino. Como se verá a continuación, estos dos métodos poseen estereoselectividades opuestas.

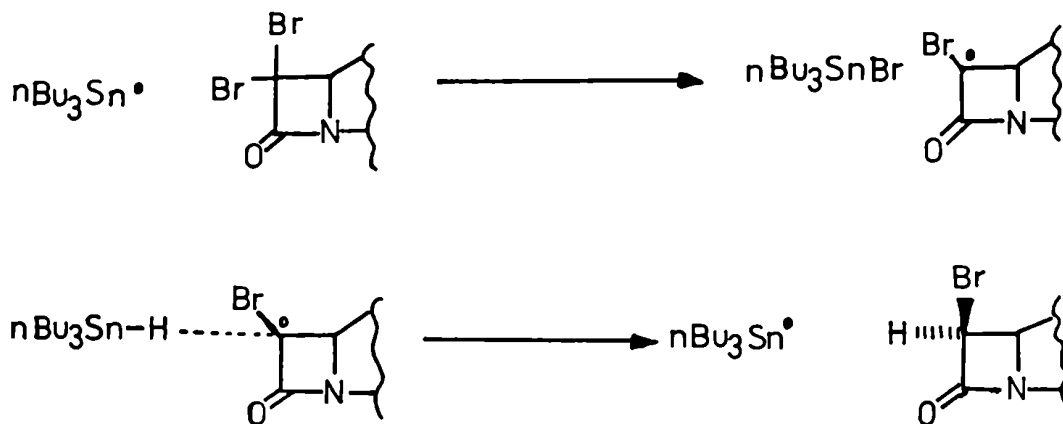




El mecanismo propuesto <sup>(20)</sup> para explicar la estereoselectividad de las dehalogenaciones con  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ , se basa en el conocido hecho de que tales reacciones transcurren por radicales libres. <sup>(24)</sup>

Como se puede ver en la figura 9, la configuración del C6 en el producto está determinada por la introducción del átomo de H por la cara menos impedida estéricamente, y no por la abstracción del átomo de bromo más expuesto al ataque del radical  $n\text{Bu}_3\text{Sn}^\bullet$

Figura 9

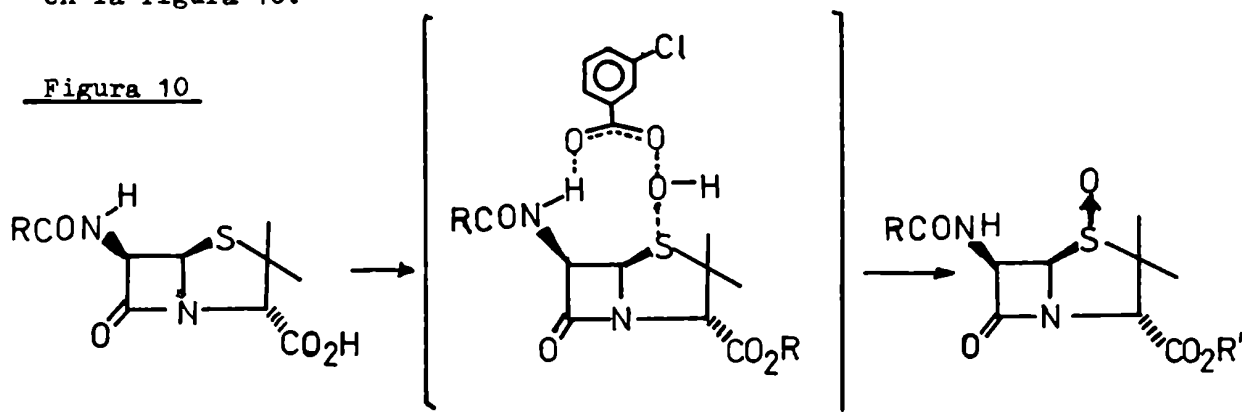


En cuanto a las dehalogenaciones catalíticas de 6,6-dihalopenicilanos no ha sido explicada aún su estereoselectividad.

## 5 Oxidaciones de la posición 1

Las oxidaciones a sulfóxidos han sido llevadas a cabo con AMCPB,  $\text{NaIO}_4$ , ozono y dicloruro de iodobenceno, siendo las más estereoselectivas y de mejores rendimientos las primeras. (Ver tabla 1)

Las oxidaciones de 6- $\beta$ -acilaminopenicilinas con AMCPB conducen a los correspondientes S sulfóxidos como producto mayoritario. Esta estereoselectividad se explica por el control de la aproximación del reactivo ejercido por el protón amídico de la cadena lateral de la posición 6, mediante la formación de un puente de hidrógeno intermolecular con el perácido, según se ve en la figura 10.

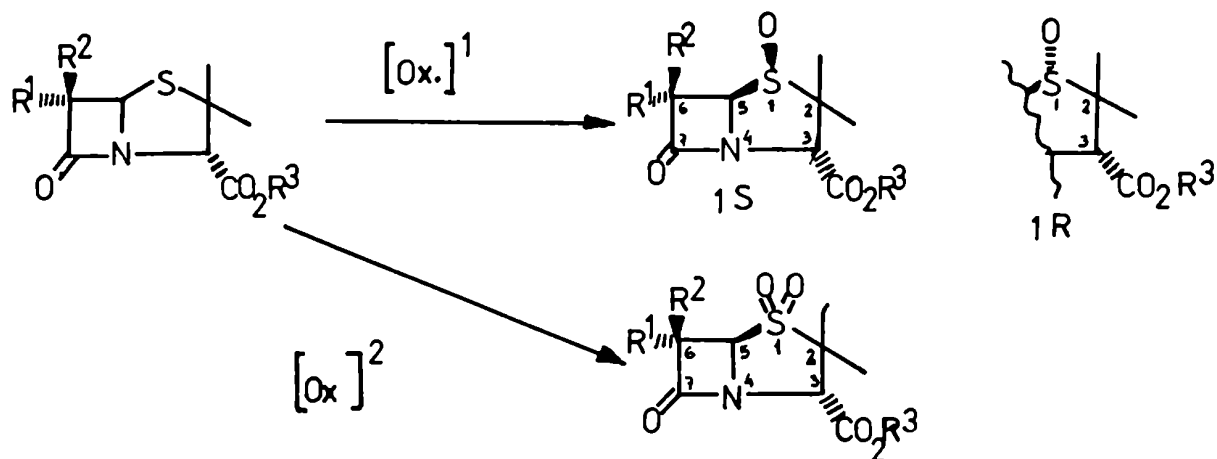


Este mecanismo de control de la aproximación del reactivo no se da en las oxidaciones con  $\text{NaIO}_4$ , ozono, o dicloruro de iodobenceno, por lo que se obtienen mezclas de ambos epímeros en el átomo de azufre.

En el caso de los sulfóxidos de 6- $\beta$ -acilaminopenicilانات el isómero más estable termodinámicamente es también el S-sulfóxido ya que por calentamiento en benceno o tolueno a reflujo del epímero 1R, este se transforma completamente al  $\beta$ -sulfóxido. Esto se debe a la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular (Ver la figura , pág. ) (25,26)



Tabla 1 Oxidaciones de la posición 1



Oxidaciones a sulfóxidos

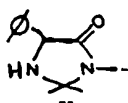
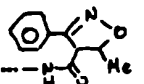
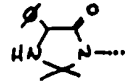
<u>Oxidante(Ox<sup>1</sup>)</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>Rto</u>	<u>(R : S)</u>	<u>Referencia</u>
AMCPB	-SCN	H	HDBED	85	100 : 0	15
	-H	∅OCH <sub>2</sub> CONH-	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	94	—	27
	-H	∅∅CH <sub>2</sub> CONH-	"	85	—	27
	-H	∅OCH <sub>2</sub> CONH-	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	73	—	27
	-Br	Br-	H	90	91 : 9	28
	-H		H	100	70 : 30	29
	-OH	H	Bn	87	0 : 100	30
	-H	-OH	Bn	72	0 ; 100	30
	∅OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	H	Bn	74	0 : 100	30
	H	∅OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub>	Bn	33	2 : 1	30
	C=CHCOMe (Z)		p-NO <sub>2</sub> Bn	34	2 : 3	31
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COMe	p-NO <sub>2</sub> Bn	80	1 : 2	31
	CCHCOMe (E)		p-NO <sub>2</sub> Bn	85	0 : 100	31
	Cl	H	Me	¿?	12 : 88	28
	Br	H	Me	¿?	8 : 92	28
	H	H	Me	¿?	11 : 79	28

Tabla 1 (Continuación)

Oxidante (Ox <sup>1</sup> )	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rto	(R : S)	Referencia
AMCPB		$\begin{array}{c} =N=N \\ + \quad - \end{array}$	POM	47	1 : 1	31
NaIO <sub>4</sub>	H	$\phi\text{CH}_2\text{OCONH-}$	Me	80	0 : 100	14
	H	$\phi\text{CH}_2\text{CONH-}$	Bn	27	¿?	32
	H	$\phi\text{OCH}_2\text{CONH-}$	Bn	57	¿?	32
	H	H <sub>2</sub> N-	H	8	¿?	33
	H	$\phi_3\text{CNH-}$	K	88	¿?	33
	H	Ft	H	35	¿?	33
	H	$\phi\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CONH-}$	H	25	¿?	33
	H	$\phi\text{CHCONH-}$ HN COOCH <sub>2</sub> $\phi$	H K	52 46	¿?	33
	H		H	336	¿?	33
	H	$\phi\text{OCH}_2\text{CONH-}$	K	84	0 : 100	34
Ozono		$\phi\text{OCH}_2\text{CO}_2$	H Bn	100	1 : 1	30
	H		H	¿?	100 : 0	29
CH <sub>3</sub> CO <sub>3</sub> H	Br	H	H	57	¿?	22
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / AcOH	H	$\phi\text{OCH}_2\text{CONH-}$	Bn	95	0 : 100	35
		"	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	90	0 : 100	35
		"	CH $\phi$ <sub>2</sub>	91	0 : 100	35
	H	$\phi\text{CH}_2\text{CONH-}$	Me	¿?	1 : 1	25

## Oxidaciones a sulfonas

Oxidante (Ox <sup>2</sup> )	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Rto	Referencia
AMCPB	H	CH <sub>3</sub> CONH-	Me	¿?	25
	Br	Br	Me	33	28
	Br	Br	Bn	86	20
	NCS-	H	Me	¿?	15

Tabla 1 (Continuación)

<u>Oxidante (Ox<sup>2</sup>)</u>	<u>R<sup>1</sup></u>	<u>R<sup>2</sup></u>	<u>R<sup>3</sup></u>	<u>Rto</u>	<u>Referencia</u>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / HCO <sub>2</sub> H	H	∅OCH <sub>2</sub> CONH-	Bn	90	35
	H	∅OCH <sub>2</sub> CONH-	CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	78	35
MnO <sub>4</sub> K	H	∅CH <sub>2</sub> CONH-	Me	75	36
	H	∅CH <sub>2</sub> CONH-	Bn	42	32
	H	∅OCH <sub>2</sub> CONH B	Bn	65	32
	H	F <sub>3</sub> CSO <sub>2</sub> NH-	Bn	¿?	37
	Br	Br	H	90	9
	H	∅CH <sub>2</sub> OCONH-	Me	87	14
	Br	H	p-NO <sub>2</sub> Bn	87	22

Por lo tanto otra explicación de la estereoselectividad de las oxidaciones con AMCPB es que transcurren en condiciones de equilibración de los isómeros y , en consecuencia, la estereoquímica del producto esté determinada por factores termodinámicos. (38)

Las oxidaciones a sulfona (ver tabla 1 ) en su gran mayoría se han realizado utilizando MnO<sub>4</sub>K en medio ácido; también se ha empleado un exceso de ácido m-cloro perbenzoico, pero requieren más tiempo y tienen menores rendimientos.

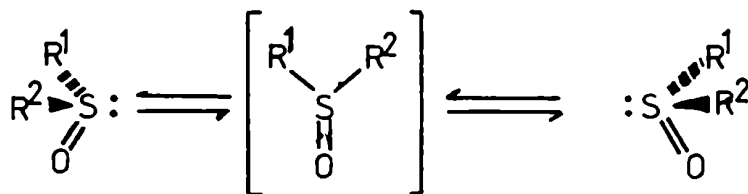
En el caso del 6,6-dibromopenicilanoato de metilo(21) la oxidación con AMCPB conduce a una mezcla de α y β sulfóxidos en la que predomina el isómero α (91:9). Esta mezcla , al ser equilibrada en benceno a reflujo , cambia su composición a 75:25 pero sigue siendo el α sulfóxido el epímero mayoritario. (28) Esto demuestra que el isómero α es , en este caso , el favorecido tanto termodinámica como cinéticamente, lo cual es de esperar ya que aquí no intervienen ni el control de aproximación del reactivo, ni el puente intramolecular de hidrógeno.

En general , cuando no hay sustituyentes en la posición  $\beta$ , o cuando el sustituyente en dicha posición puede formar puentes de hidrógeno , según se vió más arriba, el  $\beta$  sulfóxido es el isómero predominante en el producto de la oxidación con AMCPB; mientras que si en la posición mencionada hay un bromo o un grupo ftalimido, el impedimento estérico que este causa es suficiente para que se forme casi exclusivamente el epímero  $\alpha$  .(28)

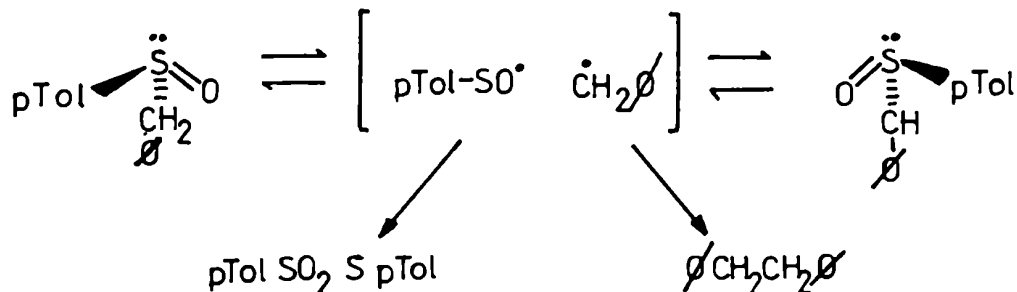
## 5.2 Epimerización de sulfóxidos

Las estereomutaciones de los sulfóxidos por la aplicación de luz , calor o reactivos químicos , ha sido ampliamente estudiado.(39) En el caso de las racemizaciones térmicas se han identificado tres mecanismos diferentes:

a) Inversión piramidal : Ejemplos de este mecanismo lo dan los arilmetil y diaril sulfóxidos, los cuales se isomerizan a temperaturas próximas a los 200°C, disueltos en p-xileno, con una vida media de aproximadamente 6h. Estas racemizaciones transcurren a través de un estado de transición plano:



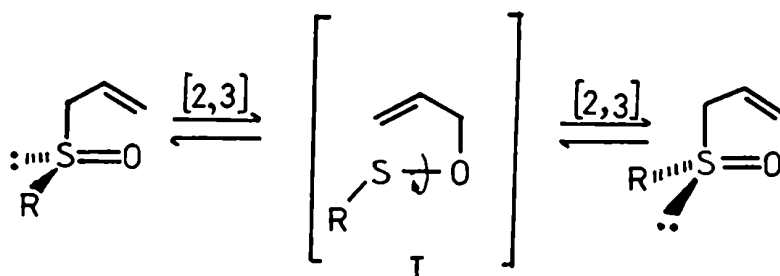
b) Por ruptura homolítica del enlace C-S :Se da en bencil sulfóxidos los cuales se isomerizan a 130-150°C en p-xileno. Si poseen quiralidad en el carbono bencílico unido al azufre y en este último átomo, sufren racemización simultánea en ambos centros quirales.



c) Através de dos reordenamientos sigmatrópicos [2,3] consecutivos

Los alilsulfóxidos se racemizan a bajas temperaturas ( 50 a 70°C) a través del mecanismo mostrado en la figura 11 . Este mecanismo fué confirmado atrapando al intermediario I con fosfito de trietilo, y por la síntesis de sulfóxidos alílicos mediante la reacción de los alcóxidos de alcoholes alílicos con haluros de sulfenilo.

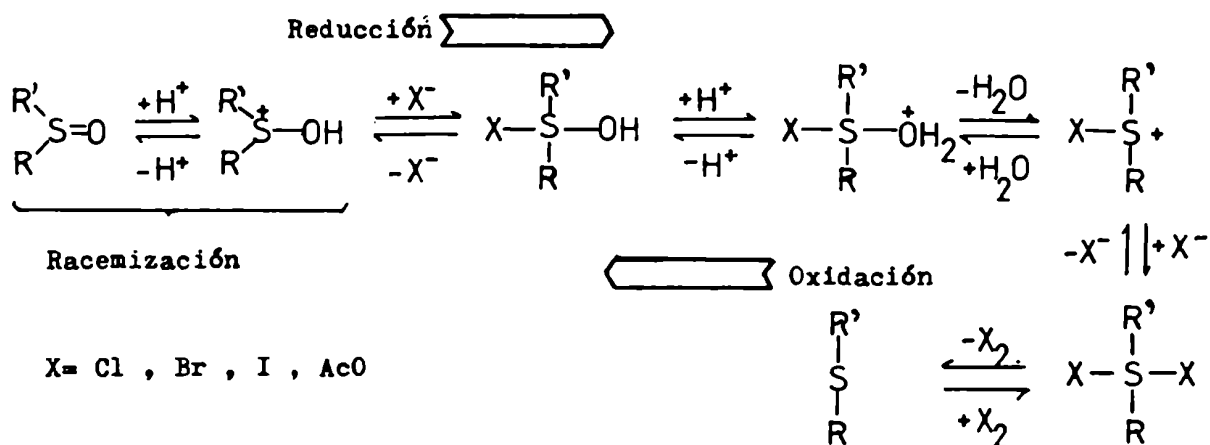
Figura 11



Las racemizaciones fotoquímicas de diaril sulfóxidos transcurren en una hora , por irradiación en éter etílico con una lámpara de mercurio de alta presión con filtro Pyrex. También pueden emplearse sensibilizadores tales como el naftaleno utilizando benceno como solvente , y son detenidas por el piperileno por lo que implica la existencia de un estado triplete en la isomerización con una energía intermedia entre la del naftaleno y la del piperileno. (255 y 221 kJ mol<sup>-1</sup> respectivamente.)

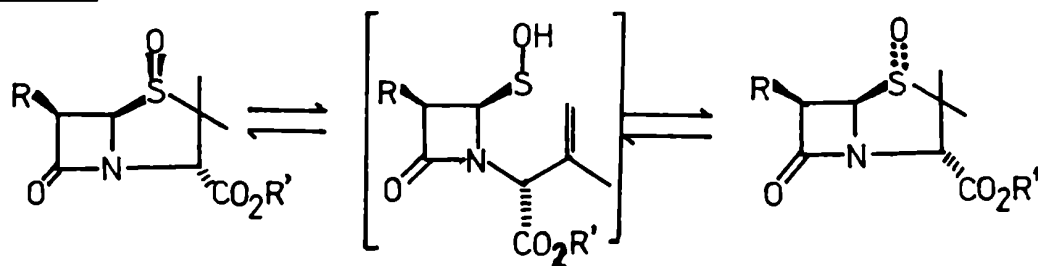
Entre los reactivos empleados para producir estereomutaciones en los sulfóxidos se hallan los ácidos HCl, HI , HF ,H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H. También se emplearon el anhídrido acético , el tetróxido de nitrógeno y el terbutóxido de potasio. El mejor estudiado de estos reactivos es el HCl el cual produce , además de la racemización , reducción al sulfuro .(En algunos casos el sulfuro es el producto mayoritario ). Tanto la reducción al sulfuro como la racemización se explican por la serie de equilibrios presentada en la figura 12. Este mecanismo es consistente también con la oxidación de sulfuros a sulfóxidos con Br<sub>2</sub> y HNaCO<sub>3</sub> en fase heterogénea de Mikolajczyk (40) .

Figura 12



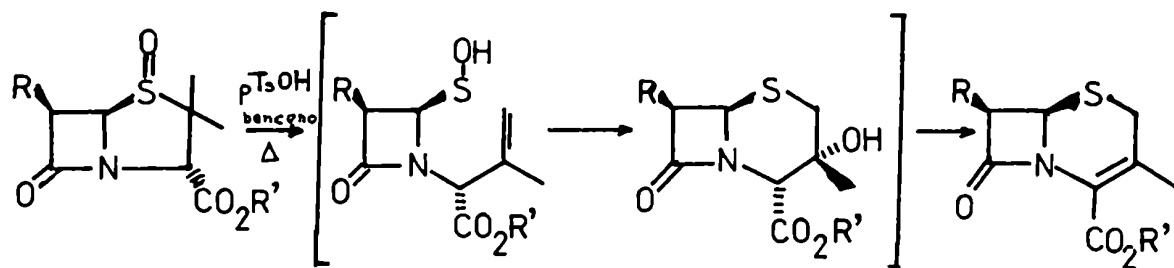
En el caso de los sulfóxidos de las penicilinas se ha demostrado que la racemización térmica transcurre a través de un reordenamiento sigmatrópico [1,4], atrapando al ácido sulfénico intermediario (ver fig.13), ya sea enfriando bruscamente la mezcla en equilibrio y detectando la presencia de un 20% del mismo mediante espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H (41), o bien haciéndolo reaccionar con distintos reactivos (PCl<sub>5</sub>, Cl<sub>2</sub>SO, Cl<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, etc.) (42,43,27,1)

Figura 13



El empleo de reactivos químicos como el ácido p-toluensulfónico conducen a un reordenamiento de Pummerer en lugar de la racemización, obteniéndose una cefalosporina (44,45,46). (Ver fig.14)

Figura 14



La epimerización por vía fotoquímica permitió a Archer y DeMarco<sup>(26)</sup> obtener por primera vez los R-sulfóxidos de las metil y fenoximetil penicilinas, ya que los anteriores intentos de obtenerlos por otros métodos fueron infructuosos.

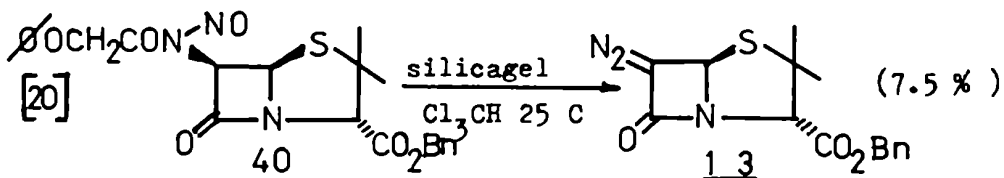
## 6 Síntesis de diazopenicilانات

Los dos métodos principales de obtención de 6-diazopenicilانات son:

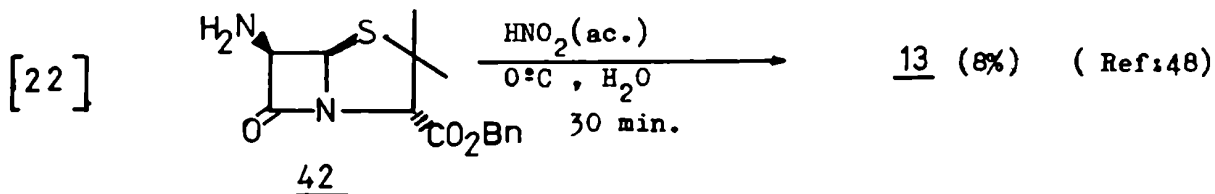
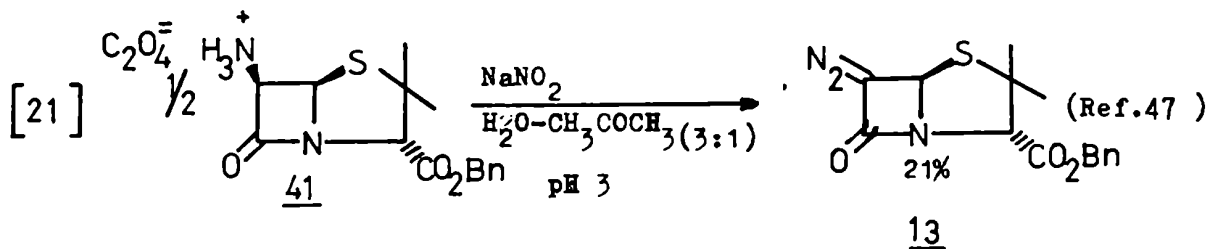
a) Descomposición de N-nitrosamidas.

b) Reacción de 6-aminopenicilانات con ácido nitroso.

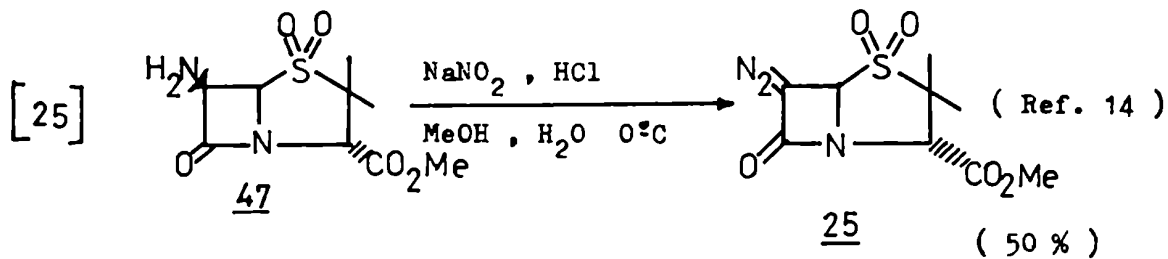
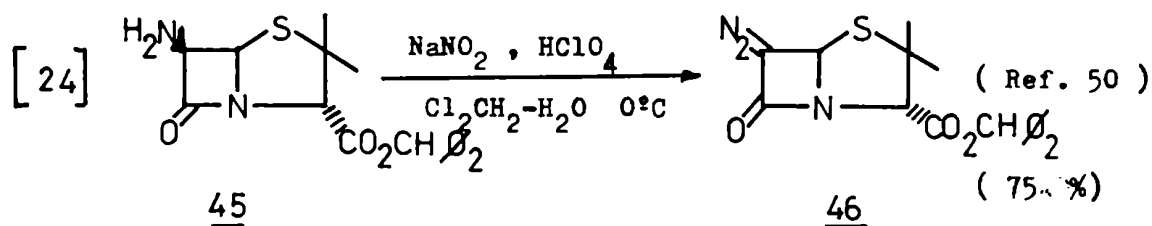
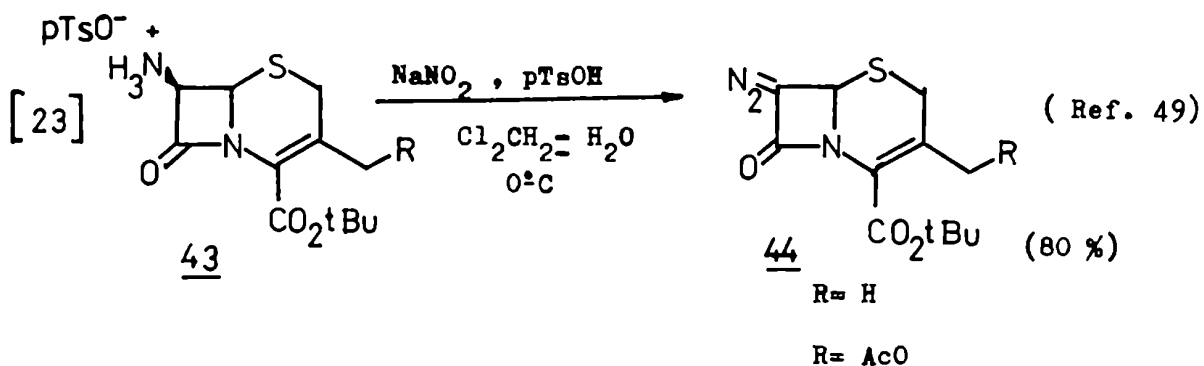
El primer método fué utilizado por Hauser y Sigg<sup>(47)</sup>:



El segundo es el que tiene mejores rendimientos y, obviamente, es el comúnmente utilizado. Dentro de este método existen pequeñas variantes en las técnicas experimentales que influyen notablemente en los rendimientos:





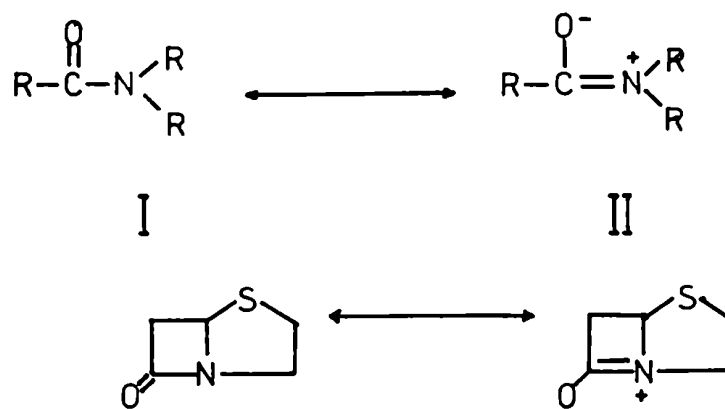


Aunque la ecuación 23 no corresponde a la síntesis de un 6-diazopenicilano sino a la de un 7-diazocefalosporanato, fué incluida debido a su alto rendimiento.

## 7 Espectroscopía infrarroja

La característica más destacable del núcleo penam es la absorción del carbonilo  $\beta$ -lactámico a números de onda elevados (ca  $1780\text{ cm}^{-1}$ ), más próxima a la de un carbonilo de una cetona que de una amida. Esto se explica porque la forma resonante II (ver figura 15), que en las amidas es la causante de un mayor carácter de enlace simple en el carbonilo y por ende una absorción a menores frecuencias que el carbonilo de una cetona, contribuye muy poco en el caso del núcleo penam debido a que además de la separación de cargas dicha forma resonante posee dos átomos con hibridación  $sp^2$  en un anillo de cuatro miembros lo cual aumenta la tensión en dicho anillo. Además otro factor que desfavorece a la forma resonante II es el hecho de que el átomo de nitrógeno es cabeza de puente entre dos anillos de menos de ocho miembros cada uno

Figura 15



Hay otros factores que afectan la frecuencia de la absorción del carbonilo  $\beta$ -lactámico como, por ejemplo, el estado de oxidación del átomo de azufre<sup>(1)</sup>. En los sulfóxidos y sulfonas el carbonilo en cuestión absorbe a mayores frecuencias que en el sulfuro ( $15$  y  $45\text{ cm}^{-1}$  por encima del valor correspondiente al sulfuro de  $1780\text{ cm}^{-1}$ ).

Morin y col.<sup>(34)</sup>, en base a los datos de IR de varias penicilinas y cefalosporinas, mostraron que existe una relación directa entre el valor de la frecuencia de estiramiento del carbonilo  $\beta$ lactámico y su efectividad como agente acilante y, por lo tanto, con su actividad biológica. (Esta última se refiere a su capacidad para acilar irreversiblemente a la enzima transpeptidasa, la cual es necesaria para el entrecruzamiento en la formación de la pared celular en las bacterias.)

Sweet y Dahl<sup>(51)</sup>, comparando los datos de IR con las estructuras determinadas por difracción de rayos x y las constantes de hidrólisis básica de varias penicilinas y cefalosporinas, llegaron a la conclusión de que los antibióticos  $\beta$ lactámicos más activos biológicamente eran los que poseían frecuencias de estiramiento del carbonilo  $\beta$ lactámico más altas, el átomo de nitrógeno de la  $\beta$ lactama más piramidal y eran más fácilmente hidrolizables.

En cuanto al resto de la estructura, esta no posee absorciones de interés salvo en el caso de los sulfóxidos ( $\nu_{S=O}$  1100 $\text{cm}^{-1}$ ) y sulfonas ( $\nu_{S=O}$  si y as ca 1250 y 1350  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente).

## 8 Espectroscopía ultravioleta y visible

Según la literatura<sup>(1)</sup> el núcleo penam carece de absorciones características en las zonas ultravioleta y visible.

Aunque son conocidos los efectos hiper y batocrómicos de los halógenos en posición  $\alpha$  a carbonilos de cetonas cíclicas en la transición  $n \rightarrow \pi^*$  de estos últimos<sup>(52)</sup>, no se encontró en la literatura información alguna sobre absorciones en el UV de 6-halo o 6,6-dihalo penicilanatos.

Tampoco se ha hallado información sobre absorciones de los sulfóxidos y sulfonas de penicilinas en la zona del ultravioleta o visible.

## 9 Espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H

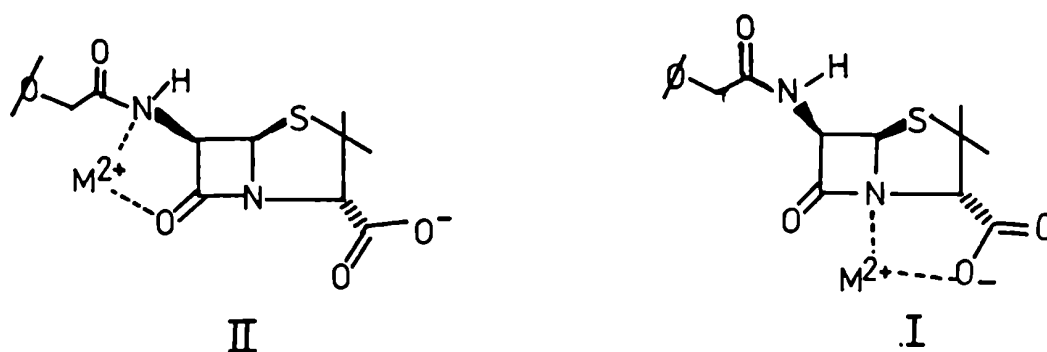
### 9.1 Introducción

El núcleo penam y sus S-óxidos presentan pocas señales y con desplazamientos químicos muy diferentes entre sí, lo que facilita las asignaciones de las mismas. Sin embargo no es posible asignar inequívocamente las señales de los dos metilos geminales del C2 en base al valor del desplazamiento químico y su multiplicidad únicamente.

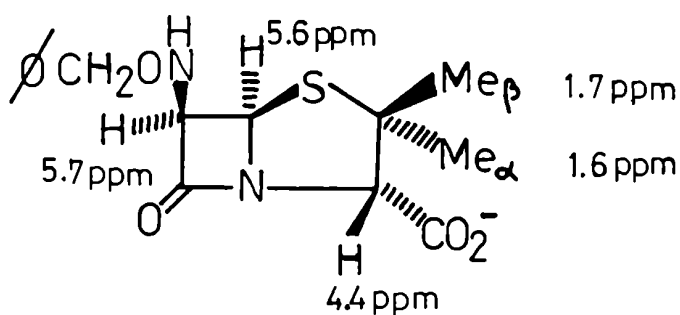
Por otro lado el HC6 es un doble doblete en el caso de penicilinas, ya que posee acoplamiento con el HNC6 y con el HC5 (ver figura 1 pág.2), pero cuando se trata de penams que no poseen un grupo acilamino en la posición 6 (o se realiza el espectro en D<sub>2</sub>O, intercambiándose así el protón amídico por deuterio) el HC6 da una señal que es un doblete.

Como los desplazamientos químicos de los HC5 y HC6 se hallan próximos entre sí, se requirieron estudios adicionales para la asignación de sus señales.

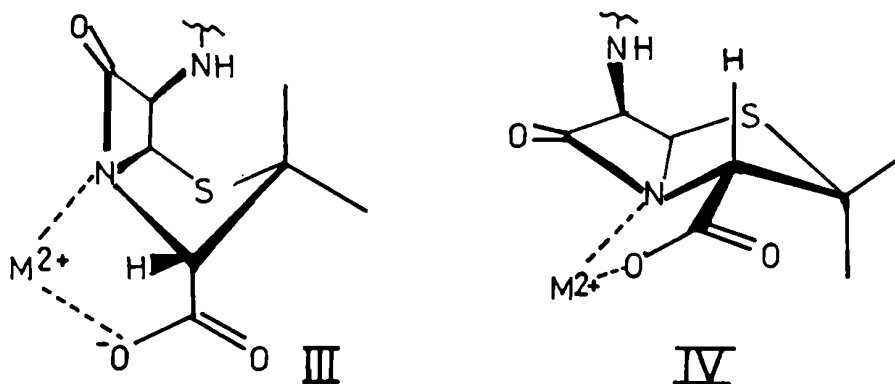
La primera solución a estos problemas fue obtenida por Cooper y col.<sup>(38)</sup> mediante la aplicación del efecto nuclear Overhauser (ENO) (ver la sección 9.2). Otro método aplicado con el mismo fin fue el análisis de las perturbaciones producidas por iones metálicos en las señales de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H. Fazakerley y col.<sup>(53)</sup> estudiaron el efecto de los iones Cu<sup>2+</sup> y Mn<sup>2+</sup> sobre las señales de la bencilpenicilina. De las dos posibilidades existentes para la coordinación del ión metálico con la molécula de bencilpenicilina mostradas en la figura 16, se descartó la II ya que no se observó ensanchamiento alguno de la señal del metileno de la cadena lateral de la posición 6. En cambio la otra estructura (I) se ajusta a los resultados experimentales y les permitió asignar las señales de los HC5 y HC6, que se

Figura 16

hallan muy próximas una de otra, y las de los metilos geminales. Dichas asignaciones se muestran a continuación en la figura 17.

Figura 17

Es importante destacar que el anillo de tiazolidina puede adoptar dos conformaciones (III y IV, figura 18) pero en ambas el agente de relajación queda más cercano al  $Me_\alpha$  que al  $Me_\beta$ , por lo cual las asignaciones de estos son independientes de la conformación adoptada por el núcleo penam.

Figura 18

En base a los cálculos de distancias entre el metal y los protones de la molécula , hechos a partir de los datos experimentales , dicen que la conformación IV estaría ligeramente favorecida .

En forma análoga Williams y col. (54) asignaron las señales de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de la bencil, fenoximetil penicilinas y la ampicilina , y sus sulfóxidos mediante el uso de lantánidos. ( Gd<sup>3+</sup>, Pr<sup>3+</sup>, Eu<sup>3+</sup> ; y La<sup>3+</sup> )

En este caso el punto de unión del ión metálico a las penicilinas es el grupo carboxilato , suponiéndose que se halla en un punto equidistante de ambos átomos de oxígeno. Las asignaciones fueron luego verificadas por los mismos autores mediante el empleo del ENO.

## 9.2 Efecto nuclear Overhauser

El efecto nuclear Overhauser intramolecular es un método bien conocido, empleado tanto para determinar características tridimensionales de una molécula, como para establecer asignaciones de señales de protones indistinguibles sobre la base de su multiplicidad y desplazamiento. (55).

Como se sabe, si dos núcleos en una molécula se hallan próximos en el espacio ( $r$  = distancia internuclear  $\leq 3.5 \text{ \AA}$ ) la saturación de uno de ellos con un campo de radiofrecuencia, causará un incremento en el área de la señal correspondiente al otro núcleo. La magnitud de este incremento es inversamente proporcional a la sexta potencia de la distancia que los separa.

Es decir :

$$\% \text{ ENO} = k \frac{1}{r^6}$$

El valor máximo que puede alcanzar este aumento está dado por la ecuación siguiente :

$$\left( \% \text{ ENO} \right)_{\text{máx.}} = \frac{I(I+1)}{2S(S+1)} \frac{\gamma_I}{\gamma_S} 100 \quad \text{donde } \gamma_I \text{ y } \gamma_S \text{ son las relaciones magnetogíricas de los núcleos con}$$

números cuánticos  $I$  y  $S$  respectivamente. En el caso de que ambos núcleos sean protones, el  $(\% \text{ ENO})_{\text{máx.}} = 50 \%$ .

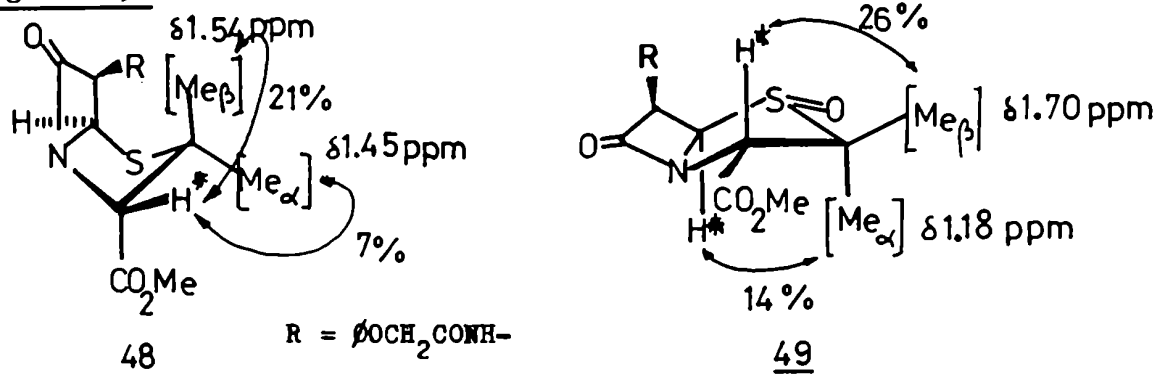
La primera aplicación del ENO a la resolución de problemas conformacionales en penicilinas fue hecha por Cooper y col. (38) sobre la fenoximetilpenicilina (48) y su correspondiente R sulfóxido (49) con el objetivo de saber si sus conformaciones en solución ( $\text{Cl}_3\text{CB}$ ) son, o no, las mismas que las que poseen en estado sólido determinadas por difracción de rayos X. Es decir si coinciden o no con las mostradas en la figura 19.

El otro objetivo perseguido por Cooper y col. era asignar inequívocamente



las señales de los metilos geminales del C2 en dichos compuestos.

Figura 19



Los estudios los llevaron a cabo irradiando a las frecuencias de resonancia de los metilos (uno por vez, obviamente) y observando las señales de los HC3 y HC5. Cuando se irradió el metilo ubicado a campos más bajos, ( $\delta 1.54 \text{ ppm}$ ) y más altos ( $\delta 1.45 \text{ ppm}$ ) en 48, se observaron incrementos de las áreas de las señales del HC3 del 21 y 7% respectivamente, pero ningún efecto apreciable en la señal del HC5. Estos resultados indican que ambos metilos se hallan próximos al HC3 y no del HC5 lo cual concuerda con la conformación dibujada para 48 en la figura 19 pero no con una conformación como la de 49, ya que en esta última el HC5 se encontraría próximo al Me  $\alpha$  y no se observó ENO alguno sobre la señal del HC5 en las irradiaciones hecha sobre ambos metilos.

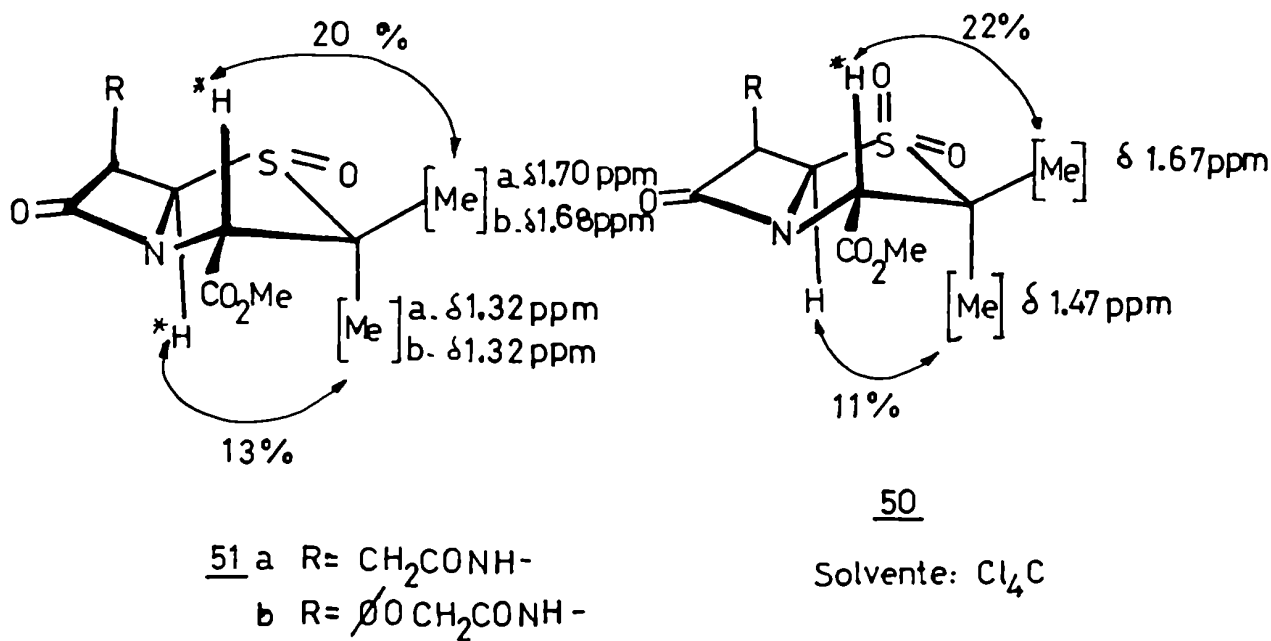
O sea que la conformación de 48 en solución ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) es la misma que en estado sólido. Además, independientemente de la conformación que adopte el núcleo penam, el Me  $\beta$  es el que produce mayor ENO ( $\delta 1.54 \text{ ppm}$ , 21%) y el Me  $\alpha$  el menor ( $\delta 1.45 \text{ ppm}$ , 7%) dado que en ambas conformaciones el HC3 se encuentra más cercano al Me  $\beta$  que al Me  $\alpha$ .

En el caso del sulfoxido 49, al irradiar el Me cuya señal aparece a campos más bajos ( $\delta 1.70 \text{ ppm}$ ) se observó un 26% de ENO para el HC3 solamente, y al irradiar el otro metilo ( $\delta 1.18 \text{ ppm}$ ) únicamente el HC5 experimentó ENO

(14 %) . Estos datos concuerdan , evidentemente, con la conformación y asignaciones mostradas en la figura 19 , ya que sólo en esa conformación el HC5 y el Me  $\alpha$  se hallan próximos , además en la otra conformación posible el HO3 se halla próximo al Me  $\alpha$  mientras que en esta se encuentra más alejado. Es decir que también coinciden las conformaciones en solución y en estado sólido del sulfóxido 49.

Del mismo modo fueron determinadas las conformaciones y hechas las asignaciones de la sulfona de la fenoximetilpenicilina (50) por Cooper (38) y del R sulfóxido de la metilpenicilina (51) por Archer y DeMarco (26) como se ve en la figura 20 .

Figura 20

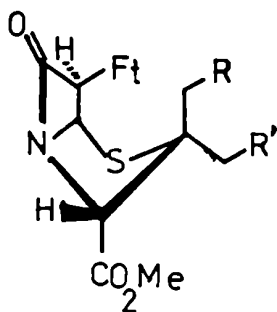


Estos resultados muestran que un cambio en la configuración del átomo de azufre en los sulfóxidos , no afecta la posición del equilibrio entre las dos conformaciones presentes en solución; pero si la altera un cambio en el estado de oxidación del átomo de azufre , puesto que los sulfóxidos R y S y la sulfona poseen una conformación y el sulfuro la otra.

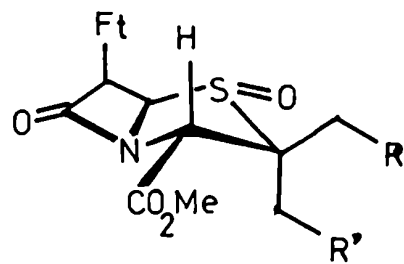
Del mismo modo se han realizado asignaciones y determinado conformaciones empleando el ENO en 6-ftalimido penicilánatos y sus sulfoxidos<sup>(56)</sup>, y derivados halogenados de los mismos<sup>(57)</sup>, con resultados que muestran la misma tendencia en las conformaciones adoptadas. (Ver figura 21 )

El ENO también ha sido utilizado para resolver problemas configuracionales , por ejemplo para distinguir entre los isómeros mostrados en la figura 21.

Figura 21



	R	R'
<u>52</u> a	H	H
b	Cl	H
c	H	Cl
d	Cl	Cl



	R	R'
<u>53</u> a	H	H
b	Cl	H
c	H	Cl
d	Cl	Cl

### 9 3 Efectos de apantallamiento del enlace S—O

---

Una vez asignadas las señales de los protones en forma inequívoca y determinada la conformación del anillo de tiazolidina ( y con esto último la orientación del enlace S—O - pseudoecuatorial o pseudoaxial - y las posiciones de los diversos átomos de hidrógeno de la molécula relativas al enlace mencionado ) en las penicilinas y sus sulfóxidos mediante el empleo del ENO, se pudo analizar la influencia de la anisotropía del enlace S—O en los desplazamientos químicos de los H en los sulfóxidos. (25,26,34,38,56,58)

Cooper y col. (38) calcularon los cambios en los desplazamientos químicos de los protones del núcleo penam producidos por la transformación sulfuro → sulfóxido, basándose en una simetría axial para el enlace S—O sobre un eje que pasa por ambos núcleos. (Es decir, en una anisotropía semejante a la de un enlace acetilénico.)

Para realizar estos cálculos aplicaron la conocida aproximación de dipolo puntual de Mc Connell (59),

$$\sigma = \Delta\chi \frac{1 - 3 \cos^2\theta}{3R^3}$$

Donde:  $\sigma$  contribución al desplazamiento químico del H en consideración producida por el enlace anisotrópico.

R Distancia entre el protón bajo estudio y el centro de gravedad electrónico del enlace anisotrópico.

$\theta$  ángulo entre la dirección de R y el eje de simetría del enlace anisotrópico.

$\Delta\chi$  constante de anisotropía magnética, característica del enlace anisotrópico en consideración.

Para ello consideraron el centro de gravedad eléctrico del enlace ubicado en el punto medio del mismo , y como no se disponía de valores de  $\Delta\chi$  para sulfóxidos utilizaron el valor conocido para un enlace acetilénico .

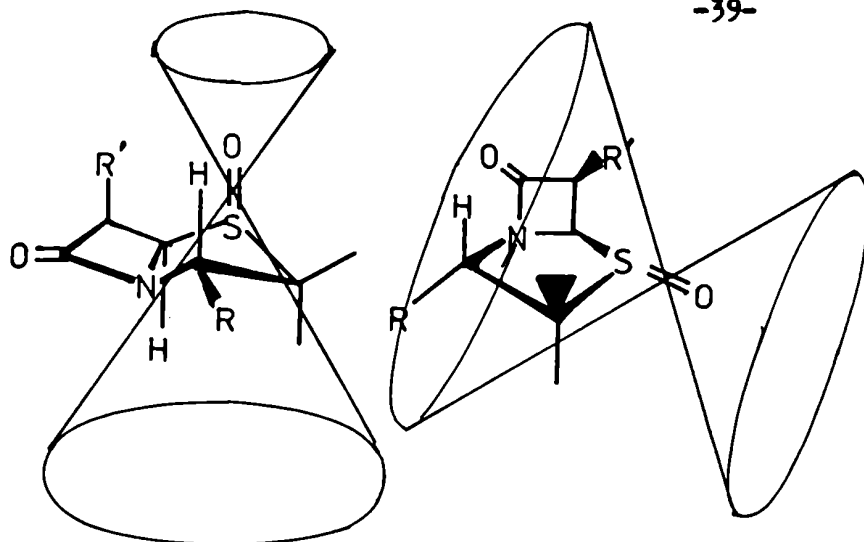
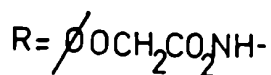
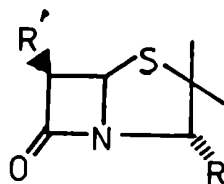
No era necesario para estos cálculos un valor exacto de  $\Delta\chi$ , puesto que lo que se buscaba mediante éstos era asignar la configuración del átomo de azufre en los sulfóxidos sin recurrir a la difracción de rayos X , y para ello basta una concordancia cualitativa entre los valores calculados y los observados.

Los valores de R y  $\theta$  fueron obtenidos promediando tres mediciones hechas sobre dos modelos moleculares . Los resultados de estos cálculos se muestran en la figura 22 para los dos sulfóxidos de la fenoximetilpenicilina y su comparación con los valores obtenidos experimentalmente para los sulfóxidos de varios derivados de la fenoximetilpenicilina .(Preparados por oxidación con AMCPB de los correspondientes sulfuros .)

En base a la excelente concordancia cualitativa entre los resultados experimentales y los valores calculados para el S-sulfóxido 49 (Lo cual no se observa entre los  $\Delta\delta_{obs}$  y los calculados para el R-sulfóxido ), infirieron que la configuración de los sulfóxidos es S , lo que confirmaron por difracción de rayos X del sulfóxido de la fenoximetilpenicilina ( R=CO<sub>2</sub>H )

Poco tiempo después Cooper y col.<sup>(56)</sup> obtienen los sulfóxidos 66,67 y 68 , a partir de las correspondientes 6-ftalimidopenicilinas 64 y 65 por oxidación AMCPB , y asignaron las configuraciones del átomo de azufre mediante el estudio de los desplazamientos inducidos por solvente aromático (ver la sección 9.4) . Pero cuando compararon los cambios en los desplazamientos químicos producidos por la introducción del enlace S-O en la molécula , con los calculados mediante la ecuación de Mc Connell , encontraron algunas discordancias (ver tabla 2 )

Figura 22



R= CO <sub>2</sub> Me	<u>48</u>	<u>49</u>	<u>60</u>
R= CD <sub>2</sub> OH	<u>54</u>	<u>57</u>	<u>61</u>
R= CONHtBu	<u>55</u>	<u>58</u>	<u>62</u>
R= CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	<u>56</u>	<u>59</u>	<u>63</u>

Transformación	Protón	$\Delta = \delta_{\text{calc.}}$		$\Delta = \delta_{\text{obs}} (\text{Cl}_3\text{CD})$			
		$\Delta\chi^s - 19.2$	$\Delta\chi^s + 32.2$	R=CO <sub>2</sub> Me	CD <sub>2</sub> OH	CONHtBu	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>
S → βSO	HC3	-0.28	-0.47	-0.22	-0.20	-0.39	-0.22
	HC5	+0.21	+0.35	+0.55	+0.48	+0.41	+0.56
	HC6	-0.11	-0.18	-0.36	-0.34	-0.32	-0.35
	Me	+0.17	+0.29	+0.26	+0.20	+0.32	+0.27
	Me	-0.20	-0.33	-0.13	-0.13	-0.06	-0.16
S → αSO	HC3	+0.21	+0.35	-0.22	-0.20	-0.39	-0.22
	HC5	-0.32	-0.54	-0.55	-0.48	-0.41	-0.56
	HC6	-0.02	-0.03	-0.36	-0.34	-0.32	-0.35
	Me	-0.23	-0.39	+0.26	+0.20	+0.32	+0.27
	Me	-0.03	-0.05	-0.13	-0.13	-0.06	-0.16

$\Delta \delta_{\text{calc}} = \delta$  calculada según la aproximación de Mc Connell.

$\Delta \delta_{\text{obs.}} = \delta_{\text{sulfuro}} - \delta_{\text{sulfóxido}}$

Figura 23

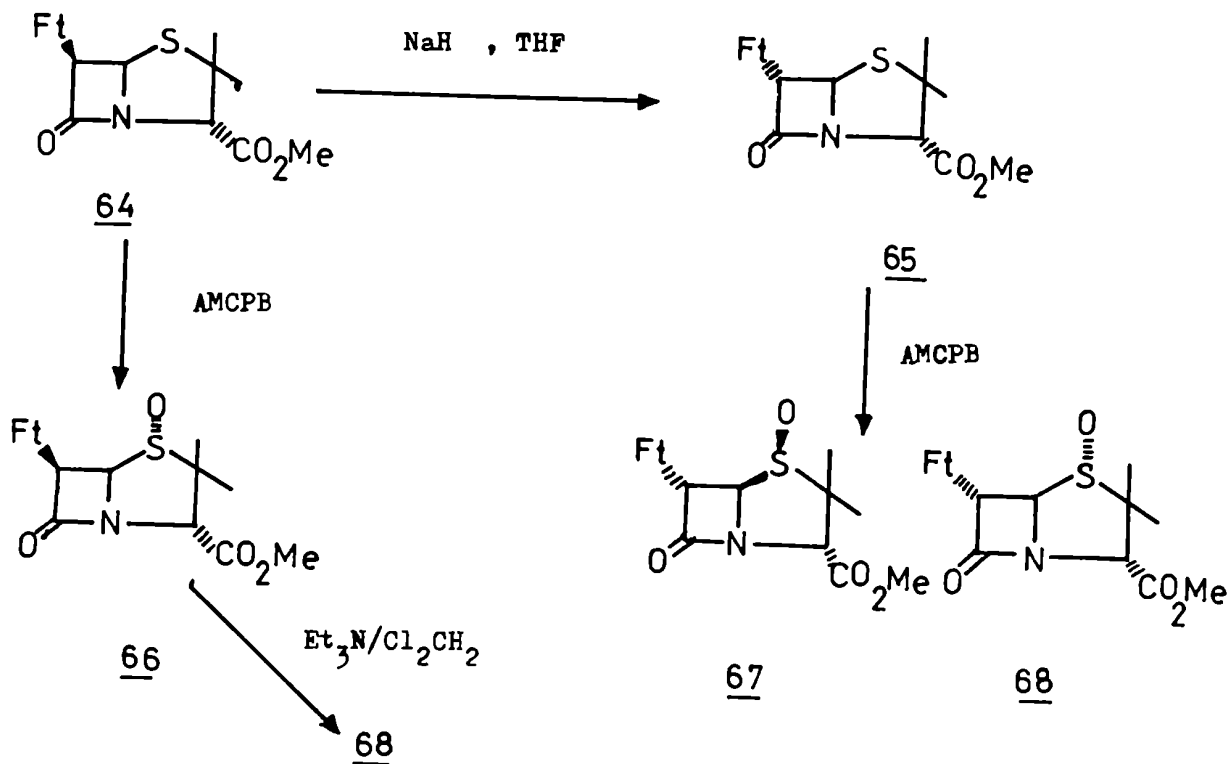


Tabla 2\*

Transformación Protón		$\Delta\delta_{\text{calc}}$ (ppm)		$\Delta\delta_{\text{obs.}}$ ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) (ppm)	
		$\Delta\chi = -19.2$	$\Delta\bar{\chi} = -32.2$	<u>64</u> — <u>66</u>	<u>65</u> — <u>68</u>
S $\rightarrow$ $\alpha$ SO	HC3	+0.21	+0.35	+0.07	+0.03
	HC5	-0.32	-0.54	+0.74	+0.41
	HC6	-0.02	-0.003	-0.21	-0.26
	Me $\alpha$	-0.23	-0.39	+0.18	+0.20
	Me $\beta$	-0.03	-0.05	-0.01	-0.02





Resumiendo lo visto en esta sección , las diferencias más características entre un sulfóxido R y uno S , se hallan en los desplazamientos de los HC $\beta$  , HC $\gamma$  y del Me  $\beta$  . El HC $\beta$  sufre una protección en el sulfóxido S y una desprotección en el R. mientras que el HC $\gamma$  experimenta una desprotección mayor en el sulfóxido R que en el S. Por otra parte el Me  $\beta$  tiene un apantallamiento del orden de 0.2 ppm en el sulfóxido  $\beta$  , mientras que en el caso del  $\alpha$  sulfóxido es muy pequeña ( ca 0.01 ppm).

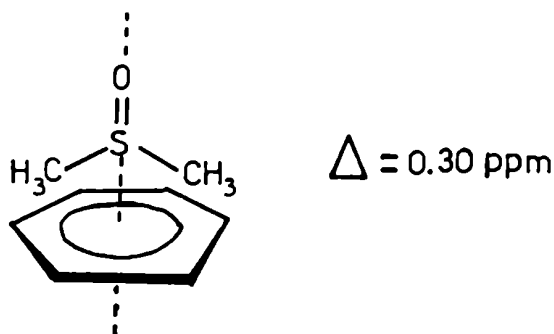
## 9.4 Desplazamientos inducidos por solventes aromáticos

Es bien conocido que los sistemas aromáticos tales como el benceno se coordinan con los centros deficientes de electrones de una molécula del soluto y que, en consecuencia, los protones de la misma vecinos al grupo funcional polar serán afectados por la anisotropía del anillo aromático.

Estos complejos de colisión benceno-soluto poseen una geometría común a todos ellos, según la cual el eje del dipolo del grupo funcional polar de la molécula del soluto se halla ubicado a lo largo del eje de simetría  $C_6$  del anillo bencénico, con el extremo positivo del dipolo cercano al sistema aromático.

Un ejemplo de este tipo de complejo es el del dimetilsulfóxido con el benceno:

Figura 25



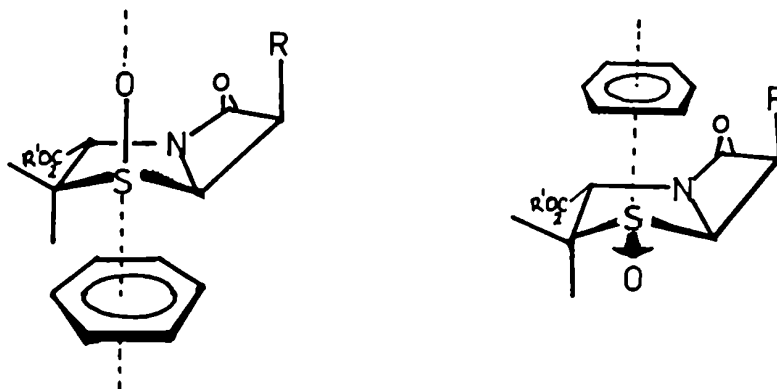
Como se ve en este ejemplo los protones cercanos al grupo funcional polar de la molécula experimentan un apantallamiento de 0.3 ppm, causado por la anisotropía del sistema aromático.

Suponiendo que se forman complejos de simetría similar entre el benceno y el grupo sulfóxido en el núcleo penam, Cooper (38) y posteriormente otros investigadores (25,30), utilizaron este fenómeno para confirmar la configuración del átomo de azufre de los sulfóxidos de las penicilinas.

De acuerdo a los complejos propuestos (ver figura 26) se predijo una protección de los  $H_{C\beta}$  y  $H_{Me\beta}$  para el caso del sulfóxido R, mientras que en el

sulfóxido S se espera una protección del HC5 y del Me  $\alpha$ . En ambos casos los demás protones del núcleo penam se verían afectados marginalmente.

Figura 26



Como en los sulfóxidos de las penicilinas existen varios grupos polares con los que el benceno podría coordinarse, además del grupo sulfóxido, los desplazamientos inducidos por el solvente aromático ( $\Delta = \delta_{C_{13}C_3} - \delta_{C_6H_6}$ ) serían la suma de las contribuciones de la coordinación del solvente con cada uno de los sitios polares de la molécula. Para poder observar sólo los desplazamientos debidos a la coordinación del solvente con el enlace S—O, Cooper y col. sustraen de los valores de  $\Delta$  obtenidos para el sulfóxido, los obtenidos para el correspondiente sulfuro, ya que este último posee los mismos grupos funcionales que el sulfóxido a excepción, claro está, del enlace S—O.

Es decir que los desplazamientos producidos por la coordinación del solvente con el grupo sulfóxido ( $\Delta'$ ) están dados por:

$${}^1\Delta' = {}^1\Delta_{SO} - {}^1\Delta_S = (\delta_{C_{14}C} - \delta_{C_6H_6})_{SO} - (\delta_{C_{14}C} - \delta_{C_6D_6})_S$$

$${}^2\Delta' = {}^2\Delta_{SO} - {}^2\Delta_S = (\delta_{C_{13}C_3} - \delta_{C_6H_6})_{SO} - (\delta_{C_{13}C_3} - \delta_{C_6D_6})_S$$

Los valores de  $\Delta'$  obtenidos por Cooper y col. (ver tabla 3) muestran que en todos ellos el HC5 y el Me $\alpha$  experimentan una fuerte protección (ca. 0.67 y 0.31 ppm respectivamente), mientras que los HC3, HC6 y Me $\beta$  se hallan afectados ligeramente (-0.08, -0.02 y 0.06 ppm respectivamente). Estos resultados sólo se pueden interpretar si el anillo bencénico se coordina con el enlace S-O desde la cara  $\alpha$  del núcleo penam, es decir que confirma que la configuración del átomo de azufre en los sulfóxidos 49, 57, 58 y 59, es S; lo que concuerda con las conclusiones de los mismos autores obtenidas en base al análisis de los apantallamientos producidos por la anisotropía del enlace S-O (ver sección 9.3), y con la estructura determinada por difracción de rayos X del sulfóxido de la fenoximetilpenicilina (este último fue obtenido mediante el mismo método que los cuatro anteriores)

Cuando se estudió siguiendo el mismo procedimiento, los sulfóxidos obtenidos por oxidación con AMCPB de los 6- $\beta$  y 6- $\alpha$ -ftalimido penicilánatos de metilo (66, 67 y 68); observaron que los valores de  $\Delta'$  para el sulfóxido 66, aunque indican que no posee una configuración S en el átomo de azufre y que es en consecuencia el  $\alpha$ -sulfóxido, no permiten asignar definitivamente la configuración. (ver tabla 3). Esto se debe, probablemente, a que el voluminoso grupo ftalimido ofrece un impedimento estérico importante para la formación del complejo de colisión. Este problema de tipo estérico no se presenta en el caso del sulfóxido 68, y se observó lo que era de esperar para un  $\alpha$ -sulfóxido: una protección de los HC3, HC6 y Me.

Otros investigadores aplicaron este método para la determinación de la configuración de los sulfóxidos de la bencilpenicilina<sup>(25)</sup> y 6-acetoxipenicilánatos<sup>(30)</sup>.

Tabla 3 Desplazamientos inducidos por solvente aromático.

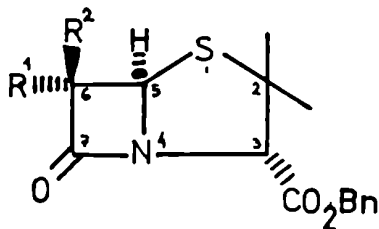
Sulfóxido (sulfuro)	$\Delta^i$ (ppm)					Ref.
	HC3	HC5	HC6	Me $\alpha$	Me $\beta$	
<u>49</u> ( <u>48</u> )	-0.04	+0.79	-0.03	+0.36	+0.08	38
<u>57</u> ( <u>54</u> )	-0.10	+0.50	-0.06	+0.27	+0.12	38
<u>58</u> ( <u>55</u> )	-0.02			+0.36	+0.03	38
<u>59</u> ( <u>56</u> )	-0.07	+0.78	-0.06	+0.29	+0.02	38
<u>67</u> ( <u>65</u> )	-0.13	+0.66	-0.25	+0.04	+0.10	56
<u>68</u> ( <u>65</u> )	+0.20	-0.10	+0.14	+0.17	+0.14	56
<u>66</u> ( <u>64</u> )	+0.08	+0.19	+0.22	-0.10	+0.22	56

### 9.5 Configuración del carbono 6.

La configuración del C6 en penams monosustituídos en dicha posición, se deduce fácilmente del valor de la constante de acoplamiento entre el HC5 y el HC6. Está ampliamente comprobado (1) que esta posee un valor de 1,5 Hz, aproximadamente, cuando los protones mencionados se hallan dispuestos en forma trans, mientras que su valor es de ca 4.0 Hz en los penams 6-β-sustituídos.

Christensen y col. (60) asignó la configuración en el C6 de varios compuestos monobromados en base a la desprotección que experimenta el HC5 por la presencia de un átomo de bromo en posición cis respecto a este:

Figura 27

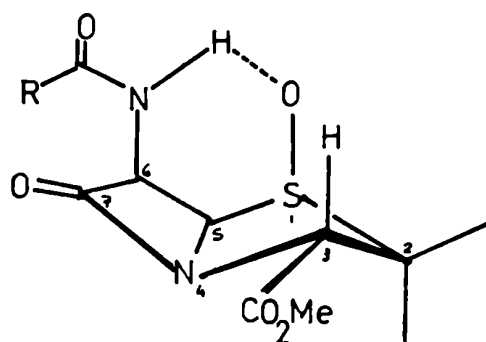


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	HC5 (ppm)
Br	MeO	5.74
MeO	Br	5.45
Br	N <sub>3</sub>	5.71
N <sub>3</sub>	Br	5.32

## 9 6 Puente de hidrógeno intramolecular

En los sulfóxidos que poseen un sustituyente acilamino en la posición 6- $\beta$ , el átomo de oxígeno del grupo sulfóxido, según resulta del examen de los modelos moleculares, se halla lo suficientemente próximo al átomo de hidrógeno unido al nitrógeno de la posición 6- $\beta$  como para formar un puente de hidrógeno (Ver figura 28 )

Figura 28



Cooper y col. (26,38) demostraron la existencia de este puente de hidrógeno intramolecular mediante el análisis de los desplazamientos producidos en el protón amídico de la posición 6- $\beta$  al cambiar el solvente de Cl<sub>3</sub>CD a DMSO-d<sub>6</sub>.

Como se sabe la formación de enlaces de hidrógeno causan una desprotección del protón involucrado. Como se ve en la tabla 4 , el cambio del solvente de Cl<sub>3</sub>CD a DMSO-d<sub>6</sub> produce una desprotección del HNC6 en el caso del sulfuro 48 , pero no es afectado en el caso del sulfóxido 49. Esto se explica porque en el sulfóxido 49 , el puente de hidrógeno intramolecular, que causa una desprotección del protón amídico no es afectado por la introducción de un agente externo capaz de formar enlaces de hidrógeno.

Como es de esperar los R-sulfóxidos se comportan como los sulfuros , es decir que no poseen enlace de hidrógeno intramolecular.

Tabla 4

<u>Compuesto</u>	<u>Solvente</u>	<u>NH(C6)</u>	$\Delta = \delta_{\text{Cl}_3\text{CD}} - \delta_{\text{DMSO-d}_6}$
<u>48</u>	Cl <sub>3</sub> CD	7.42	-1.21 ppm
	DMSO-d <sub>6</sub>	8.63	
<u>49</u>	Cl <sub>3</sub> CD	8.25	0.00 ppm
	DMSO-d <sub>6</sub>	8.25	
<u>60</u>	Cl <sub>3</sub> CD	7.34	-1.87 ppm
	DMSO-d <sub>6</sub>	9.21	



## 10. Espectroscopía de RMN-<sup>13</sup>C

### 10.1 Introducción

Dado el bajo número de átomos de carbono del núcleo penam y a la gran diversidad de los desplazamientos químicos y multiplicidades de sus señales, la asignación de estas últimas no presenta mayores dificultades. Sin embargo fué necesario resolver las siguientes asignaciones en forma inequívoca:

#### 1. Metilos geminales de la posición 2

La asignación de las señales de los mismos se ha realizado mediante el estudio de las perturbaciones producidas por lantánidos (54) en forma análoga a la empleada en el caso de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H. (ver sección 9.1)

En todos los casos estudiados hasta el presente el Me  $\alpha$  produce una señal a campos más altos que el Me  $\beta$ , o sea lo mismo que ocurre en los espectros de RMN-<sup>1</sup>H.

#### 2. Carbonos 5,6,y 3

Igual que en el caso anterior se empleó las perturbaciones por lantánidos para realizar su asignación (54). También fueron utilizados los valores de las constantes de acoplamiento  $^1J_{CH}$ , ya que se puede predecir en base a la electronegatividad de los sustituyentes que (61,62):

$$^1J_{C5H} > ^1J_{C6H} > ^1J_{C3H}$$

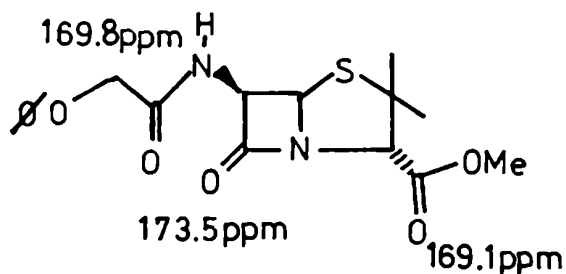
Por ejemplo, en el caso del éster metílico de la fenoximetil penicilina (MeOH-d<sub>4</sub>) se observó que:  $^1J_{C5H} = 178.5$  Hz,  $^1J_{C6H} = 153.2$  Hz y  $^1J_{C3H} = 145.3$  Hz

En el  $\beta$ -sulfóxido de la metilpenicilina los dobletes correspondientes a los carbonos 5 y 6, presentaron la misma constante de acoplamiento residual, por lo que se recurrió al desacople selectivo heteronuclear irradiando por separado cada una de las señales, ya asignadas, de los protones unidos a dichos carbonos.<sup>(61)</sup>

### 3. Carbonilos

Los tres carbonilos de las penicilinas poseen desplazamientos comprendidos entre 175 y 163 ppm aproximadamente. Ching-Jer Chang<sup>(62)</sup> asignó en forma inambigua los carbonilos de varias penicilinas, mediante el estudio de los acoplamientos carbono hidrógeno a través de dos o más enlaces. Para asignar el carbonilo del grupo éster registraron, además, el espectro del éster de trideuterometilo, con lo cual demostraron que eran erróneas las asignaciones hechas por DeMarco y col.<sup>(61)</sup> para los carbonilos. Las asignaciones correctas de las señales de los tres carbonilos de la fenoximetilpenicilina se muestran a continuación:

Figura 29

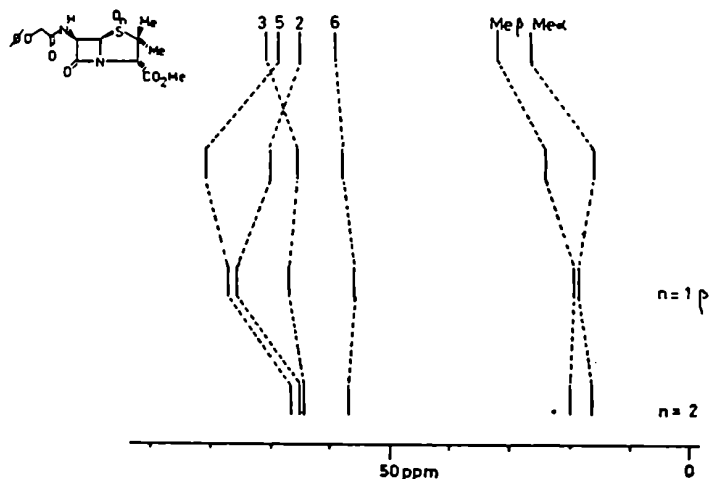
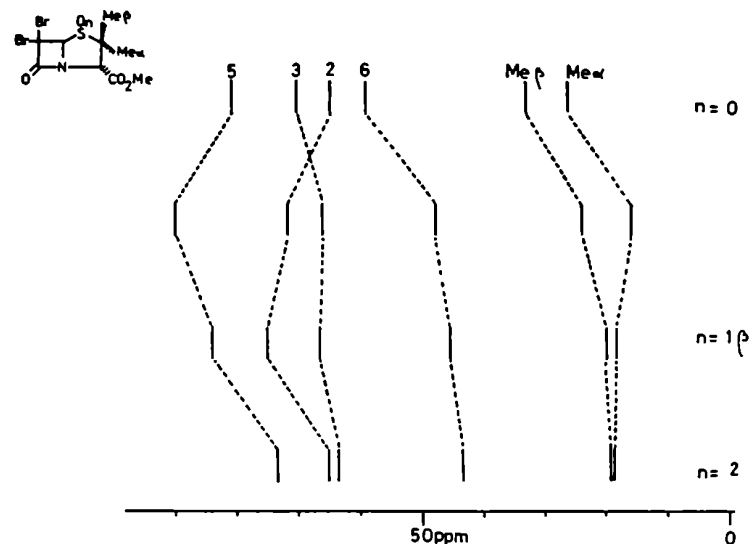


Ching-Jer Chang<sup>(62)</sup> además comprobó que las posiciones relativas de las señales de los carbonilos, de una misma penicilina, se modifican por el cambio de solvente (p.ej. D<sub>2</sub>O por DMSO-d<sub>6</sub>)

## 10.2 Sulfóxidos y sulfonas

Harrison y Hodge (28) muestran que el comportamiento de los desplazamientos que experimentan las señales del núcleo penam a lo largo de la serie de transformaciones sulfuro  $\rightarrow$   $\alpha$  sulfóxido  $\rightarrow$   $\beta$  sulfóxido, descrita por primera vez por DeMarco y col. (61) para las metil y fenoximetil penicilinas, se repite en otros penicilanatos; extendiendo además sus estudios a las sulfonas. Este comportamiento, ejemplificado en la figura 30 con la fenoximetilpenicilina y el 6,6-dibromopenicilanato de metilo, fué observado también en 6- $\alpha$ -alquilidén y 6- $\beta$ -alquilpenicilanatos por S. Adam y col. (31)

Figura 30



Harrison y Hodge proponen su aplicación para asignar la configuración del átomo de azufre de los sulfóxidos, utilizando para ello los desplazamientos químicos de los metilos geminales que, como se ve en la figura 30, sus señales se hallan a campos más altos y más próximos entre sí en el  $\beta$  sulfóxido con respecto al sulfuro, mientras que en el  $\alpha$  sulfóxido ambos metilos experimentan aproximadamente la misma protección.

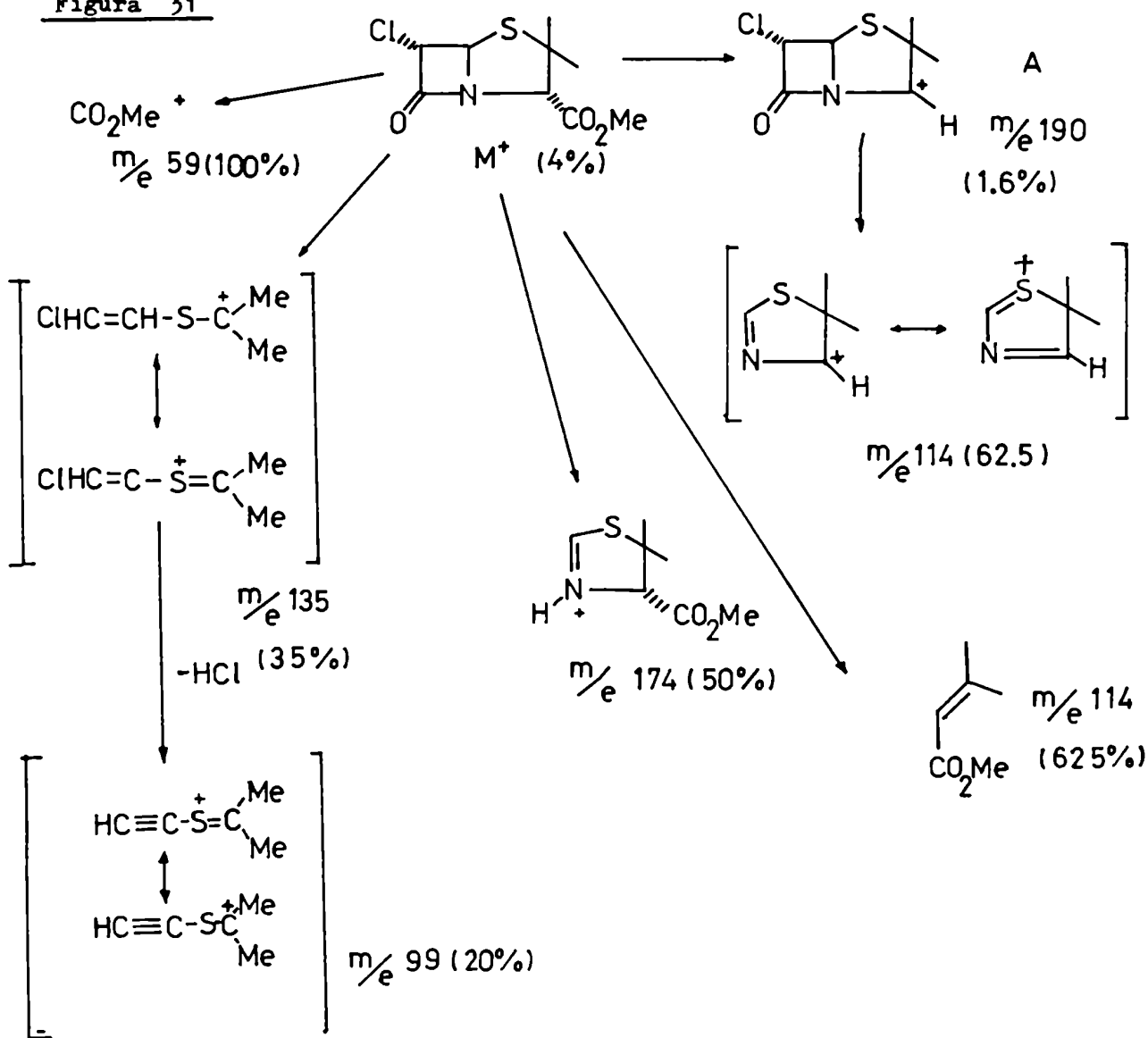
Archer y DeMarco observaron una relación directa entre la protección experimentada por los metilos y el ángulo dihedro  $\phi = \text{Me-C2-S-O}$ :

	$\Delta\delta$ (ppm)	
	$\alpha$ SO	$\beta$ SO
Me $\beta$	6.6 $\phi = 85^\circ$	11.3 $\phi = 60^\circ$
Me $\alpha$	15.3 $\phi = 40^\circ$	17.6 $\phi = 180^\circ$

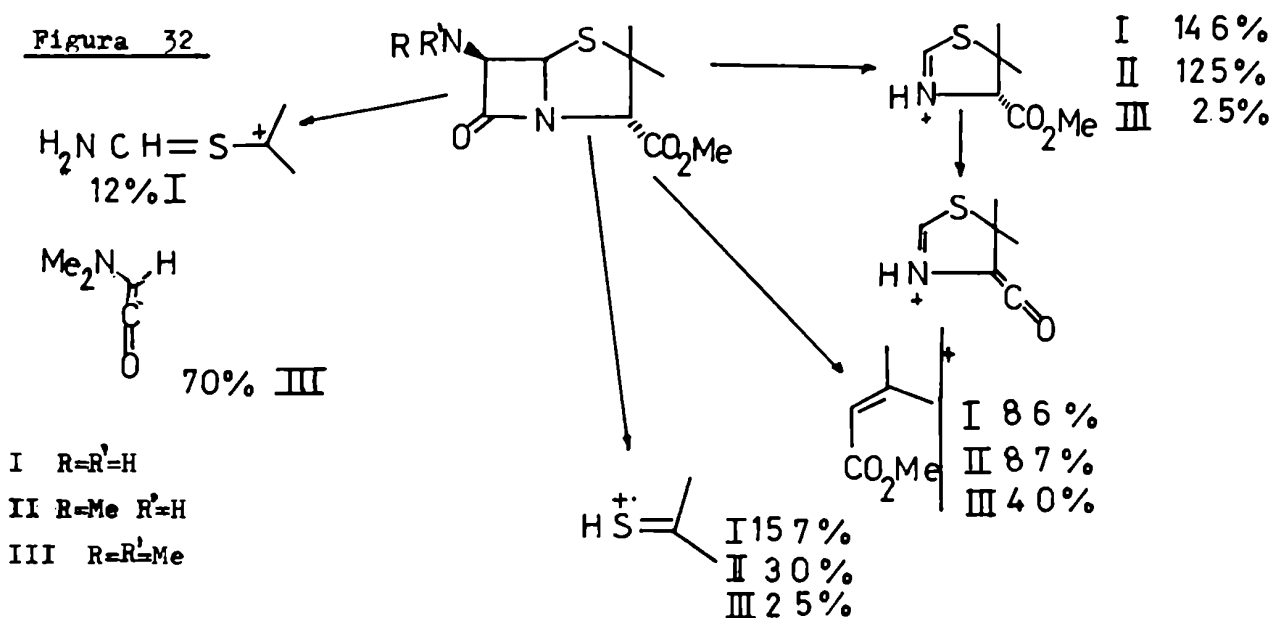
## 11. Espectrometría de masa

Richter y Biemann<sup>(63)</sup> estudiaron los espectros de masa de alta resolución de los ésteres metílicos de la fenoximetil y bencilpenicilinas. En base a los resultados de los mismos, interpretaron el espectro de baja resolución del 6- $\alpha$ -cloropenicilinato de metilo, proponiendo el siguiente esquema de fragmentación:

Figura 31

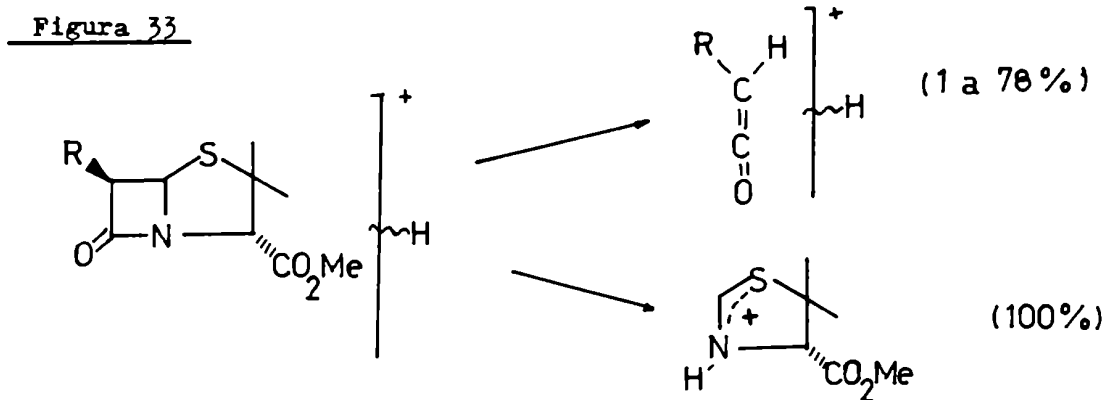


Moll y Hannig<sup>(64)</sup> interpretan los espectros de masa de baja resolución de los ésteres metílicos del ácido 6-aminopenicilánico y sus derivados N-metilados, según un esquema similar de fragmentación :



En cambio, cuando se utilizó ionización química (isobutano y amoníaco, con resultados similares en ambos casos) los espectros de masa presentan pocos picos y un ión  $\text{MH}^+$  fácilmente discernible. (Sin embargo las penicilinas no esterificadas, es decir los ácidos carboxílicos libres, dan espectros de masa similares a los obtenidos mediante ionización por impacto electrónico.)

El fragmento principal proviene de una retroadición [2+2] :



Resultados

y

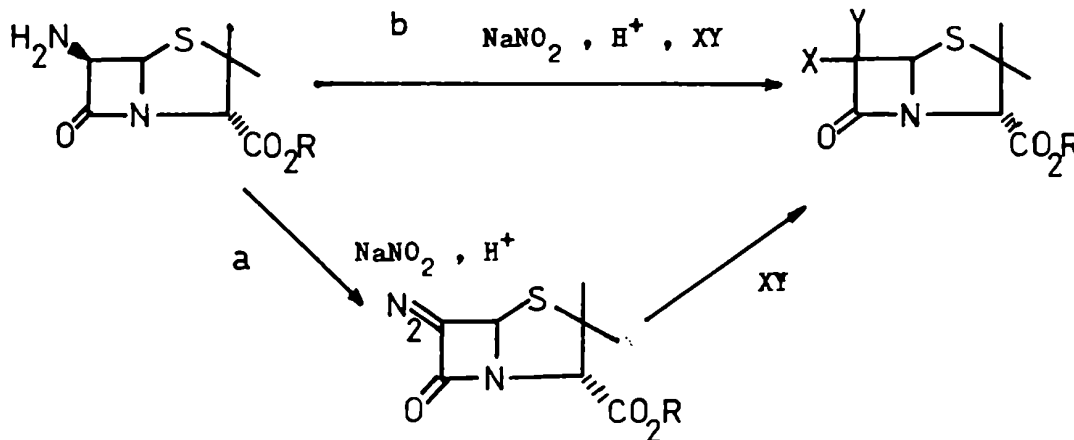
Discusión

## 12 Halogenaciones

### 12.1 Introducción

Para evitar la presencia de un medio acuoso que aportase nucleófilos y electrófilos indeseables ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}^+$ , etc. provenientes del medio ácido necesario para diazotar), se decidió realizar las reacciones de halogenación en dos etapas, es decir aislando el 6-diazopenicilánato, en lugar de hacerlo directamente. (camino b de la figura 34)

Figura 34

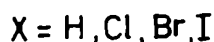
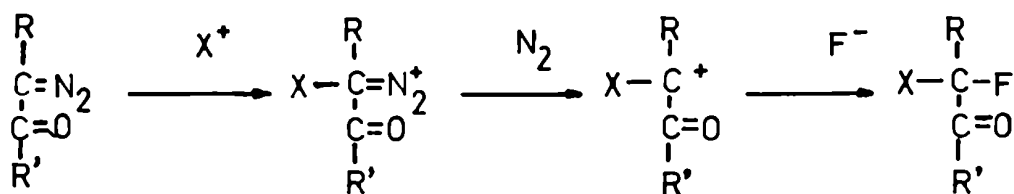


Los ésteres del ácido 6-diazopenicilánico son compuestos muy versátiles ya que es de esperar que se comporten como  $\alpha$ -diazocetonas, dada la particular característica del carbonilo  $\beta$  lactámico del núcleo penam (ver página 27) y que como tal experimentase, si no todas, la mayoría de las reacciones de las  $\alpha$ -diazocetonas y  $\alpha$ -diazooésteres. (65)

Entre estas fué de particular interés la reacción de halofluoración desarrollada por Olah (66). (ver figura 35) la cual emplea N-halosuccinimidias en  $\text{H}_n\text{F}_n$  /piridina.



Figura 35



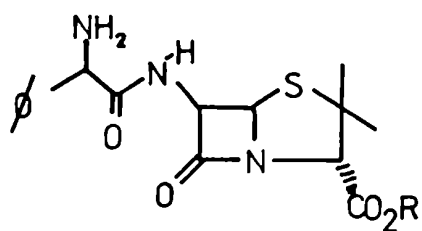
Como es bien sabido, el solvente es un factor decisivo en el resultado de una reacción, por lo que se buscó tener la mayor libertad de elección del mismo. Para evitar que esta se vea restringida por problemas de solubilidad, se prefirió trabajar con un éster del ácido 6-diazopenicilánico, en lugar del ácido libre.

Con vistas a futuros estudios biológicos y a fin de ahorrar pasos sintéticos de desprotección (se sabe que el grupo carboxilo en la posición 3 debe estar libre para que una penicilina sea activa biológicamente <sup>(1)</sup>), se eligió emplear un éster doble del ácido 6-diazopenicilánico.

Los ésteres dobles, a diferencia de los ésteres de alquilo, se hidrolizan con facilidad por esterasas no específicas presentes en el hígado, sangre y tejidos. Este tipo de ésteres ya ha sido empleado para mejorar la absorción de la ampicilina por vía oral, dando lugar a las prodrogas correspondientes (pivampicilina, bacampicilina y talampicilina, todas en uso clínico habitual Ver figura 36)

Como los ésteres dobles son estables en medio ácido, pero no en uno alcalino, en caso de ser necesario podría desprotegerse el grupo carboxilo.

Figura 36



R = CH<sub>2</sub>OCOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> Pivampicilina

R =  $\begin{array}{c} \text{CHOCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$  Bacampicilina

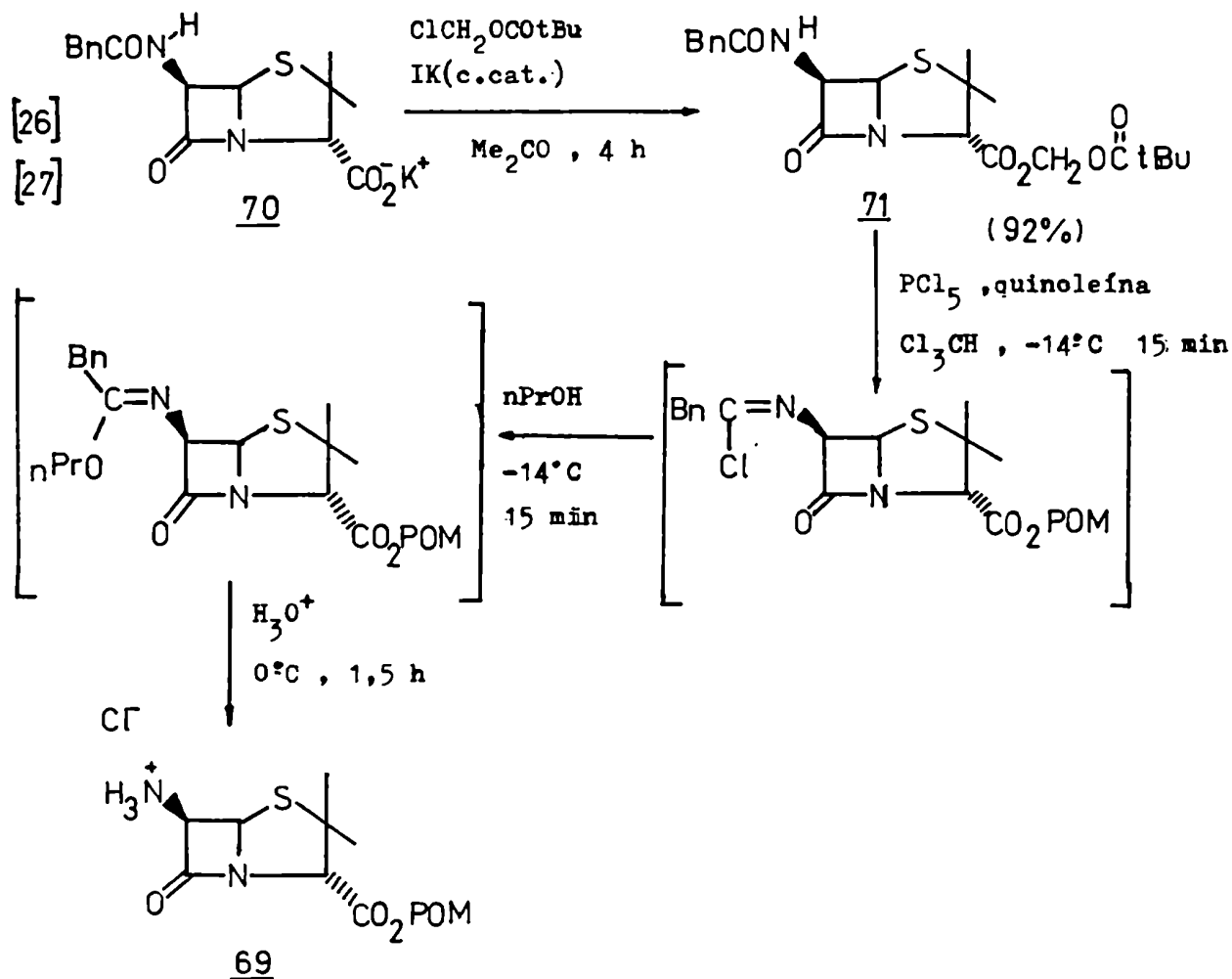
R =  Talampicilina

R = H Ampicilina

## 12.2 Síntesis del 6 diazopenicilanato de pivaloiloximetilo.

Se preparó el 6-aminopenicilanato de pivaloiloximetilo (**69**), como su clorhidrato, siguiendo la técnica de W. von Dahene y col.<sup>(67)</sup> (Ver figura 37).

Figura 37

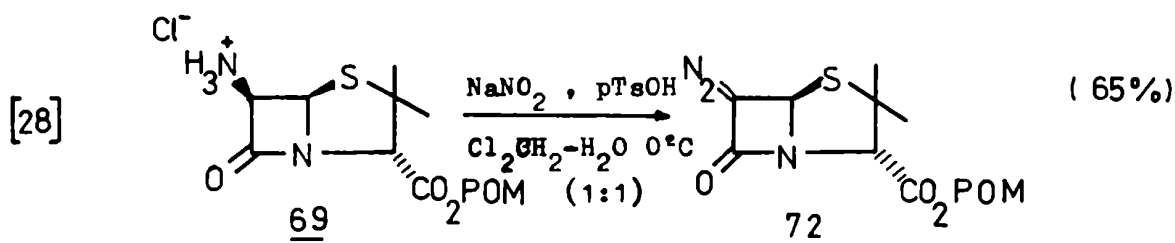


Rendimiento global: 82 %

Para realizar la diazotación del 6-aminopenicilánato de pivaloiloximetilo (69) se empleó el método desarrollado para 7-aminocefalosporanatos y 7-amino deacetoxicefalosporanatos por Wiering y Wyneberg (49). Este método utiliza un exceso de nitrito de sodio lo que asegura que en ningún momento el medio de reacción es ácido, a diferencia de los otros métodos vistos en la introducción (ver página 25).

La necesidad de evitar un medio de reacción ácido se debe a que en tal medio se produciría una protonación del 6-diazopenicilánato 72 y un posterior ataque nucleofílico por el ión cloruro, aportado por el clorhidrato del 6-aminopenicilánato 69, con la consecuente obtención del 6- $\alpha$ -cloropenicilánato de pivaloiloximetilo como producto secundario (ver figura 8, página 11). Además, como la reacción se lleva a cabo en fase heterogénea, el 6-diazopenicilánato 72, una vez formado, pasa a la fase orgánica disminuyendo así el riesgo de que sean hidrolizados el anillo  $\beta$ -lactámico y/o el éster doble.

Figura 38



El 6-diazopenicilánato de pivaloiloximetilo (72) fué caracterizado por sus propiedades espectroscópicas ( IR, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. No se pudo realizar espectro de masa ni análisis elemental debido a la inestabilidad del compuesto)

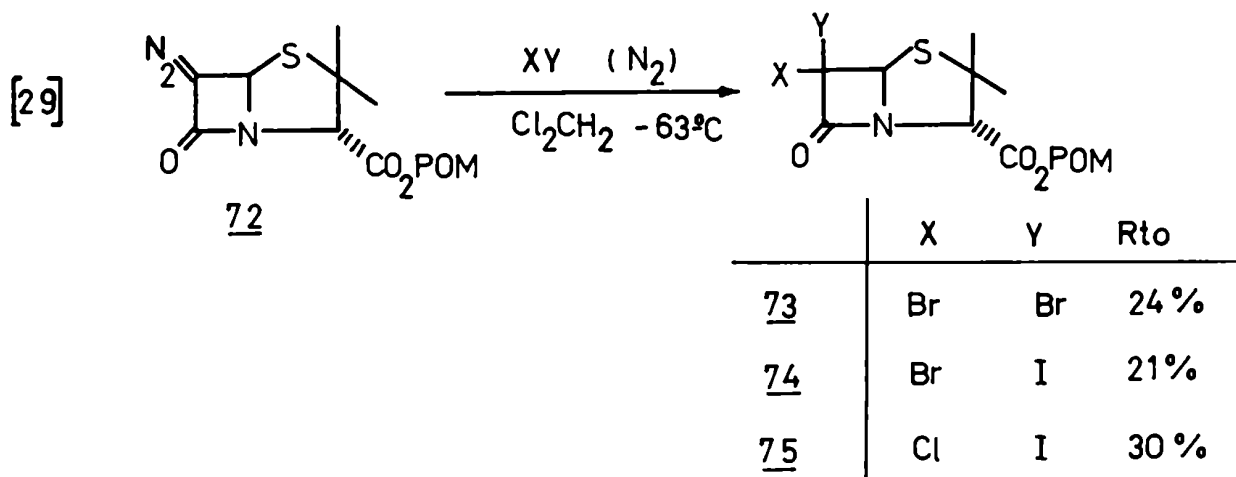
### 12.3 Halogenaciones

Una vez aislado y caracterizado el 6-diazopenicilanoato de pivaloiloximetilo (72), se procedió a estudiar su reacción con los interhalógenos.

La reacción del diazopenicilanoato 72 con el monobromuro de iodo (ver figura 39) fue seguida por cromatografía en capa delgada y se observó la formación de un único producto, el cual fue aislado por cromatografía rápida en columna de silicagel. Este producto, que resultó homogéneo en varios sistemas cromatográficos, fue recristalizado de MeOH y de éter de petróleo (60-90°C), siendo el MeOH el que conducía a mejores cristales.

Realizados los espectros de IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y EM, estos concuerdan con la estructura 74.

Figura 39

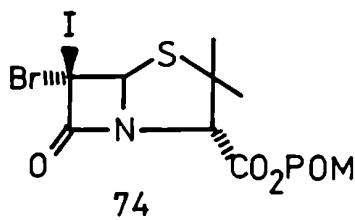


La obtención de un único producto dihalogenado indicaba que la reacción era altamente estereoselectiva. Para poder conocer la configuración del carbono 6 fue necesario recurrir a los estudios de difracción de rayos X. Para ello se prepararon monocristales de 74 por cristalización lenta de su solución metanólica, los cuales fueron enviados al grupo de cristalografía de ra-

yos X de la Universidad Nacional de La Plata , para su estudio.

La configuración absoluta del carbono 6 determinada mediante el método ya mencionado , resultó ser la siguiente :

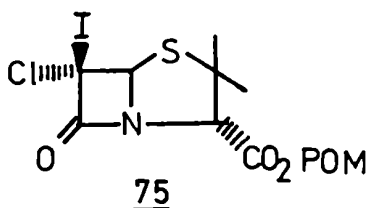
Figura 40



3S,5R,6R -6-iodo-6-bromo- penicilanato  
de pivaloiloximetilo.

Se estudió en forma similar la reacción del 6-diazopenicilanato 72 con el monoclóruo de iodo , observándose también la formación de un único 6,6-diha-  
lopenicilanato(75) cuya configuración en el carbono 6 , determinada por di-  
fracción de rayos X, se muestra a continuación :

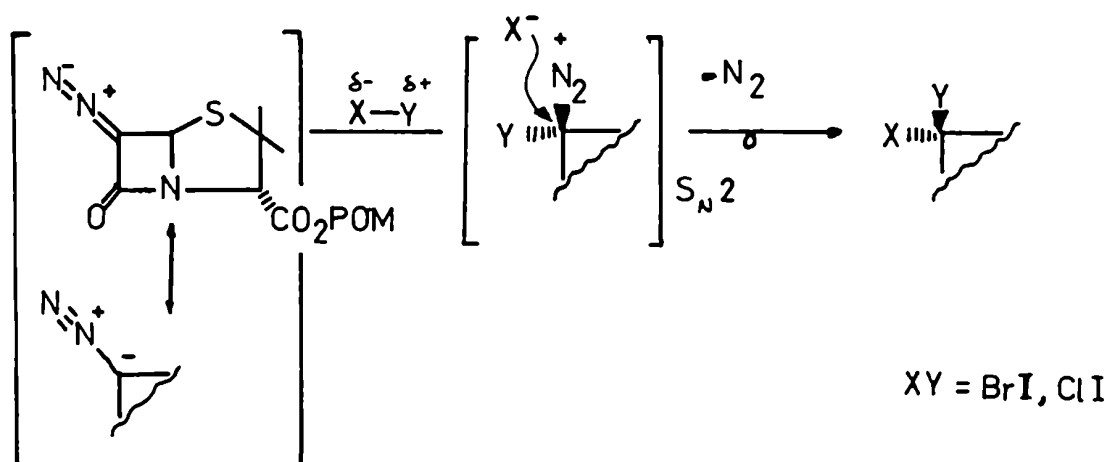
Figura 41



3S,5R,6R-6-iodo-6-cloro-penicilanato  
de pivaloiloximetilo.

Estos resultados permitieron proponer que la estereoselectividad se debe a un ataque inicial del electrófilo exclusivamente por la cara  $\alpha$  , que es la menos impedida estéricamente de acuerdo a los modelos moleculares. La sal de diazonio intermedia así formada , sufriría luego una sustitución nucleofílica bimolecular del grupo diazonio por el anión halogenuro. (Ver figura 42 )

Figura 42



En base a este mecanismo propuesto , y a la reacción de halofluoración de  $\alpha$ -diazocetonas y  $\alpha$ -diazooésteres desarrollada por Olah<sup>(66)</sup>, se pensó introducir el electrófilo  $Y^+$  y el nucleófilo  $X^-$ , en forma separada al medio de reacción. Es decir que un reactivo proveyese el halógeno positivo y otro el negativo. De esta forma se podría obtener una gran variedad de 6,6-dihalopenicilatos en forma estereoselectiva , con la ventaja adicional de no recurrir al empleo de interhalógenos de difícil obtención y manejo como el FBr , PCl, etc.

Se decidió emplear N-halosuccinimidias como fuentes de halógenos positivos y halogenuros de sodio o potasio como fuentes del nucleófilo . Dado que la reacción se llevaría a cabo en solventes orgánicos , como se explicó antes , se solubilizarían los haluros de sodio o potasio con el uso de éteres corona.

Obviamente no se pueden emplear en dicha reacción una N-halosuccinimida que posea un halógeno de mayor electronegatividad que la del halógeno del haluro de potasio (sodio) , puesto que se produciría una reacción redox como la ejemplificada para el caso de emplearse NCS y IK (Ver figura 43 )

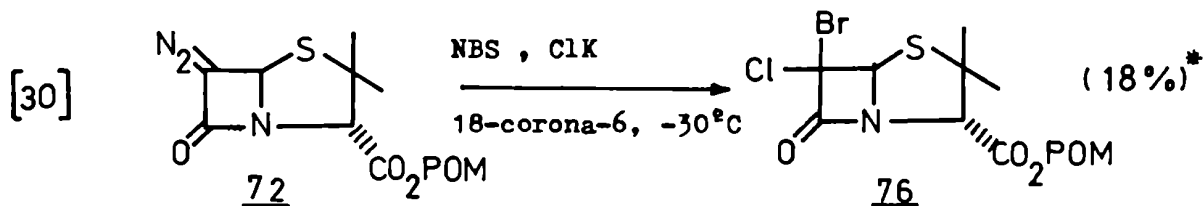
Figura 43

o sea



Se hizo reaccionar el 6-diazopenicilano 72 con NBS y ClK y se siguió la reacción por CCD, la cual mostró la formación de un único producto, el cual fue aislado por cromatografía en columna de carbón activado. (La columna de carbón activado no produce descomposición del 6,6-dihalopenicilano como lo hace la de silicagel, gracias a lo cual se pudo mejorar el rendimiento)

Este producto, que resultó homogéneo por CCD (en varios sistemas), fue recristalizado de metanol, y sus espectros de IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C y EM, indican que se trata del 6-cloro-6-bromo-penicilano de pivaloiloximetilo (76)

Figura 44

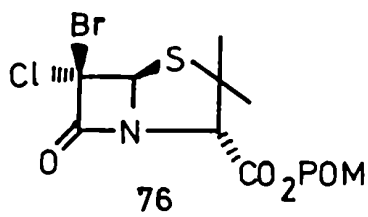
Se obtuvieron monocristales de dimensiones adecuadas para su estudio por difracción de rayos X, por cristalización lenta de su solución metanólica. La estructura determinada mediante dicho método se muestra en la figura 45.

---

\* Con respecto al clorhidrato del 6-aminopenicilano 69.



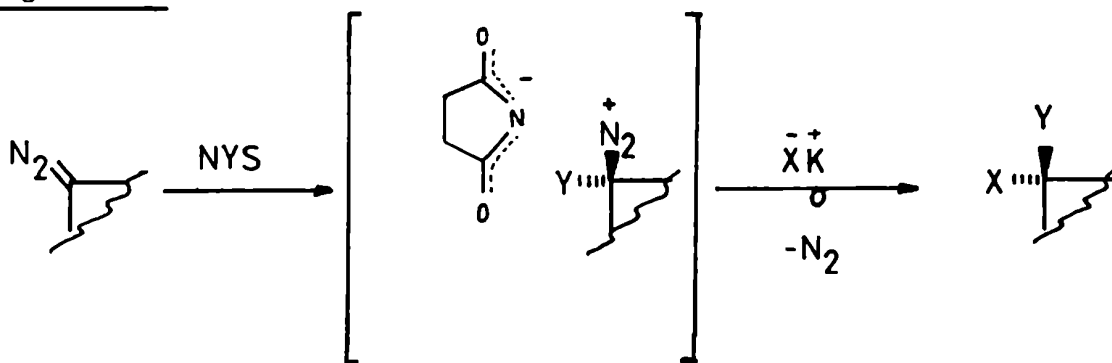
Figura 45



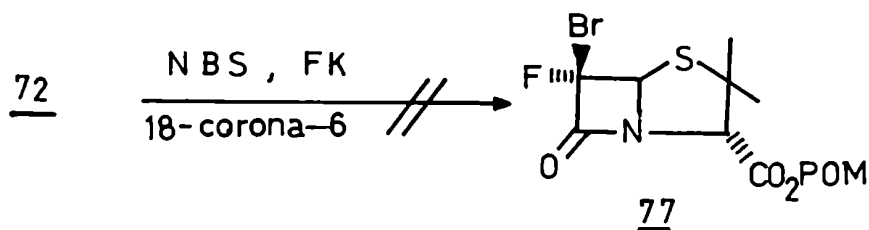
3S,5R,6R-6-cloro-6-bromo-penicilinato de pivaloiloximetilo.

Esta configuración está de acuerdo con el mecanismo esperado para esta reacción (ver figura 46) , que es similar al de la reacción con interhalógenos. (figura 42)

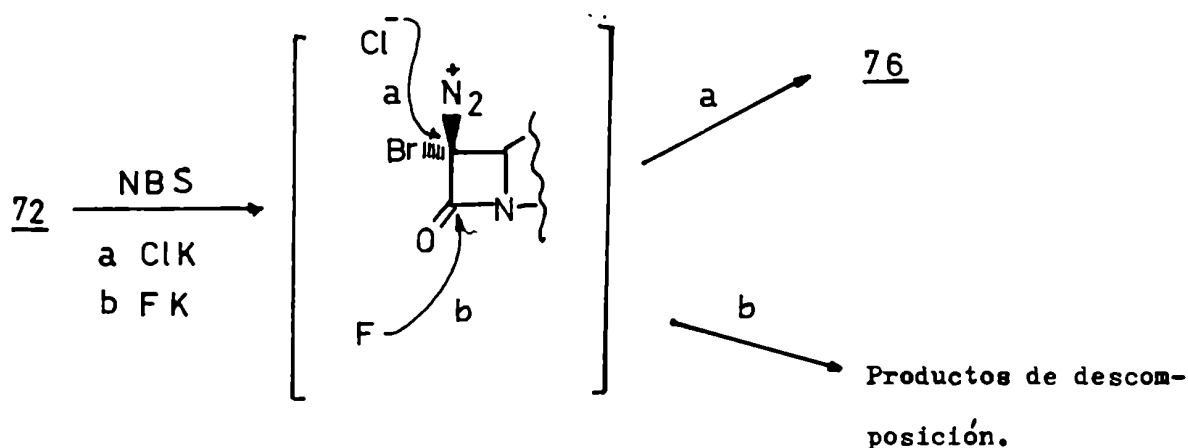
Figura 46



Siguiendo el método empleado para esta última reacción , utilizando fluoreuro de potasio en lugar del cloruro , se intentó sintetizar el 6- $\alpha$ -flúor-6- $\beta$ -bromopenicilinato de pivaloiloximetilo(77) . Sin embargo solamente se detectaron varios productos de descomposición según la CCD .( Poseen  $R_f$  muy inferiores a los correspondientes a los 6,6-dihalopenicilatos de pivaloiloximetilo- $R_f$  0.0 frente a 0.8- Esta mayor polaridad indica una destrucción del núcleo penam y/o del éster doble ).

Figura 47

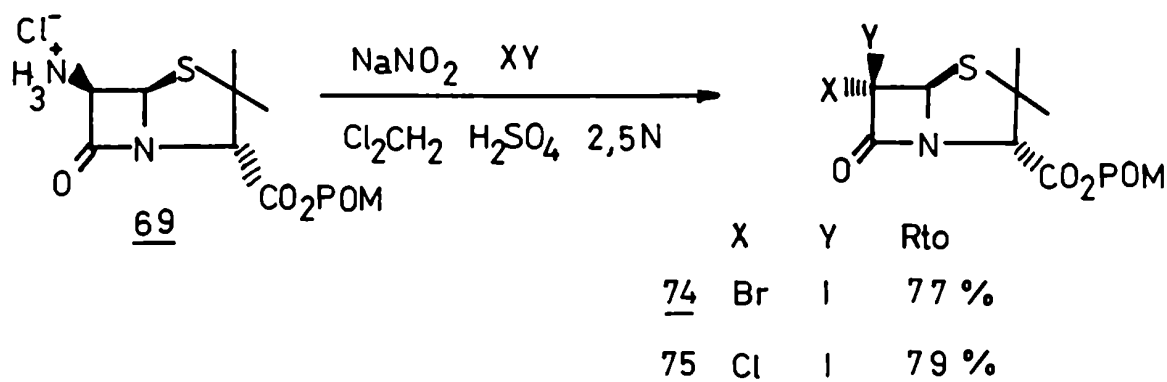
Una explicación de este resultado negativo puede ser la mayor dureza del anión fluoruro respecto al cloruro<sup>(68)</sup>. Ya era conocido<sup>(69)</sup> que la posición 6 es atacada solamente por los nucleófilos blandos, mientras que los duros abren el anillo  $\beta$ lactámico. Por esta razón se supone que en el presente caso el fluoruro ataca al carbono carbónico en lugar de hacerlo sobre el carbono 6 de la sal de diazonio intermediaria. (figura 48)

Figura 48

Posteriormente a la realización de las halogenaciones del 6-diazopenicilinato 72 mostradas en esta sección, fué publicada la síntesis de ácidos 6,6-dihalopenicilánicos desarrollada por Volkmann<sup>(9)</sup> (año 1982). Debido a que la técnica de Volkmann presentaba altos rendimientos y a su simplicidad, que

ahorraba un paso sintético , se decidió emplearla para obtener los 6,6-dihalopenicilanatos de pivaloiloximetilo 73,74 y 75 . Los productos obtenidos aplicando esta técnica son idénticos a los provenientes de la técnica anterior ,de acuerdo a la comparación de sus propiedades físicas y espectroscópicas (PF ; CCD , IR , RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C.)

Figura 49

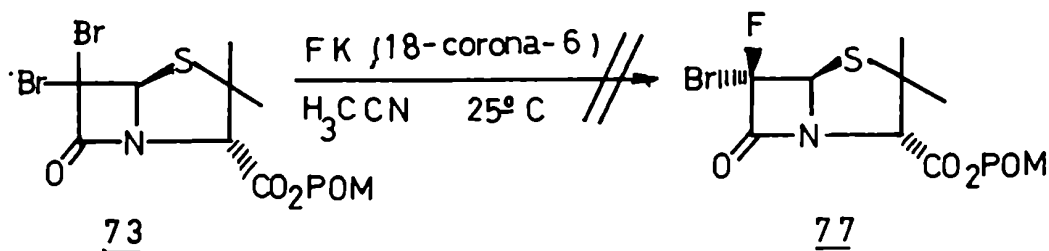


Como se puede apreciar en la figura 49 los rendimientos fueron más altos que con el método anterior , por lo que en lo sucesivo se empleó esta técnica para preparar dichos compuestos con el fin de utilizarlos como materia prima para las oxidaciones y dehalogenaciones que se verán más adelante.

## 12.4 El anión fluoruro como nucleófilo

En forma similar a la preparación de fluoruros de alquilo<sup>(70,71)</sup>, se intentó obtener el 6-β-bromo-6-α-fluor penicilinato de pivaloiloximetilo (77) mediante una sustitución nucleofílica bimolecular de un átomo de bromo del derivado dibromado 73 por un flúor, tratándola con fluoruro de potasio disuelto en cloroformo con la ayuda de 18-corona-6. No se observó reacción alguna a temperatura ambiente aún luego de 7 horas, sin embargo cuando se reemplazó el solvente por acetonitrilo la mezcla de reacción se oscureció inmediatamente. La CCD mostró la formación de dos productos intensamente coloreados, ambos de  $R_f$  muy inferior al del compuesto de partida lo que indicaría que no se trata del compuesto esperado. ( $R_f$  0.50 y 0.47  $\text{Cl}_3\text{CH}-\text{MeOH}-\text{HCO}_2\text{H}$  (9:1:1) / silicagel 60GF<sub>254</sub> frente a  $R_f$  0.54  $\text{Cl}_3\text{CH}$  /silicagel.)

Figura 50



### 13. Sulfóxidos

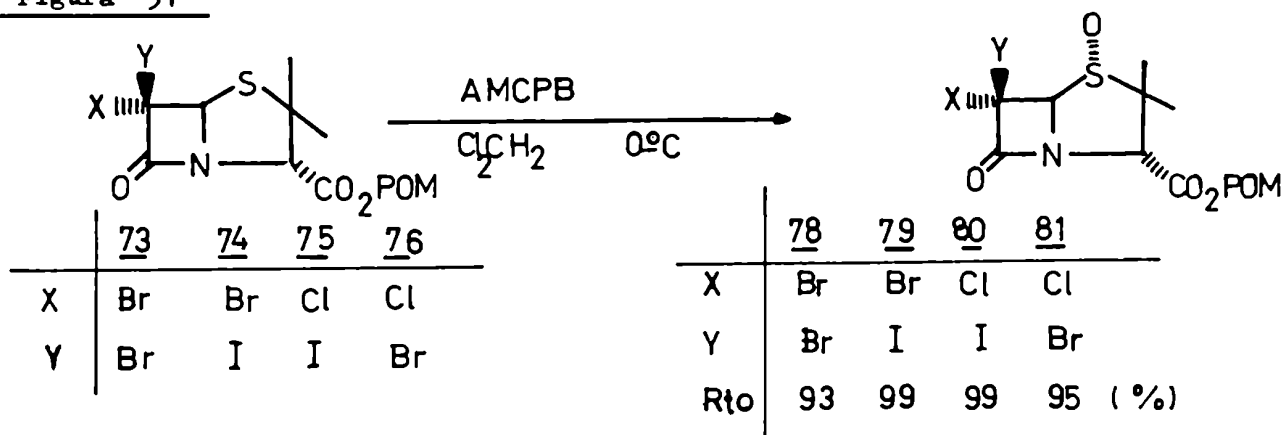
De los varios métodos conocidos para la oxidación del átomo de azufre del núcleo penam, que conducen a los sulfoxidos (ver página 18), se eligió el que emplea ácido metacloroperbenzoico en diclorometano, ya que este solvente es el que mejor disuelve los 6,6-dihalopenicilانات de pivaloiloximetilo, y lo que es más importante, es el método que posee mejores rendimientos según la literatura.

Otro método que tiene buenos rendimientos y solventes adecuados, es el que emplea ozono como oxidante (ver tabla 1), pero no pudo ser ensayado con los 6,6dihalopenicilانات de pivaloiloximetilo, puesto que no se disponía de un ozonizador en el laboratorio.

Las oxidaciones con AMCPB de los compuestos 73-76 fueron seguidas por CCD observándose la formación de un producto mayoritario y otro de  $R_f$  levemente menor presente este último en proporción muy baja.

Con el producto crudo de tales oxidaciones se realizaron los espectros de IR, RMN- $^1H$ , RMN- $^{13}C$ , sin purificación previa, los cuales concordaron con las estructuras que se muestran en la figura 51. La configuración del átomo de azufre en los sulfóxidos fué asignada en base a sus espectros de RMN- $^{13}C$  según lo visto en la sección 10.2.

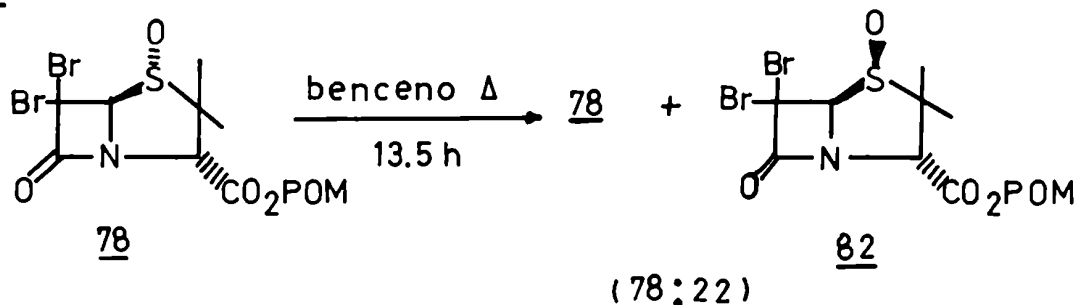
Figura 51



Cuando se calentó a reflujo una solución de 78 en benceno con la intención de equilibrar ambos sulfóxidos, se observó por CCD que la relación entre las intensidades de las manchas cambiaba, aumentando la proporción del compuesto de menor  $R_f$ . Una vez que no se apreció más cambios por CCD, se evaporó el solvente y se registró un espectro de RMN- $^1\text{H}$  al residuo.

El espectro así obtenido muestra, superpuestas a las señales del compuesto 78, las señales del  $\beta$ -sulfóxido 82 (obtenido posteriormente por otra vía sintética. Ver página 73) lo cual, junto con el hecho de que el  $\beta$ -sulfóxido 82 posea el mismo  $R_f$  que el compuesto minoritario de la mezcla, condujo a la asignación de la composición que se muestra en la figura 52 para el producto crudo de la reacción, o sea de la mezcla en equilibrio de los sulfóxidos.

Figura 52



La relación molar entre los dos componentes de la mezcla se estableció por medio de las integraciones para las señales de las  $\text{HC}_3$  de ambos sulfóxidos. (También pueden ser utilizadas para el mismo fin las integraciones de las señales de los  $\text{Me}(\beta\text{-C}2)$  (Ver la figura 53).

El  $\beta$ -sulfóxido del 6,6-dibromopenicilano de pivaloiloximetilo (82) fue sintetizado estereoselectivamente según se muestra en la figura 54. Se aprovechó para ello el control de la aproximación del AMCPB ejercido por el grupo amino de la posición 6 mediante un puente de hidrógeno intermolecular, para lograr la introducción de un átomo de oxígeno en la posición 1, exclusivamente.

Figura 53 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H de la mezcla de los epímeros 78 y 82 en equilibrio .

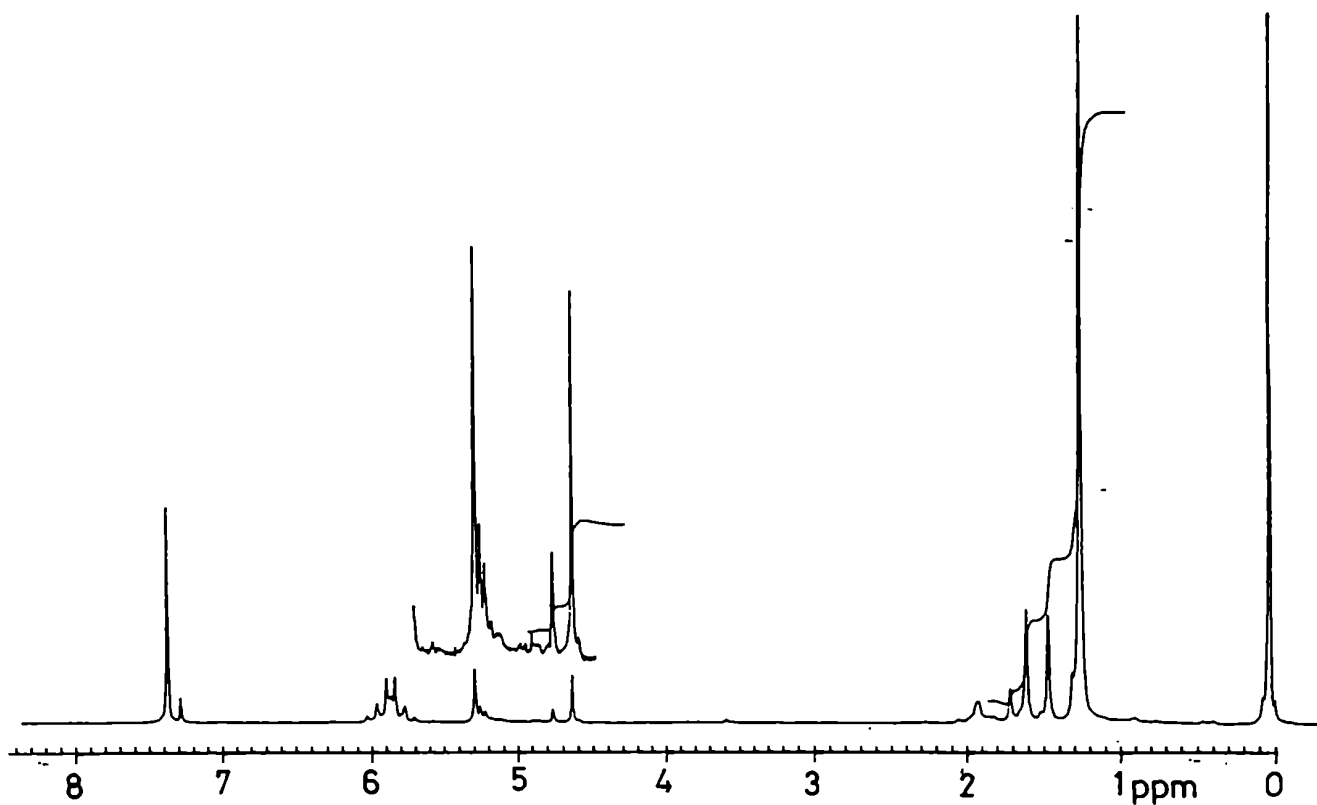
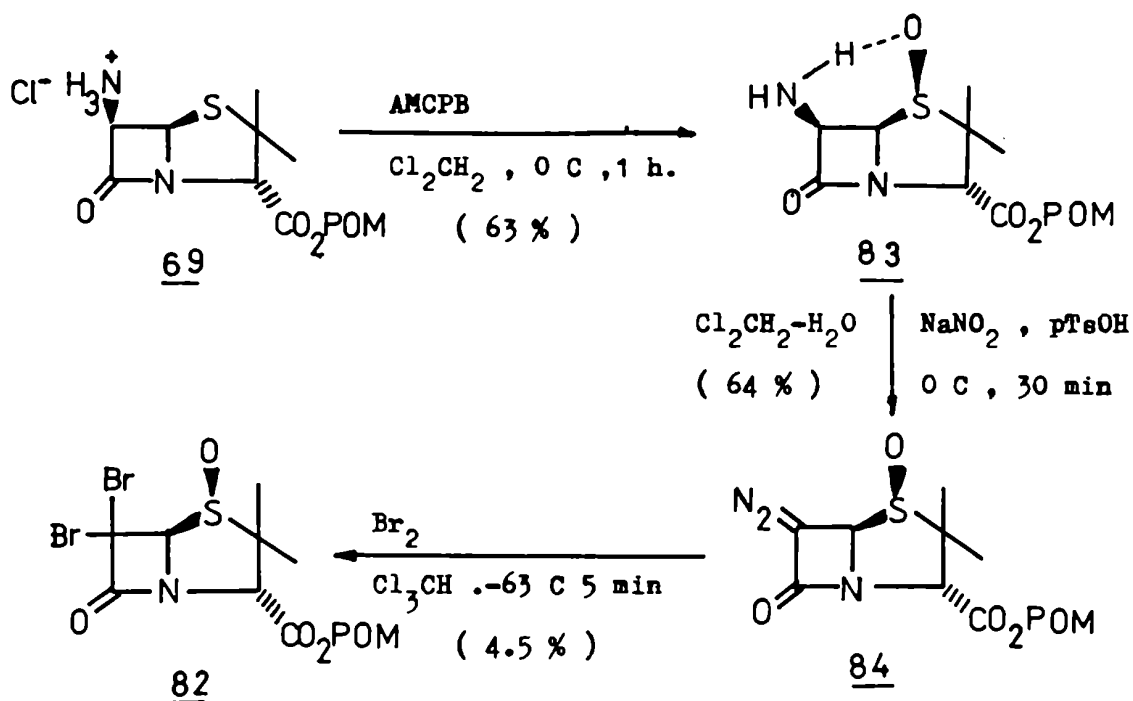


Figura 54



Rendimiento global: 2.1%

El producto del primer paso de esta síntesis (83) no requirió purificación alguna según se vio por CCD y fué caracterizado por sus propiedades espectroscópicas ( IR , RMN- $^1\text{H}$  , RMN- $^{13}\text{C}$  ) y la configuración del átomo de azufre se asignó en base al espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  .(En particular por la proximidad entre las señales de los metilos geminales del C2 . Ver secciones 10.2 y 18.1 )

El compuesto 83 fué diazotado siguiendo el mismo método empleado anteriormente con el 6-aminopenicilano 69 , observando el avance de la reacción mediante CCD. El producto obtenido (84) , resultó ser suficientemente puro y estable como para ser caracterizado por sus espectros de RMN- $^1\text{H}$  e IR, los que fueron comparados con los datos publicados por S.Adam (31) para los sulfoxidos del 6-diazopenicilano de pivaloiloximetilo .( Adam y col. realizan una oxidación con ácido metacloroperbenzoico del 6-diazopenicilano 72 por



lo que obtienen una mezcla de ambos epímeros en la posición 1, que luego tuvieron que separar cromatográficamente con la consecuente pérdida de rendimiento .)

El siguiente y último paso , la halogenación , fué realizada del mismo modo que con el 6-diazopenicilinato 72 y seguida por CCD. El producto crudo consistía en una mezcla de varios compuestos , de los cuales uno poseía el mismo  $R_f$  que el producto minoritario de la epimerización del  $\alpha$ -sulfoxido del 6, 6-dibromopenicilinato de pivalóiloximetilo 78 , mientras que los restantes productos tenían todos  $R_f$  mucho menores .

Se intentó aislarlo por cromatografía preparativa en capa delgada , pero cuando se procedió a verificar mediante CCD la homogeneidad de las sustancias aisladas , se observó que eran mezclas de compuestos de muy diversos  $R_f$  lo cual indicaba la descomposición durante el proceso de separación cromatográfica. Por este motivo se empleó cromatografía rápida en columna para abreviar el tiempo que los productos estarían en contacto con la silicagel . De este modo se pudo aislar el producto 82 , aunque con un rendimiento muy bajo. Este compuesto fué caracterizado por sus propiedades espectroscópicas ( IR , RMN- $^1H$  y RMN- $^{13}C$ ), siendo la configuración del átomo de azufre asignada por las posiciones relativas de las señales de los metilos geminales del C2 en el espectro de RMN- $^{13}C$ . (Ver sección 10.2 )

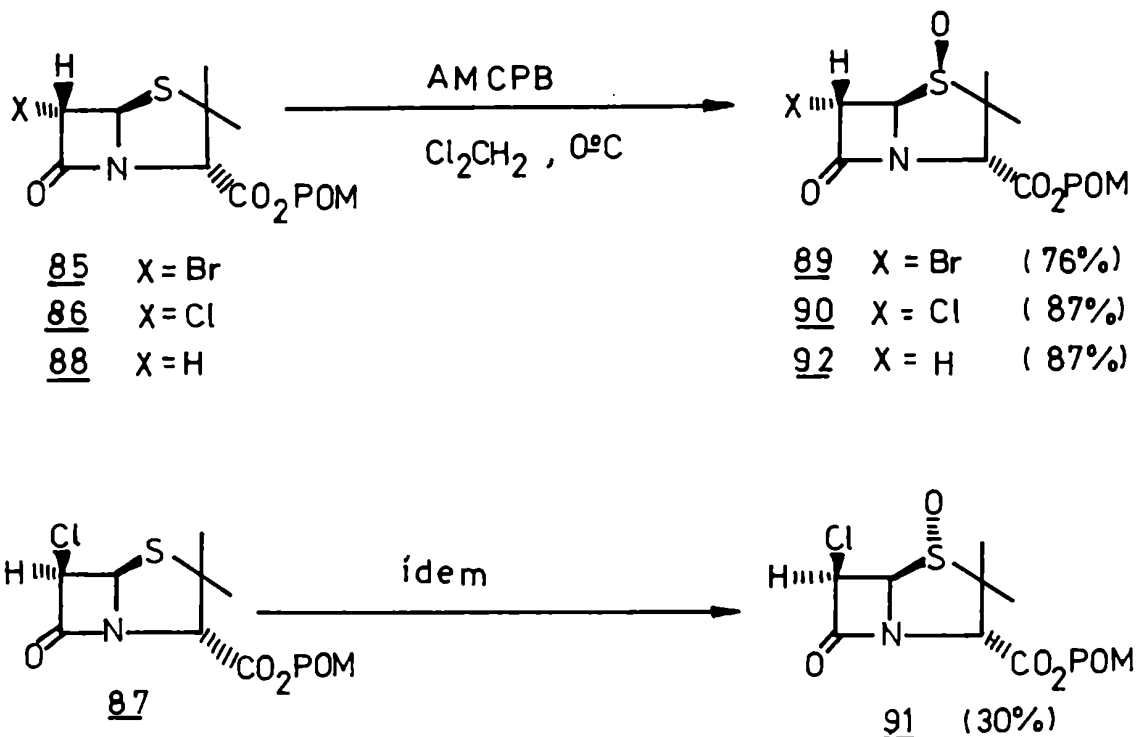
Cuando se realizaron las halogenaciones del 6-diazopenicilinato 84 con los interhalógenos ( BrI , ClI ) y con NBS/ClK -18-corona-6 , en las mismas condiciones experimentales , se obtuvieron productos crudos similares al de la reacción anteriormente vista . Estos productos crudos poseen cada uno de ellos un compuesto de  $R_f$  casi idéntico al del  $\beta$ -sulfoxido 82 , por lo que se supone la existencia en los mismos de los correspondientes  $\beta$ -sulfoxidos de los 6,6-dihalopenicilatos de pivalóiloximetilo.

Sin embargo fueron infructuosos los intentos de aislamiento de los  $\beta$  sulfóxidos por métodos cromatográficos , ya sean por CPCD , cromatografía en columnas de silicagel ,de celite o de carbón activado. Otras técnicas más simples como la recristalización , partición entre dos solventes y maceración de la mezcla con distintos solventes , tampoco dieron resultados satisfactorios.

Debido a que el aislamiento de los  $\beta$  sulfóxidos iba a requerir mayor cantidad de tiempo que el ya dispensado , se decidió postergarlo para continuar con el plan de investigación , ya que no era uno de los objetivos principales del mismo la síntesis estereoselectiva de dichos compuestos.

Cuando se realizaron las oxidaciones con AMCPB de los penicilانات 85 a 88 se obtuvieron los siguientes resultados:

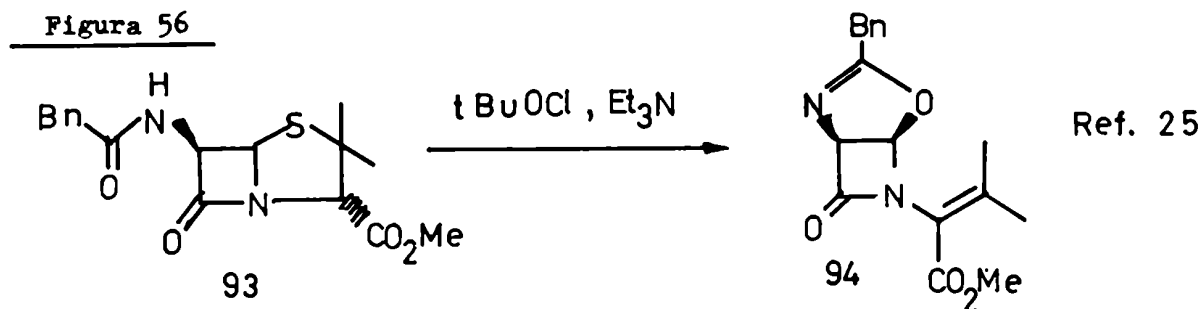
Figura 55



Los productos crudos de las tres primeras reacciones de la figura 55 no requirieron purificación posterior alguna, en el cuarto caso hubo que aislarlo por CPCD, lo cual bajó el rendimiento.

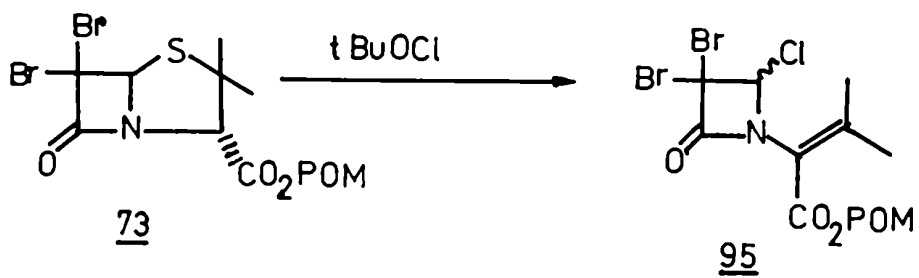
Los productos fueron caracterizados por sus propiedades físicas y espectroscópicas (PF, IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C) y la configuración del átomo de azufre asignada en base a sus espectros de RMN-<sup>13</sup>C como en los casos anteriores. Estas configuraciones concuerdan con las esperadas según lo visto en la introducción (página 21).

Se intentó llevar a cabo la oxidación del 6,6-dibromopenicilanoato 73 con hipoclorito de t-butilo en forma análoga a la oxidación de dialquíl y diarilsulfuros (72,7), ya que en este compuesto no hay una cadena lateral que pueda interferir en la reacción como en el caso del éster metílico de la bencilpenicilina (93).



Sin embargo se obtuvo, en lugar de los sulfóxidos esperados, un compuesto cuyas propiedades espectroscópicas (EM, IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C) concuerdan con la estructura 95 que se muestra en la figura 57. Este resultado descartaría la intervención de una N-cloramida en la reacción de la bencilpenicilina que sugirió Barton<sup>(25)</sup>.

Figura 57

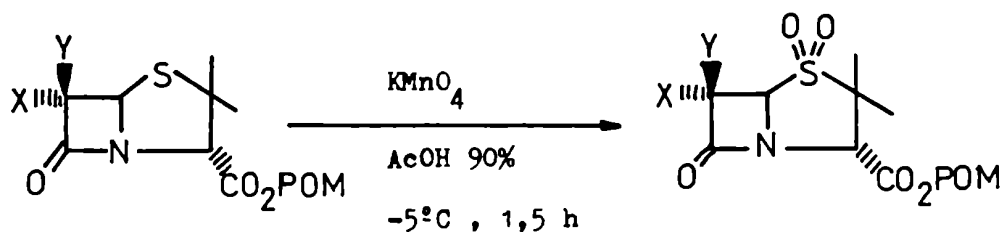


Rto: 33.1%

## 14. Sulfonas

Se realizaron las oxidaciones de los 6,6-dihalopenicilاناتos de pivaloiloximetilo , con permanganato de potasio en ácido acético acuoso (ver figura 58 ).Estas reacciones fueron seguidas por CCD y los productos crudos , que no necesitaron purificación posterior alguna , fueron caracterizados por sus propiedades espectroscópicas ( IR , RMN- $^1\text{H}$  , RMN- $^{13}\text{C}$  )

Figura 58



	X	Y
<u>73</u>	Br	Br
<u>74</u>	Br	I
<u>75</u>	Cl	I
<u>76</u>	Cl	Br
<u>86</u>	Cl	H
<u>85</u>	Br	H

	X	Y	Rto(%)
<u>95</u>	Br	Br	79
<u>96</u>	Br	I	94
<u>97</u>	Cl	I	89
<u>98</u>	Cl	Br	81
<u>99</u>	Cl	H	74
<u>100</u>	Br	H	77

Las dos últimas sulfonas fueron sintetizadas para utilizarlas como referencia en el estudio de los productos de las dehalogenaciones de las sulfonas 95 a 98 .

## 15 Dehalogenaciones

### 15.1 Introducción

Para poder estudiar las químic y estereoselectividades de las dehalogenaciones de los 6,6-dihalopenicilanatos mixtos de pivaloiloximetilo y las de sus sulfóxidos y sulfonas , era necesario conocer las configuraciones absolutas de los C6 y las conformaciones en solución de los compuestos mencionados .

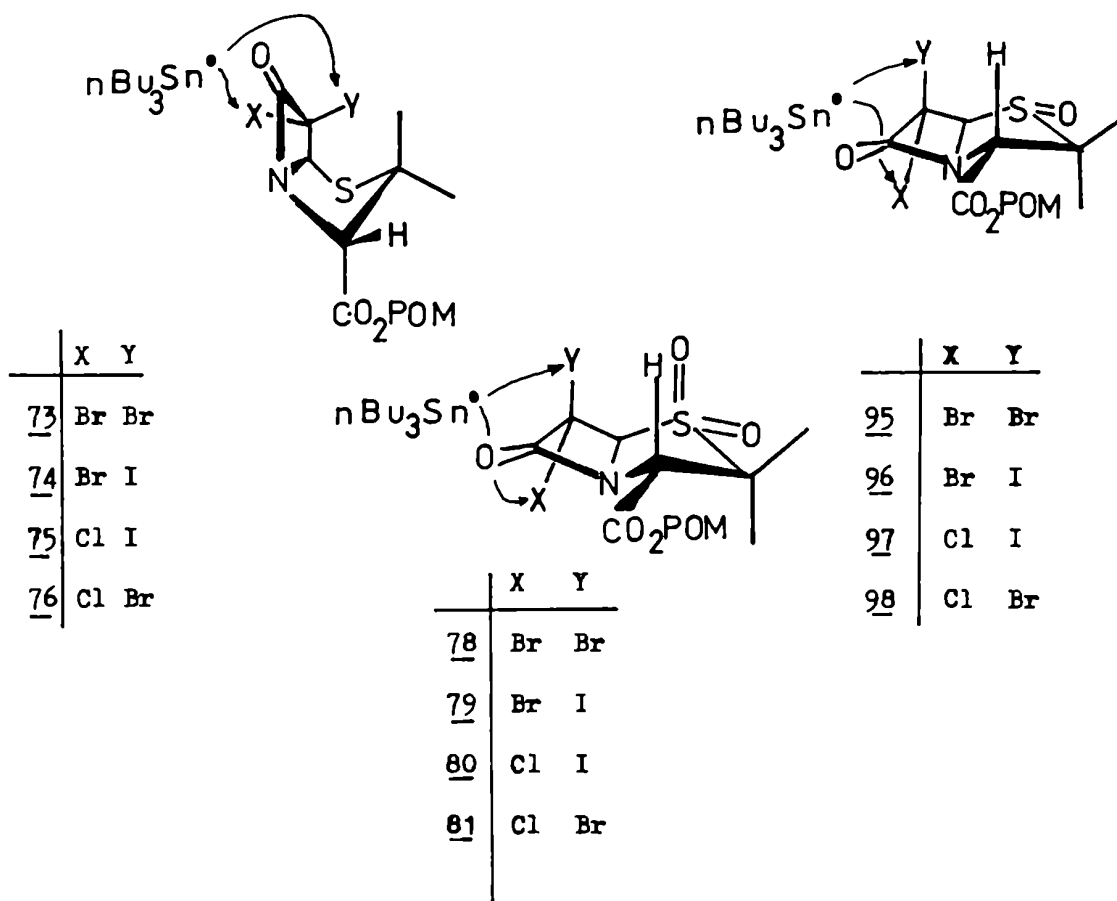
Las configuraciones absolutas del C6 en los compuestos 74 , 75 y 76 fueron determinadas por difracción de rayos X según se vió en la sección 12.3 . Como las condiciones experimentales bajo las que se realizaron las oxidaciones en la posición 1 de estos compuestos no dan lugar a suponer que ocurra epimerización alguna en el C6 , se consideró que los sulfóxidos y sulfonas de estos 6,6-dihalopenicilanatos , conservan inalteradas sus configuraciones en el carbono en cuestión.

En cuanto a las conformaciones en solución , estas fueron determinadas en base a los estudios efectuados empleando el efecto nuclear Overhauser ( ver más adelante la sección 17.4 ) sobre los compuestos 73 , 78 , 82 y 95 , y por analogía las de los restantes compuestos que se muestran en la figura 59 , ya que no es de esperar un cambio conformacional apreciable en el anillo de tiazolidina si se sustituye un halógeno por otro, en el C6 .

## 15.2 Dehalogenaciones con hidruro de tributil estaño

De acuerdo a las configuraciones del C6 y las conformaciones del núcleo penam en los 6,6-dihalopenicilanatos de pivaloiloximetilo y sus sulfóxidos y sulfonas, y teniendo en cuenta que el orden de reactividad de los haluros de alquilo frente al hidruro de tributilestaño es  $RI > RBr \gg RCl$  (24) (Los fluoruros de alquilo no reaccionan con el  $nBu_3SnH$ ), se infiere que, en los compuestos que se muestran en la figura 59, de los dos halógenos geminales el más reactivo se halla en la posición  $\beta$ . Esto implica una competencia entre la mayor reactividad del halógeno de dicha posición y el impedimento estérico que presenta la cara  $\beta$  para la aproximación del radical  $nBu_3Sn^\bullet$  al mismo.

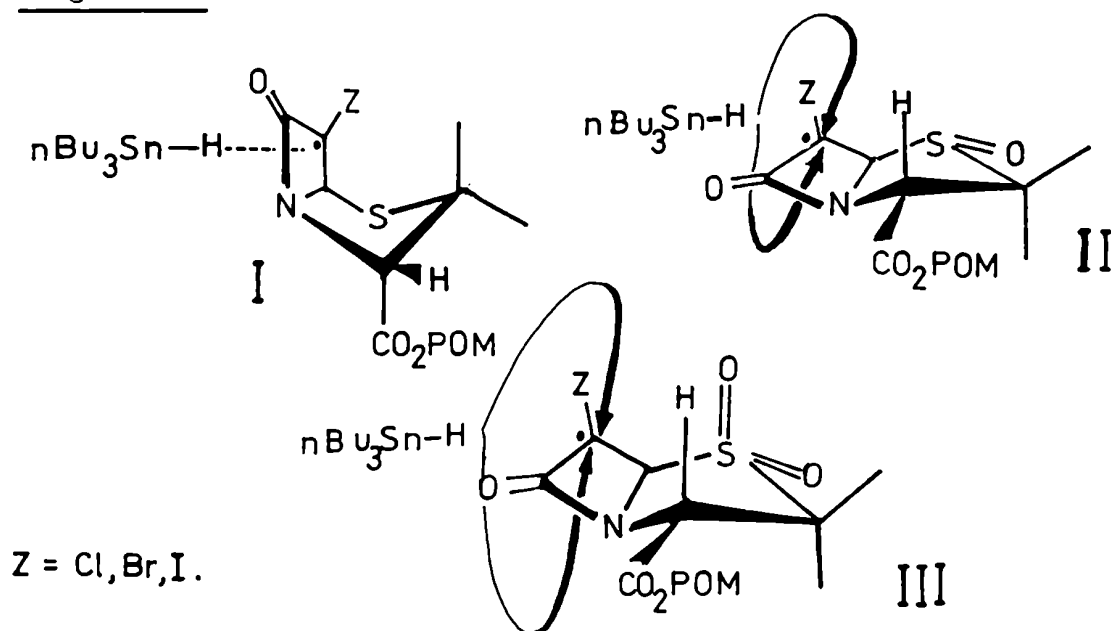
Figura 59



En la figura de la página anterior se puede observar que los sulfóxidos y sulfonas, debido a su conformación diferente de la de los sulfuros, presentan un menor impedimento estérico que estos últimos para el acercamiento del reactivo a la posición  $6\beta$ . También se puede observar que el oxígeno pseudoaxial de la posición 1 de las sulfonas se halla en una relación del tipo 1,3-diaxial con el halógeno de la posición  $6\beta$ , por lo que es de esperar un impedimento estérico en la cara  $\beta$  mayor en las sulfonas que en los  $\alpha$  sulfóxidos, aunque no tanto como en los sulfuros.

En cuanto a la estereoselectividad de la introducción del átomo de hidrógeno por el hidruro de tributilestaño, si se supone que la conformación del anillo de tiazolidina de los radicales formados por abstracción de un átomo de halógeno de los compuestos de la figura 59 es la misma que la de los 6,6-dihalopenicilانات de los cuales provienen, (ver la figura 60); se puede esperar, por consideraciones similares a las anteriores, una mayor estereoselectividad en el caso de los sulfuros que en el de los  $\alpha$  sulfóxidos, mientras que las sulfonas presentarían un comportamiento intermedio entre ambos.

Figura 60



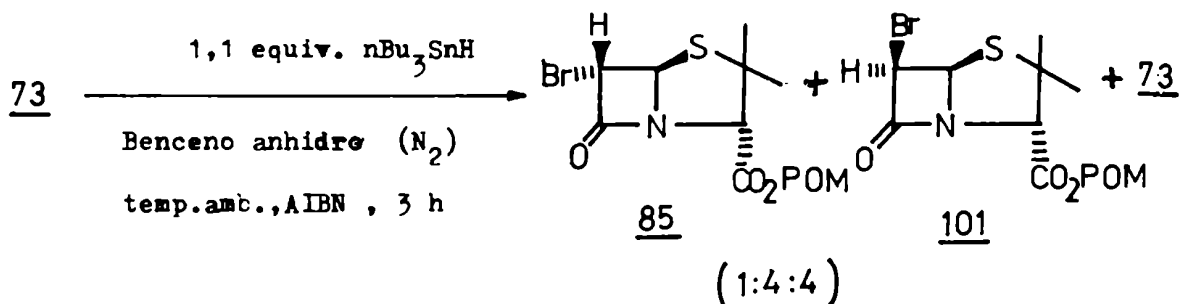


Se procedió entonces a realizar la dehalogenación del 6,6-dibromopenicilanoato de pivaloiloximetilo (73). Puesto que ambos halógenos geminales son iguales, sólo se pueden esperar dos productos monohalogenados: el 6- $\alpha$  y el 6- $\beta$ -bromopenicilanoatos 85 y 101 respectivamente (ver la figura 61).

La reacción fué seguida por CCD observándose la aparición de dos productos de menor  $R_f$  que el compuesto de partida. A las tres horas de comenzada la reacción se la detuvo por agregado de ácido acético glacial, dado que ya no se observaban cambios apreciables en el grado de avance de la reacción.

Luego de haber evaporado el solvente a presión reducida y eliminado el ácido acético por evaporación repetida de benceno, se logró aislar tras varios intentos unos pocos miligramos (8 mg) del producto de menor  $R_f$  (0.20, A) por CPCD, que resultó ser muy inestable (se destruye totalmente en 30min a temperatura ambiente) por lo que sólo se le pudo registrar el espectro de RMN- $^1H$ . De los otros dos productos aislados, el de mayor  $R_f$  (0.54, C) resultó ser idéntico al compuesto de partida (73), mientras que el de  $R_f$  intermedio (0.28, B) fué caracterizado por sus espectros de RMN- $^1H$ , RMN- $^{13}C$  y IR, como el 6- $\alpha$ -bromopenicilanoato de pivaloiloximetilo (85). Cabe mencionar que la configuración del C6 en los compuestos B y A se asignó en base al valor de la constante de acoplamiento entre los HC5 y HC6 (1.5 Hz y 4.0 Hz respectivamente), correspondiéndoles las estructuras 85 y 101, en ese orden.

Figura 61



En la figura 62 se pueden ver las asignaciones de los espectros de RMN de los compuestos 85 y 101 y su comparación con los datos publicados para otros 6-bromo-penicilانات .

Figura 62

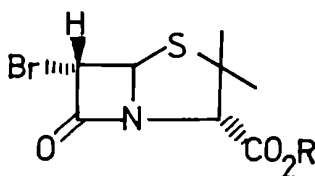
	RMN- <sup>1</sup> H (δ en ppm)			
	<u>85</u>	<u>19</u> <sup>(12)</sup>	<u>102</u> <sup>(18)</sup>	<u>23</u> <sup>(8)</sup>
Me α	1.49ppm	1.48		1.38
Me β	1.60	1.53	1.68	1.58
HC3	4.56	4.57	4.66	4.52
HC5	5.33	5.42	5.42	5.38
HC6	4.76	4.82	4.81	4.76
OCH <sub>2</sub> O	5.84 y 5.81 ( ambos d, J=5.6Hz )			
tBu	1.22			

} d , J=1.5 Hz

85 R= POM

19 R= Me

102 R=-CH<sub>2</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Br



RMN-<sup>13</sup>C (δ en ppm.)

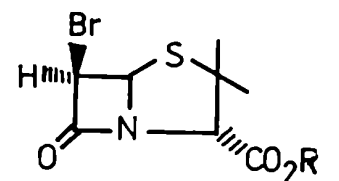
	C2	C3	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
<u>85</u> ** (Cl <sub>3</sub> CD)	64.4	69.2	70.0 <sup>#</sup>	48.9	165 <sup>#</sup>	167 <sup>*</sup>	79.4	176	38.3	26.4	25.3	33.3
<u>19</u> <sup>(28)</sup> (Me <sub>2</sub> CO-d <sub>6</sub> )	65.1	70.1	70.6	49.8	-	-	-	-	-	-	25.6	33.3

\*Asignaciones intercambiables .

\*\*Registrado empleando la secuencia de pulsos APT. Para la numeración de los carbonos ver la sección 18.1.

Figura 62 (Cont.)

	RMN- <sup>1</sup> H (Cl <sub>3</sub> CD, δ en ppm)			
	<u>101</u>	<u>5</u> <sup>(21)</sup>	<u>103</u> <sup>(74)</sup>	
Me α	1.50	1.57	1.26	
Me β	1.67	1.71	1.65	
HC3	4.54	4.59	4.61	
HC5	5.56	5.59	5.67	} todos d, J= 4 Hz.
HC6	5.32	5.37	5.30	
OCH <sub>2</sub> O	5.84 y 5.78 (ambos d, J=5.6Hz)			
tBu	1.22			



101 R = POM  
5 R = H  
103 R = CH<sub>2</sub>

A raíz de la inestabilidad del 6-β-bromopenicilano 101, se registró un espectro de RMN-<sup>1</sup>H a un producto crudo recién preparado (ver figura 63) y se determinaron las proporciones en que se hallan los productos en el mismo según se muestra a continuación:

Área correspondiente al HC6 de 85 = 2

" " " HC5 de 101 = 8

Con estos dos datos, y teniendo en cuenta que

Área correspondiente a los HC3 de 73, 85 y 101 = 18

Se deduce que

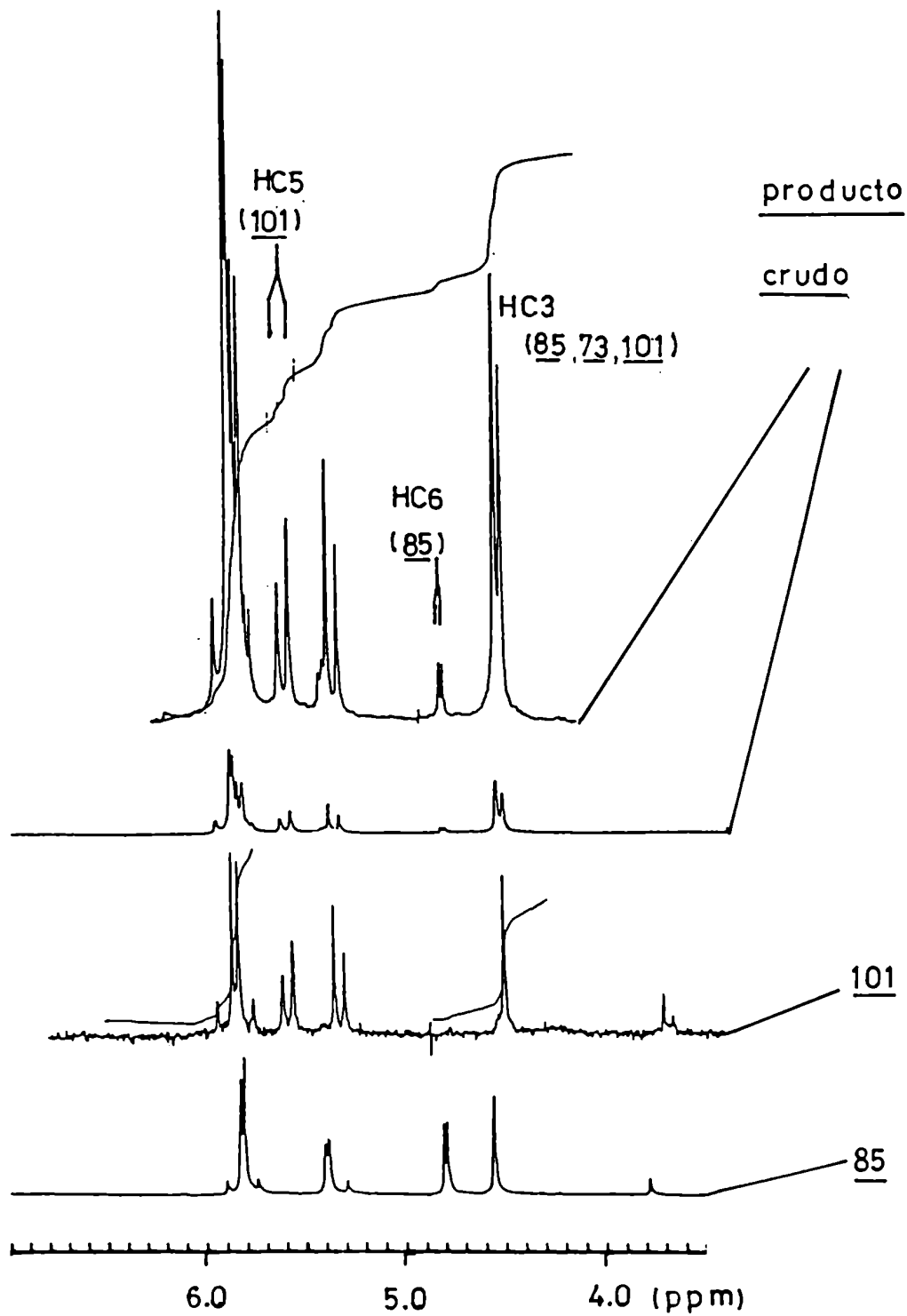
Área corresp. al HC3 de 73 = 18 - (8 + 2) = 8

Por lo que la relación molar entre 85, 101 y 73 es

2 : 8 : 8 o sea 1 : 4 : 4

Este resultado refleja la estereoselectividad del nBu<sub>3</sub>SnH para introducir el átomo de hidrógeno, pero no brinda información alguna sobre la estereoselectividad de la abstracción del halógeno según se discutió anteriormente.

Figura 63 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo de la reducción del 6,6-dibromopenicilanoato de pivaloiloximetilo(73).



A continuación se estudiaron las dehalogenaciones del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -bromo- y 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodopenicilanos de pivaloiloximetilo ( 75 y 76 respectivamente ) llevadas a cabo en las mismas condiciones experimentales que la anterior . ( Ver la figura 64.)

En ambos casos la reacción fué seguida por CCD , pero esta vez los productos no fueron visibles bajo la luz ultravioleta con el indicador de fluorescencia de la silicagel de la placa cromatográfica ( 254 nm ) como lo eran los compuestos 85 y 101 , sino que hubo que revelar las placas con una solución de anisaldehído y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en AcOH y luego calentarlas a 120°C . Esto indicaría que no se hallan presentes entre los productos de estas dos últimas reducciones ni 6-bromo ni 6-iodopenicilanos de pivaloiloximetilo ( Estos últimos deben absorber al UV ya que los ioduros de alquilo , como es bien conocido , absorben a mayores longitudes de onda que los bromuros.)

Previamente a la separación de los productos de las reacciones por cromatografía rápida en columna , se registraron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de los productos crudos para calcular la relación de 6- $\beta$  a 6- $\alpha$ -halopenicilanos presentes en los mismos. Las estructuras de los productos aislados fueron asignadas en base a los espectros de IR , RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C . Es destacable la estabilidad del 6- $\beta$ -cloropenicilano de pivaloiloximetilo , el cual no mostró descomposición alguna después de permanecer tres horas a temperatura ambiente .

Los resultados de estas dos últimas reacciones ( ver figura 64 ) indican el predominio de la quimioselectividad del hidruro de tributil estaño sobre el impedimento estérico que presenta la molécula para el acercamiento del radical nBuSn<sup>•</sup> a la posición 6- $\beta$ .

Como era de esperar de acuerdo a lo discutido anteriormente , la estereoselectividad de la introducción del átomo de hidrógeno en la posición 6 ( refle-

jada en la relación entre los 6- $\beta$  y 6- $\alpha$ -halopenicilanatos presentes en el producto crudo), es independiente de la naturaleza del halógeno que posee el radical I ( ver figura 65 )

Figura 64.

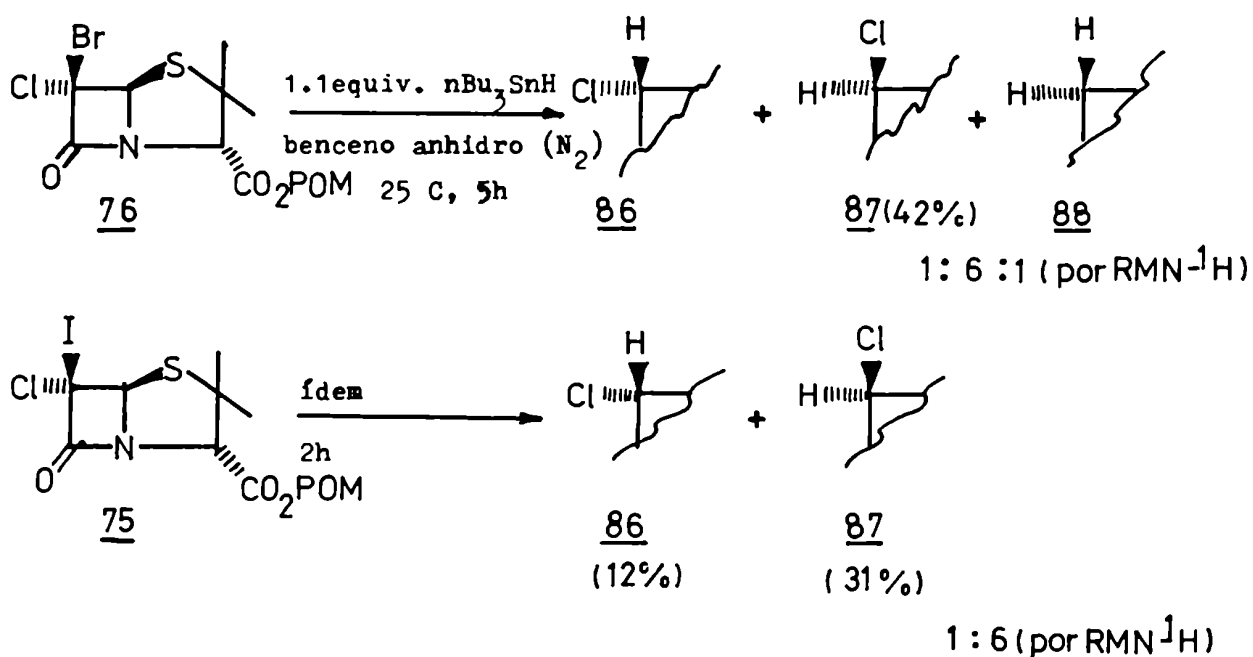
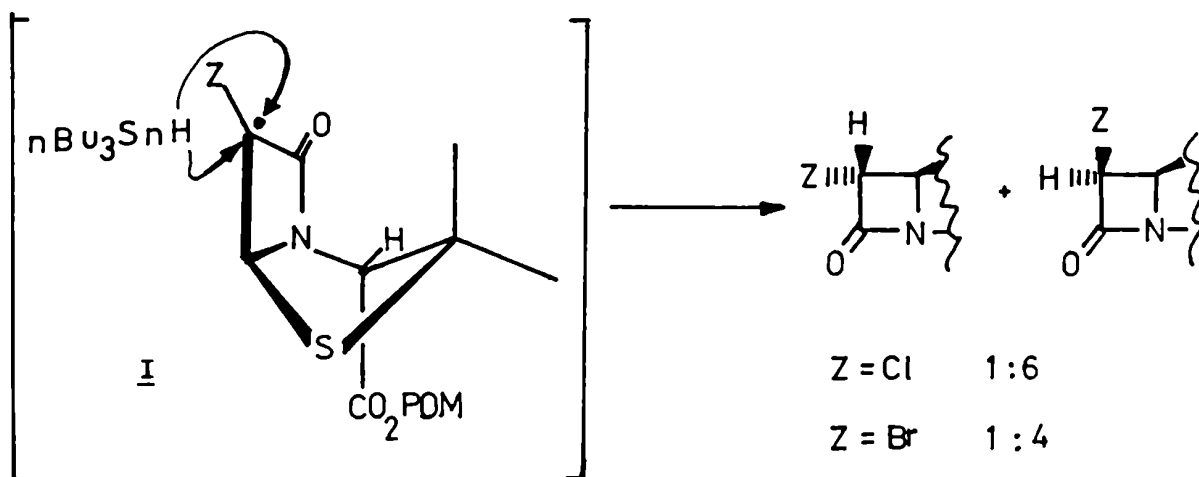


Figura 65



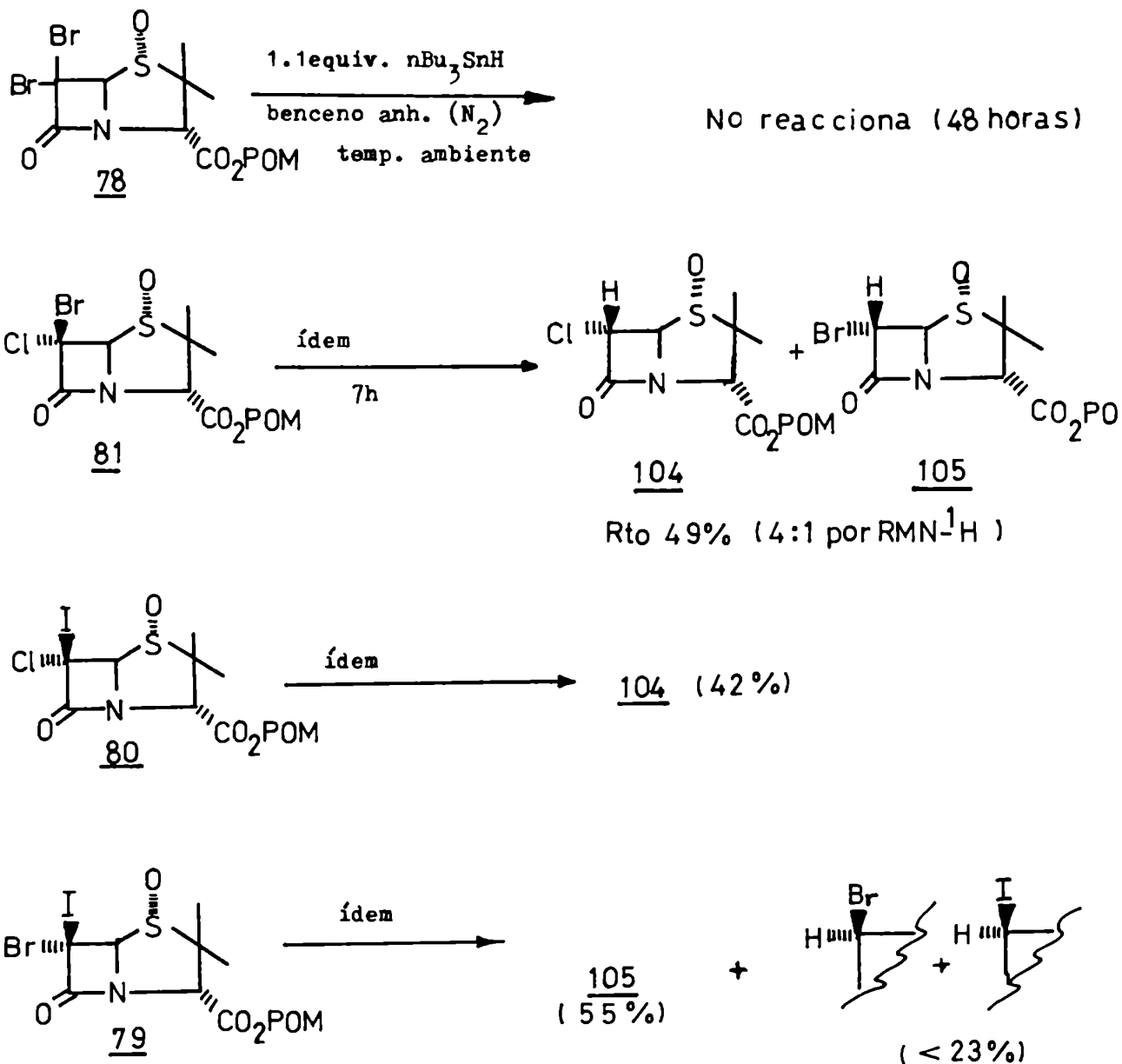
Las composiciones de los productos crudos de las reacciones de la figura 64 se calcularon en forma similar a lo hecho anteriormente para el producto crudo de la reacción de la figura 61, utilizando para ello como elemento de comparación los espectros de los compuestos 86,88 y 87 que fueron obtenidos mediante tratamiento del 6-aminopenicilano 69 con  $\text{NaNO}_2$  y  $\text{HCl}$  (técnica similar a la de la referencia 13) el primero, por dehalogenación exhaustiva del 6,6-dibromopenicilano 73 el segundo (ver más adelante) y el tercero fue aislado de los productos crudos en cuestión.

Cuando se realizó la dehalogenación del 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodopenicilano de pivaloiloximetilo (74), siguiendo el mismo procedimiento que en las tres reacciones anteriores, el producto crudo obtenido presentó un espectro de RMN- $^1\text{H}$  con señales muy próximas que impiden determinar la composición de la mezcla. Se intentó aislar los productos por CPCD aunque sin éxito alguno a causa de la descomposición de los mismos durante el proceso y a la gran similitud de sus  $R_f$ , lo cual hizo que por este método cromatográfico sólo se pudiese aislar una pequeñísima cantidad de una mezcla de 6-halopenicilanos.

Se estudiaron en forma similar las dehalogenaciones de los  $\alpha$ -sulfóxidos 78 a 81, llevadas a cabo en las mismas condiciones experimentales que las anteriores. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 66.

Los compuestos 104 y 105 fueron caracterizados por sus espectros de IR, RMN- $^1\text{H}$  y RMN- $^{13}\text{C}$ . En cuanto a la identidad del halógeno presente en los mismos se deduce fácilmente del origen del compuesto. Por ejemplo, 105 se halla presente tanto en el producto crudo de la reacción con  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  de 79 como de 81 por lo que se deduce que el halógeno que posee 105 es el común a 79 y 81 es decir el bromo. Siguiendo un razonamiento semejante al anterior se deduce que el sustituyente de la posición  $\alpha$  del compuesto 104 es un átomo de cloro.

Figura 66



En la figura 66 se pueden observar dos hechos notorios, uno de ellos es que el sulfóxido 78 no reacciona con el  $\text{nBu}_3\text{SnH}$  en las mismas condiciones experimentales que en los demás casos, mientras que sí lo hace el compuesto 81. Esto muestra una clara influencia de un halógeno geminal sobre la reactividad del otro. En este caso al sustituir el átomo de bromo de la posición



6  $\alpha$  por uno de cloro , aumenta la reactividad del átomo de bromo de la posición 6  $\beta$  .

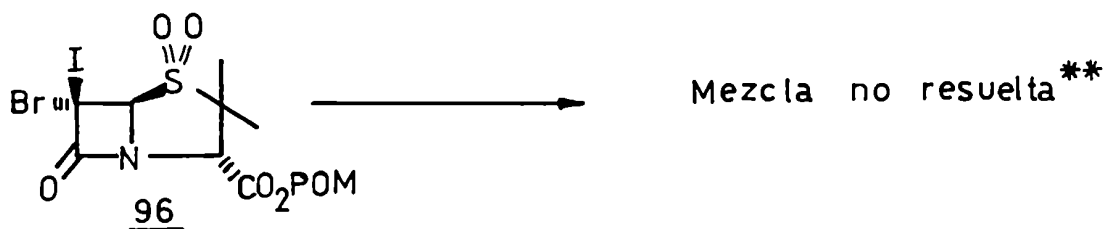
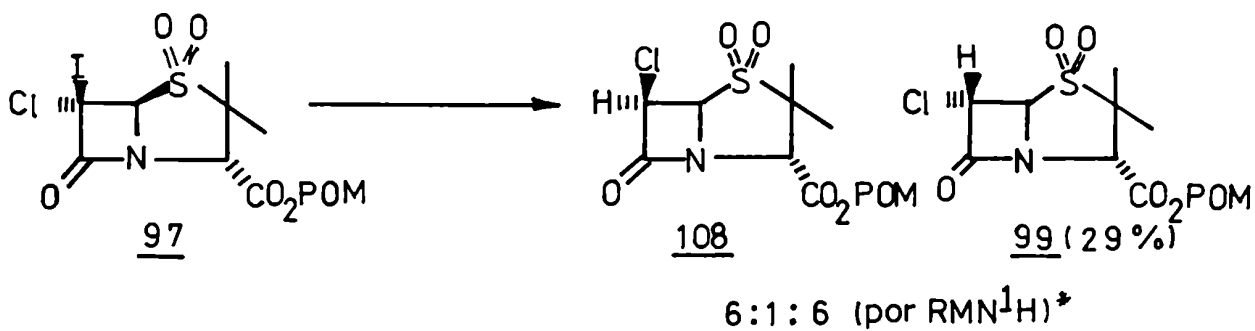
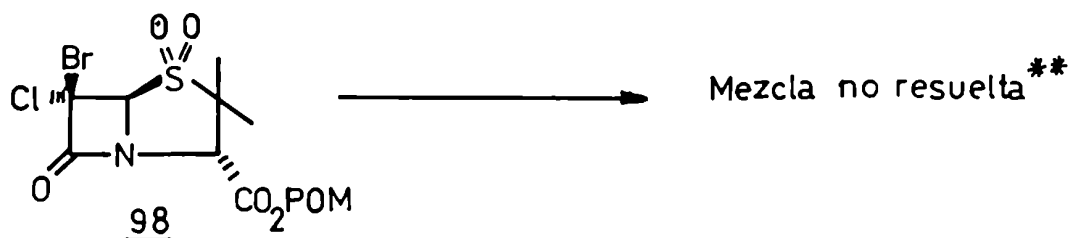
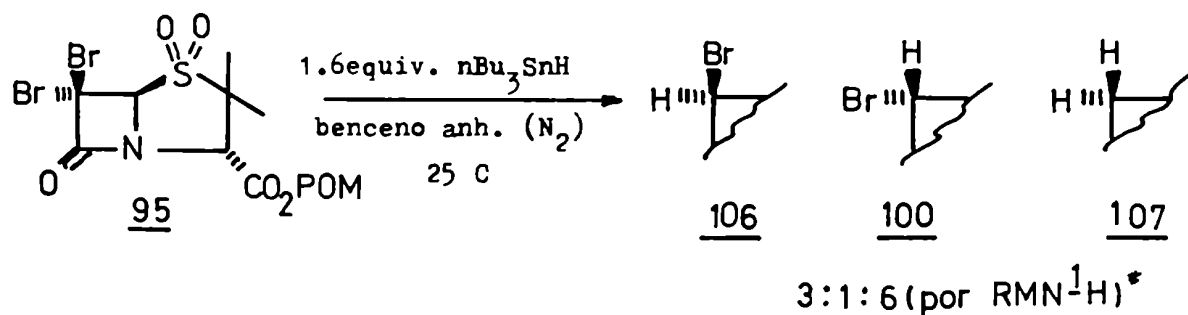
El otro hecho destacable es que los productos mayoritarios son todos 6- $\alpha$  sustituidos , o sea que la estereoselectividad de la introducción del átomo de hidrógeno por el  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  es opuesta a la presentada por los sulfuros . Esta discordancia con lo esperado se debe a que en las consideraciones hechas anteriormente (página 80 ) no se tuvo en cuenta la voluminosa cadena del éster doble . Según se puede ver con modelos moleculares , el impedimento estérico que ofrece la cara  $\alpha$  del radical II (figura 60) para el acercamiento del  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  a la posición 6 , sería el mismo que el de la cara  $\beta$  si no fuese por la cadena lateral de la posición 3.

En cuanto a la quimioselectividad del  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  para abstraer los halógenos , que según se discutió antes puede actuar libremente ya que no se halla obstaculizada por el impedimento estérico de la cara  $\beta$  como en el caso de los sulfuros (página 80) , en el caso de la dehalogenación de 81 se observó la abstracción del halógeno menos reactivo ( el cloro ) . Es lógico que en el caso de 80 no se haya observado la abstracción del cloro , ya que la diferencia de reactividad entre los halógenos geminales es mayor .

Por último se procedió a realizar las dehalogenaciones de las sulfonas 95 a 98 en las mismas condiciones experimentales empleadas hasta el momento. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 67. Se puede ver en la figura mencionada , en el caso del compuesto 98 , que la quimioselectividad del hidruro de tributilestano no muestra una preferencia muy marcada por el cloro como ocurre con el sulfóxido 81 .

La estereoselectividad mostrada por el  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  para introducir un átomo de hidrógeno en el caso de las sulfonas es opuesta a la que presentó frente a los sulfóxidos ( figura 66 ) . Esto se debe a que el átomo de oxígeno pseudoaxial

Figura 67



<sup>\*</sup> Se comparó el espectro del producto crudo con los espectros de los compuestos 99 , 100 y 107 obtenidos por otras vías sintéticas. (págs. 77 y 91 )

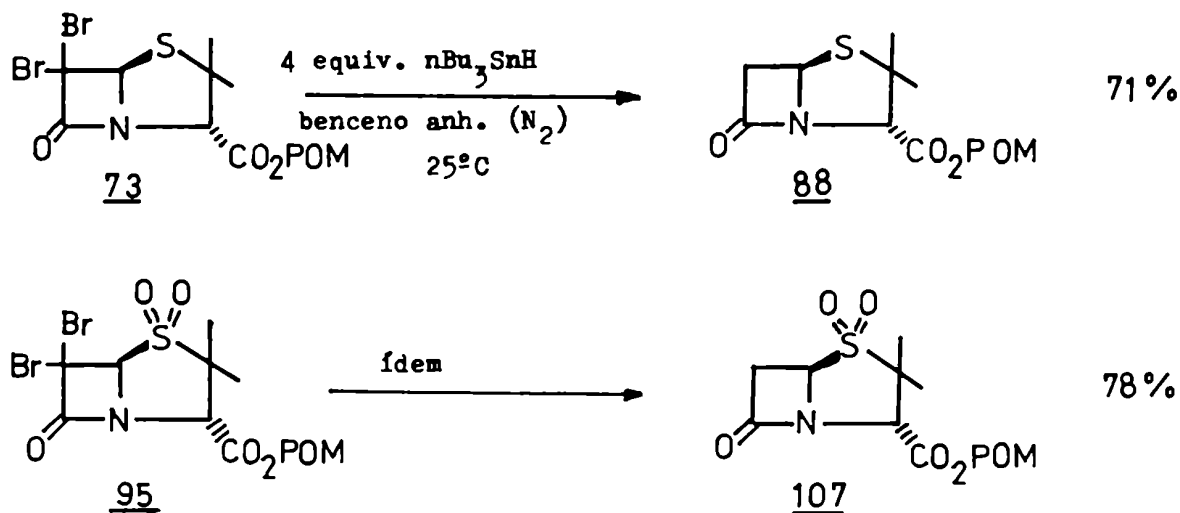
<sup>\*\*</sup> Ver el texto.

de la posición 1 ofrece un impedimento estérico mayor que la cadena del éster doble al acercamiento del  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  al  $\text{C}_6$ , según surge de ver modelos moleculares ( ver figura 60) .

No pudieron ser determinadas las composiciones de los productos crudos de las reacciones de 98 y 96 por  $\text{RMN-}^1\text{H}$  , a causa de la superposición de las señales. Lamentablemente , cuando se intentó separar por CPCD los componentes de estos productos crudos , se obtuvieron , o bien mezclas de productos monohalogenados debido a la gran similitud de sus  $R_f$  ( como en el caso del compuesto 98 ) , o bien se produjo la descomposición de los productos durante el proceso , como en el caso del compuesto 96 .

También se llevaron a cabo las dehalogenaciones del 6,6-dibromopenicilاناتo 73 y su sulfona 95 con un exceso de  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  , a fin de obtener el penicilاناتo 88 y su sulfona 107 , los cuales fueron de gran utilidad en el estudio de los productos de las dehalogenaciones vistas anteriormente.

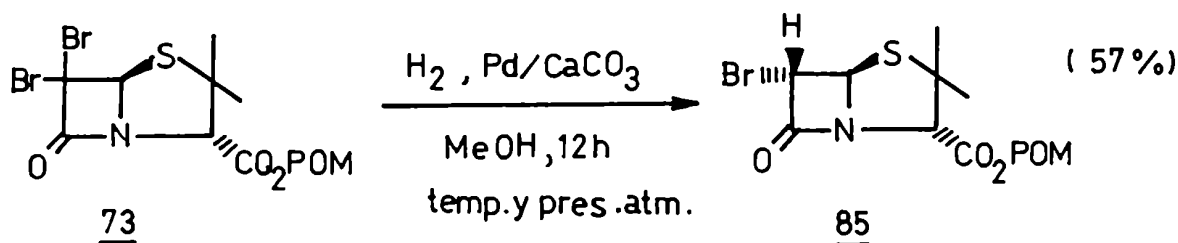
Figura 68



### 15.3 Dehalogenaciones catalíticas.

Se realizó la dehalogenación del 6,6-dibromopenicilano de pivaloiloximetilo (73) con  $H_2$  a presión atmosférica, utilizando como catalizador paladio adsorbido sobre  $CaCO_3$  al 5%, y acetato de etilo como solvente. Esta mezcla fué agitada bajo atmósfera de hidrógeno durante tres días sin mostrar un grado de avance satisfactorio según la CCD. Se decidió entonces emplear metanol como solvente. Esta vez la reacción se completó en 5 horas, pero mostraba por CCD la presencia de otros productos secundarios muy polares, además del 6- $\alpha$ -bromopenicilano 85. La reacción fué detenida por filtración a través de celite y el producto aislado por CPCD. Este compuesto fué idéntico (IR, RMN- $^1H$  y  $^{13}C$ .) al 6- $\alpha$ -bromopenicilano de pivaloiloximetilo 85, obtenido anteriormente (ver sección anterior).

Figura 69



En un intento por disminuir las reacciones secundarias, se repitió la dehalogenación utilizando una mezcla de metanol y acetato de etilo (ver la figura 70) obteniéndose el mismo producto con un rendimiento algo mayor (65%).

Posteriormente se realizaron las dehalogenaciones de los compuestos 75, 78, 80, 95 y 97, en esta mezcla de solventes e idénticas condiciones experimentales (Fig. 70) Las reacciones fueron seguidas por CCD y detenidas por filtración a través de celite. En todos los casos las proporciones de los productos

fueron determinadas en base a los espectros de RMN-<sup>1</sup>H de los productos crudos , en forma similar a la vista en la sección anterior.

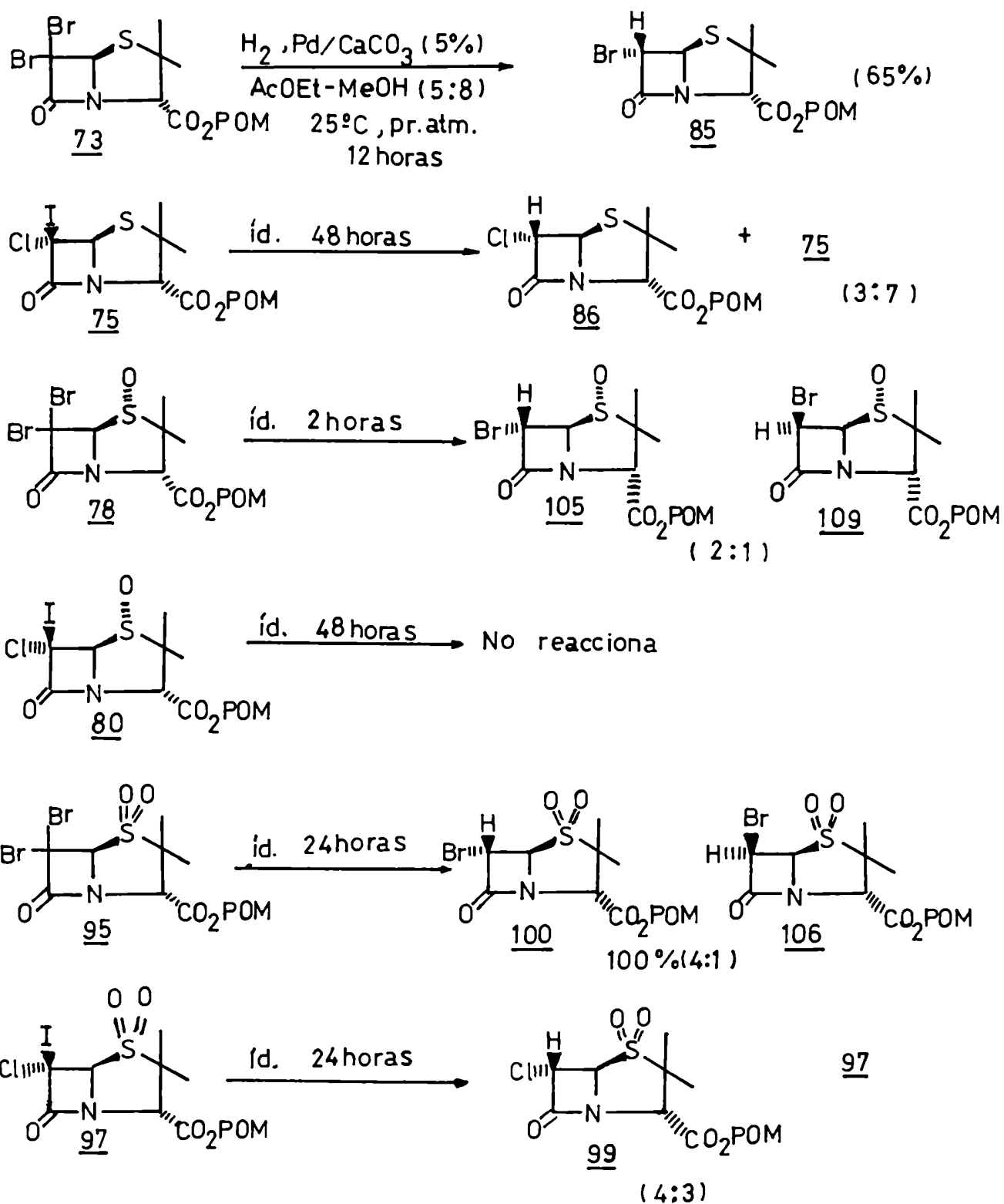
Se estudiaron las dehalogenaciones de los compuestos 6,6-dibromados y 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodosustituídos solamente , porque son los que se espera que presenten comportamientos más extremos , dado que los primeros poseen dos halógenos igualmente reactivos , mientras que en los segundos el iodo es mucho más reactivo que el cloro. Es decir que en el primer caso la reactividad de ambos halógenos geminales es la misma , mientras que en el segundo caso la diferencia de reactividad entre los halógenos es la máxima disponible.( o sea que es mayor que en los 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -bromo y 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodo penicilانات de pivaloiloximetilo y sus sulfóxidos y sulfonas.)

Como se puede observar en la figura 70 , en todos los casos los productos mayoritarios son penicilانات 6- $\alpha$ -sustituídos . Esto indica que la introducción del átomo de hidrógeno ocurre preferentemente por la cara  $\beta$  , independientemente del impedimento estérico que esta presente ,

Otro hecho destacable es que , en los 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodopenicilانات(75 , 80 y 97 ) , es abstraído exclusivamente el átomo de iodo, como era de esperada la estereoselectividad de las dehalogenaciones catalíticas , aunque más lentamente que el átomo de bromo en los 6,6-dibromopenicilانات (73 , 78 y 95) Esta menor velocidad de reacción podría atribuirse , en el caso del sulfuro 75 y la sulfona 97 , al impedimento estérico que ofrece la cara  $\beta$  para la aproximación del halógeno de la posición 6  $\beta$  a la superficie del catalizador .Sin embargo , este razonamiento no sería válido en el caso del sulfóxido 80 en el que , como se vió anteriormente , el impedimento estérico que presenta la cara  $\beta$  es menor que el ofrecido por la cara  $\alpha$  .

Por último es importante recordar que el metanol acelera enormemente la reacción a pesar de que podría competir por los sitios activos del catalizador ,

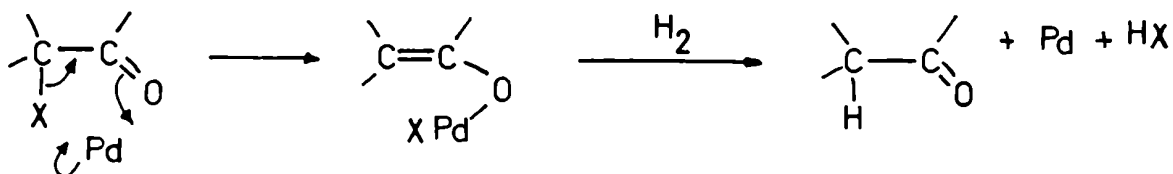
Figura 70



lo que indicaría que la reacción transcurre a través de un intermediario polar y/o que es necesaria una fuente de protones.

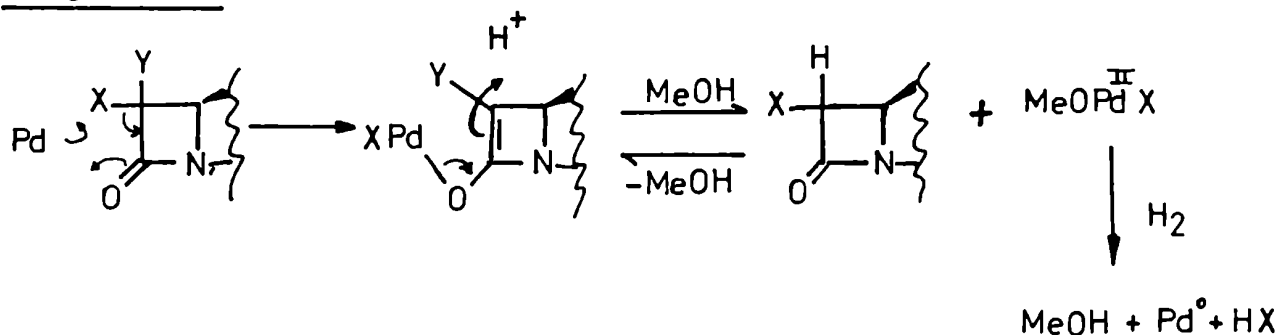
Todo esto concuerda con un mecanismo similar al propuesto por Denton y col. para  $\alpha$ -halocetonas <sup>(75)</sup> ( ver figura 71 )

Figura 71



Este mecanismo consistiría en tres etapas ( figura 72 ), la primera de las cuales es la formación de un enolato en la que el paladio actúa como un nucleófilo . Aunque Denton y col. no mencionan la intervención de una fuente de protones en los pasos siguientes a la formación del enolato , esta es evidente por la influencia del MeOH en la velocidad de la dehalogenación del compuesto 73 , por lo que se modificó el segundo paso del mecanismo propuesto por Denton y col. como se ve en la figura 72.. Además , el hecho de que se obtenga el isómero termodinámicamente más estable , es decir el 6- $\alpha$ -halopenicilinato, sugiere la existencia de un equilibrio entre este último y el enolato ( en forma similar a la epimerización de 6-halopenicilatos vista en la página 13 )

Figura 72



## 16. Espectroscopía infrarroja.

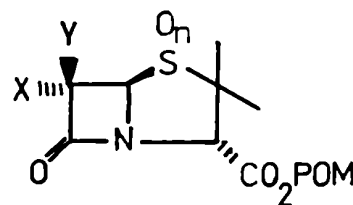
La característica principal de los espectros de los penicilanos de piv-  
loiloximetilo es la presencia de las tres bandas de absorción correspondien-  
tes al carbonilo  $\beta$  lactámico (1780 a 1835  $\text{cm}^{-1}$ ) y a los dos carbonilos del  
éster doble (1755 y 1775  $\text{cm}^{-1}$  aprox.)

Como era de esperar, según lo visto en la introducción, en los sulfóxidos  
y en las sulfonas la banda de absorción del carbonilo  $\beta$  lactámico se halla  
desplazada hacia números de onda mayores en alrededor de 15 y 45  $\text{cm}^{-1}$  respec-  
tivamente. (Los sulfuros absorben a aproximadamente 1785  $\text{cm}^{-1}$ ).

De los datos presentados en la figura 73 se desprende que los halógenos en  
la posición 6 no influyen en forma apreciable en la frecuencia de estiramien-  
to del carbonilo  $\beta$  lactámico.

Figura 73

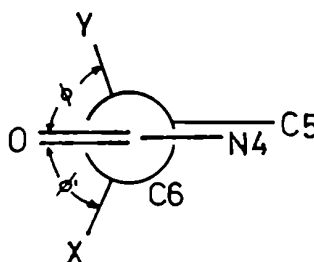
X	Y	n	$\nu$ CO $\beta$ lact.	fase	X	Y	n	$\nu$ CO $\beta$ lact.	fase
Br	Br	0	1794 $\text{cm}^{-1}$	BrK	Br	H	2	1810	BrK
Br	H	0	1790 "		Cl	H	2	1810	"
Cl	H	0	1790 "		Cl	I	2	1835	
H	H	0	1790	film.					
Br	Br	1 $\alpha$	1810 "	BrK					
Br	H	1 $\beta$	1810 "						
Br	H	1 $\alpha$	1805	$\text{Cl}_3\text{CH}$					
Cl	H	1 $\beta$	1810	BrK					
H	H	1 $\beta$	1790						
Br	Br	2	1820						
H	H	2	1805						





Es conocido (52) que el desplazamiento de la banda de absorción del carbonilo de una  $\alpha$ -haloacetona hacia números de onda mayores, causado por el halógeno, es dependiente del valor del ángulo dihedro entre los enlaces  $O=C--C--X$ , siendo máximo para un valor del mismo de  $\phi = 0^\circ$  y nulo para  $\phi = 90^\circ$ . De acuerdo a los datos de rayos X, el ángulo dihedro  $\phi$  y/o  $\phi'$  en los 6-halo y 6,6-dihalo penicilانات ( figura 74 ) tiene un valor cercano a los  $67^\circ$ , lo cual explicaría la escasa influencia de la naturaleza de los halógenos de la posición 6 sobre la frecuencia de estiramiento del carbonilo  $\beta$  lactámico.

Figura 74

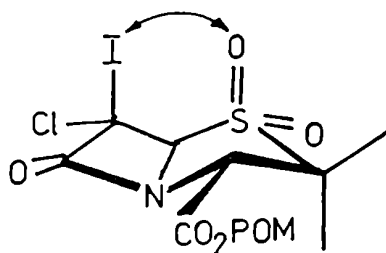


Para el sulfuro  $X=Br$   $Y=I$

$\phi = 51^\circ 22'$  y  $\phi' = 74^\circ 40'$

La elevada frecuencia de la absorción del carbonilo  $\beta$  lactámico en la sulfona 97 (ver la figura 73  $X=Cl$ ,  $Y=I$ ,  $n=2$ ) respecto a la sulfona del 6-cloropenicilinato de pivaloiloximetilo (99), no se puede atribuir a la presencia del átomo de iodo ya que, según tablas (76), el desplazamiento que produce un átomo de iodo en la banda de absorción del carbonilo de una  $\alpha$ -haloacetona es prácticamente nulo para cualquier ángulo  $\phi$ . Entonces su origen tal vez deba buscarse en la interacción 1,3-diaxial entre el voluminoso átomo de iodo y el átomo de oxígeno pseudoaxial de la posición 1 (ver la figura 75), lo que ocasionaría un aumento en la tensión del anillo  $\beta$  lactámico, afectando así al carbonilo del mismo.

Figura 75



Los sulfóxidos presentan una banda de absorción intensa a aproximadamente  $1065\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a la vibración de estiramiento del enlace S-O. Las sulfonas poseen dos bandas de absorción, ambas intensas, a  $1340$  y  $1230\text{ cm}^{-1}$  aprox., correspondientes a las vibraciones de estiramiento asimétrica y simétrica del grupo funcional  $\text{SO}_2$ , respectivamente.

## 17. Espectroscopía de RMN-<sup>1</sup>H.

### 17.1 Introducción.

Las asignaciones de las señales de los espectros de los 6,6-dihalopenicilaminatos de pivaloiloimetilo y sus sulfonas y sulfóxidos se realizaron fácilmente de acuerdo a sus desplazamientos químicos y sus integraciones. Las señales de los metilos geminales del C2 en los compuestos 73, 78, 82 y 95 fueron asignadas mediante el empleo del ENO, según se verá más adelante. En los restantes compuestos las señales de los metilos fueron asignadas por analogía a estos últimos.

En los compuestos monohalogenados la configuración del C6 se determinó por el valor de la constante de acoplamiento  $^3J_{5,6}$  que, como se vió en la introducción, es de  $^3J^{\text{trans}} = 2$  Hz para penams 6- $\alpha$ -sustituídos y de  $^3J^{\text{cis}} = 4$  Hz en penams 6- $\beta$ -sustituídos. La asignación de las señales de los espectros de estos compuestos se realizó de acuerdo a sus desplazamientos químicos, integraciones y multiplicidades, y por comparación con espectros de otros 6-halopenicilaminatos que figuran en la literatura. (13,28,22,74,19,14,12,18,8,21)

Como era de esperar es la señal del HC5 la que experimenta las mayores variaciones de desplazamientos químicos al cambiar la sustitución en el carbono 6, mientras que los restantes casi no son afectados. (Por ejemplo comparar los valores de los desplazamientos químicos de los HC5 de los compuestos 73 a 76 en la tabla 5.)

Es interesante el hecho de que el sistema AB formado por los dos protones diastereotópicos del metileno del éster doble, no aparezca como un singlete ( $\nu_A = \nu_B$ ), lo cual indica que la cadena lateral posee un movimiento restringido. Esta "rigidez" de la cadena lateral probablemente se deba a la existencia de un efecto anomérico similar al mostrado por el dimetoxietano<sup>m</sup> (78) (figura 76) conjuntamente con el impedimento estérico que ocasiona el grupo ter-butilo al li-

Figura 76

bre movimiento de la cadena lateral . Este efecto anomérico en cadena abierta concuerda con la conformación adoptada por la cadena lateral en estado sólido determinada por difracción de rayos X ( ver figura 77 ) . En todos los casos la constante de acoplamiento geminal tiene el mismo valor de 5.6 Hz , lo cual es lógico ya que éste depende únicamente de la electronegatividad de los sustituyentes del metileno y de la hibridación del carbono de este último.<sup>(77)</sup> y por lo tanto no es afectado por cambios en el C6 ,en el átomo de azufre o cambios conformacionales .

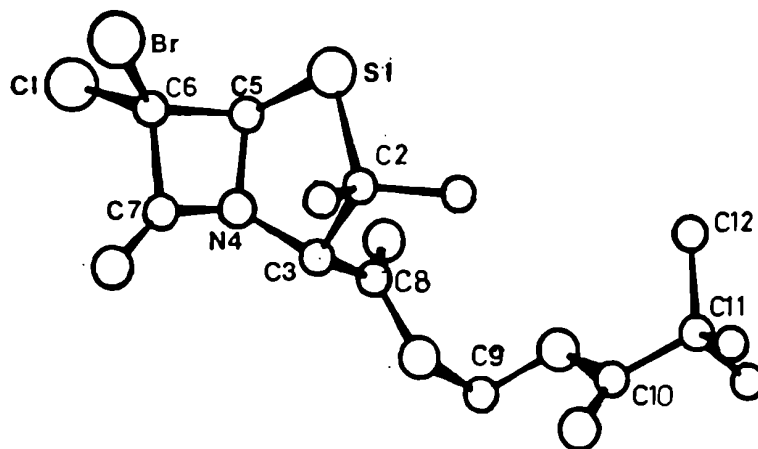
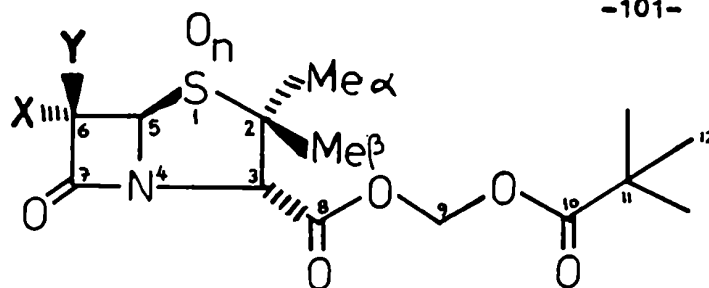
Figura 77

Tabla 5

RMN-<sup>1</sup>H

δ(en ppm)

X	Y	n	tBu	Me $\alpha$	Me $\beta$	HC3	HC5(J en Hz)	HC9(J=5.6Hz)	HC6(J en Hz)
Br	Br	0	1.22	1.48	1.62	4.56	5.78	5.80;5.84	
Br	I	0	1.22	1.46	1.67	4.56	5.57	5.79;5.85	
Cl	I	0	1.22	1.46	1.68	4.57	5.41	5.84;5.81	
Cl	Br	0	1.22	1.49	1.62	4.56	5.63	5.83;5.86	
Br	Br	1 $\alpha$	1.23	1.43	1.57	4.6	5.27	5.80;5.89	
Br	Br	1 $\beta$	1.22	1.28	1.68	4.74	5.24	5.73;5.96	
Br	I	1 $\alpha$	1.23	1.43	1.63	4.60	5.24	5.78;5.89	
Cl	I	1 $\alpha$	1.23	1.43	1.63	4.60	5.10	5.79;5.89	
Cl	Br	1 $\alpha$	1.23	1.43	1.58	4.62	5.17	5.80;5.89	
Br	Br	2	1.23	1.43	1.59	4.54	5.01	5.75;5.95	
Br	I	2	1.23	1.42	1.59	4.47	4.95	5.74;5.95	
Cl	I	2	1.23	1.42	1.60	4.48	4.82	5.74;5.95	
Cl	Br	2	1.22	1.42	1.59	4.54	4.91	5.74;5.94	
Br	H	0	1.22	1.49	1.60	4.56	5.33(1.6)	5.81;5.84	4.76(1.6)
Br	H	1 $\beta$	1.22	1.26	1.68	4.56	5.09	5.73;5.96	5.09
Br	H	2	1.23	1.43	1.58	4.46	5.18(1.6)	5.74;5.95	4.72(1.6)
Cl	H	0	1.22	1.49	1.60	4.56	5.33(1.6)	5.80;5.86	4.76(1.6)
Cl	H	1 $\beta$	1.23	1.26	1.67	4.56	5.09(1.6)*	5.73;5.96	5.02(1.6)*
Cl	H	2	1.23	1.43	1.58	4.45	5.17(1.6)	5.74;5.95	4.66(1.6)
H	Cl	0	1.22	1.50	1.66	4.53	5.60(4.0)	5.78;5.86	5.23(4.0)
H	Br	0	1.22	1.50	1.67	4.54	5.56(4.0)	5.78;5.85	5.33(4.0)

Tabla 5 (continuación)

X	Y	n	tBu	Me $\alpha$	Me $\beta$	HC3	HC5(J en Hz)	HC9(J=5.6Hz)	HC6(J en Hz)
N <sub>2</sub>	O		1.22	1.46	1.64	4.39	6.17	5.72;5.95	
N <sub>2</sub>	1 $\beta$		1.22	1.32	1.70	4.44	5.86	6.01;5.75	
Br	H	1 $\alpha$	1.23	1.41	1.53	4.51	5.13 (1.6)	5.91;5.78	4.83 (1.6)
H	Cl	1 $\alpha$	1.22	1.40	1.61	4.53	5.35 (4.0)	5.78;5.91	4.91 (4.0)
Cl	H	1 $\alpha$	1.24	1.42	1.52	4.52	5.10 (1.6)	5.79;5.92	4.80 (1.6)
H	H	2	1.23	1.43	1.59	4.41	4.61(t;3.2)	5.95;5.72	3.47(d;3.2)
H	H	1 $\beta$	1.22	1.26	1.68	4.53	4.98(t;3.2)	5.71;5.96	3.35(d;3.2)
H	H	0	1.22	1.49	1.66	4.47	5.28(dd;1.8 y [-4.2])	5.80;5.81	3.06(dd, 1.8 y [16) H 3.54(dd,-4.2 y [16) H

\* Asignaciones intercambiables.

## 17.2 Efectos de apantallamiento del enlace S-O

Como se vió anteriormente ( sección 9.3 ) el enlace S-O en los sulfóxidos posee una anisotropía magnética que influye sobre los desplazamientos químicos de los protones cercanos . Esta influencia depende de la orientación ( $\alpha$  o  $\beta$ ) del enlace S-O en la molécula, lo que permitiría asignar la configuración del átomo de azufre en base a los desplazamientos experimentados por las señales del espectro.

En las tablas 6 y 7 se muestran los desplazamientos observados en las señales de los diferentes penicilانات causados por la transformación sulfuro  $\rightarrow$  sulfóxido, y los calculados por Cooper y col.<sup>(38)</sup> (ver sección 9.3) para el núcleo penam . Según se ve en la tabla 7 los valores observados de  $\Delta\delta$  concuerdan con los calculados , mientras que en la tabla 6 los  $\Delta\delta_{obs}$  y  $\Delta\delta_{calc}$  coinciden en valor absoluto pero poseen signos opuestos.

Si se compara los  $\Delta\delta_{obs}$  de las tablas 6 y 7 se observa que la única diferencia apreciable es que en los  $\alpha$ -sulfóxidos el Me $\beta$  sufre una protección de aprox. 0.06 ppm en tanto que en los  $\beta$ -sulfóxidos experimenta una desprotección del mismo orden . Dada la pequeña magnitud de esta diferencia distintiva se llega a la conclusión de que éste no es un método seguro para asignar la configuración del átomo de azufre en los sulfóxidos.

Hay que destacar sin embargo , que el sistema AB del metileno del éster doble se ve afectado por estos cambios en el estado de oxidación del azufre. Dos son las posibles causas de este fenómeno : a) el cambio conformacional producido como consecuencia de la oxidación del átomo de azufre , lo cual cambia la orientación de la cadena lateral , y por ende la posición del metileno en cuestión respecto al núcleo penam. b) La anisotropía del enlace S-O.

En un primer momento se pensó que , dado que como consecuencia del cambio conformacional en los sulfóxidos el metileno se halla más alejado del átomo

de azufre que en los sulfuros , la primera causa sería la correcta.

Tabla 6 Apantallamientos producidos por la transformación  $S \rightarrow \alpha SO^*$  ( $\Delta\delta$ , ppm)

X	Y	HC3	HC5	HC6	Me $\alpha$	Me $\beta$	OCH <sub>2</sub> O (H <sub>A</sub> ;H <sub>B</sub> )
Br	Br	-0.04	+0.51	--	+0.05	+0.05	-0.05;+0.01
Br	I	-0.04	+0.33		+0.03	+0.04	-0.05;+0.07
Cl	I	-0.03	+0.31		+0.03	+0.05	-0.05;+0.02
Cl	Br	-0.06	+0.46		+0.06	+0.04	-0.03;+0.03
Cl	H	+0.04	+0.23	-0.04	+0.07	+0.08	-0.06;+0.01
H	Cl	0.00	+0.25	+0.33	+0.10	+0.05	-0.05;+0.001
Br	H	+0.05	+0.20	-0.07	-0.08	+0.07	-0.06;+0.02
	(38)	+0.21	-0.32	-0.02	-0.23	-0.03	
	$\Delta\delta_{calc.}$	+0.35	-0.54	-0.03	-0.39	-0.05	

$$\Delta\delta = \delta_s - \delta_{so}$$

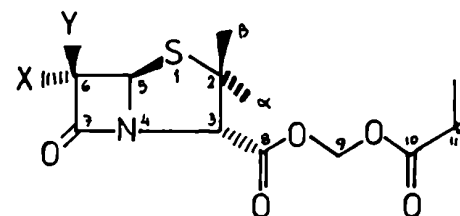


Tabla 7 Apantallamientos producidos por la transformación  $S \rightarrow \beta SO^*$  ( $\Delta\delta$ , ppm)

X	Y	HC3	HC5	HC6	Me $\alpha$	Me $\beta$	OCH <sub>2</sub> O (H <sub>A</sub> ;H <sub>B</sub> )
Br	Br	-0.18	+0.54		+0.20	-0.06	-0.12;+0.08
Br	H	0.00	+0.24	-0.33	+0.23	-0.08	-0.12;+0.08
Cl	H	0.00	+0.24	-0.74	+0.23	-0.07	-0.10;+0.03
	N <sub>2</sub>	-0.05	+0.31		+0.14	-0.06	-0.06;-0.03
	H H	-0.06	+0.30		+0.23	-0.02	-0.15;+0.10
	(38)	-0.28	+0.21	-0.11	+0.17	-0.20	
	$\Delta\delta_{calc.}$	-0.47	+0.35	-0.18	+0.29	-0.33	

\* Las configuraciones de los átomos de azufre se determinaron por RMN-<sup>13</sup>C

\*\* H<sub>6 $\alpha$</sub>   
 \*\*\* H<sub>6 $\beta$</sub>



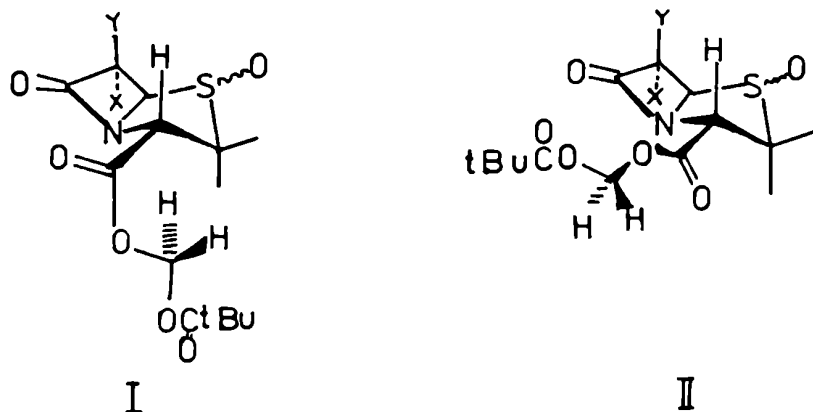
Cuando se compararon los sulfóxidos 78 , 82 , 105 , 89 , 104 y 90 (ver tabla 8) con la idea de confirmar esta suposición ; se vió que , contrariamente a lo esperado , el cambio de orientación del enlace S-O sí afectaba al sistema AB a pesar de no haber cambios conformacionales importantes . Como consecuencia de ello se concluye que el metileno de la cadena lateral se halla lo suficientemente próximo al enlace S-O como para ser afectado por la anisotropía de este. Es decir que la cadena lateral está orientada en una forma más semejante a I que a II. (ver la figura 78 ).

Tabla 8 Apantallamientos producidos por la transformación  $\alpha\text{SO} \rightarrow \beta\text{SO}$ .

$$\Delta\delta \text{ (ppm)} = \delta_{\text{SO}\alpha} - \delta_{\text{SO}\beta}$$

X	Y	HC3	HC5	HC6	Me	Me	OCH <sub>2</sub> O(H <sub>A</sub> ;H <sub>B</sub> )
Br	Br	-0.14	+0.03		+0.15	-0.11	-0.07;+0.07
Br	H	-0.05	+0.04	-0.26	+0.15	-0.15	-0.05;+0.05
Cl	H	-0.04	+0.01	-0.22	+0.16	-0.15	-0.04;+0.06

Figura 78

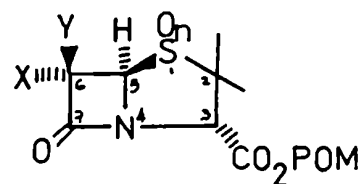


Si se comparan los valores de los desplazamientos químicos de la señal del HC5 ( ver la tabla 9) se comprueba que el bromo ( cloro ) en la posición 6 $\alpha$  ( cis al HC5 ) causa una desprotección del HC5 de alrededor de 0.14 ppm, lo que está de acuerdo con lo visto en la introducción ( sección 9.5 ) .

Este fenómeno no se debe únicamente a un efecto inductivo del halógeno , como lo demuestra el hecho de que la sustitución del átomo de cloro por uno de bromo en las seis últimas transformaciones de la tabla 9 , produce una desprotección del HC5 a pesar de la menor electronegatividad del bromo con respecto al cloro.

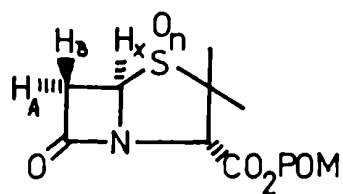
Tabla 9

Transformación		$\Delta \delta_{HC5} \text{ (ppm)} = \delta_I - \delta_{II}$
I(X,Y,n)	II(X,Y,n)	
H,H,0	Br,H,0	-0.11
H,H,0	Cl,H,0	-0.11
H,H,1 $\beta$	Br,H,1 $\beta$	-0.11
H,H,1 $\beta$	Cl,H,1 $\beta$	-0.11
H,H,2	Br,H,2	-0.57
H,H,2	Cl,H,2	-0.56
H,Br,0	Br,H,0	+0.23
H,Cl,0	Cl,H,0	+0.27
Cl,I,0	Br,I,0	-0.16
Cl,Br,0	Br,Br,0	-0.15
Cl,Br,1 $\alpha$	Br,Br,1 $\alpha$	-0.10
Cl,I,1 $\alpha$	Br,I,1 $\alpha$	-0.14
Cl,Br,2	Br,Br,2	-0.10
Cl,I,2	Br,I,2	-0.13



### 17.3 Sistemas ABX

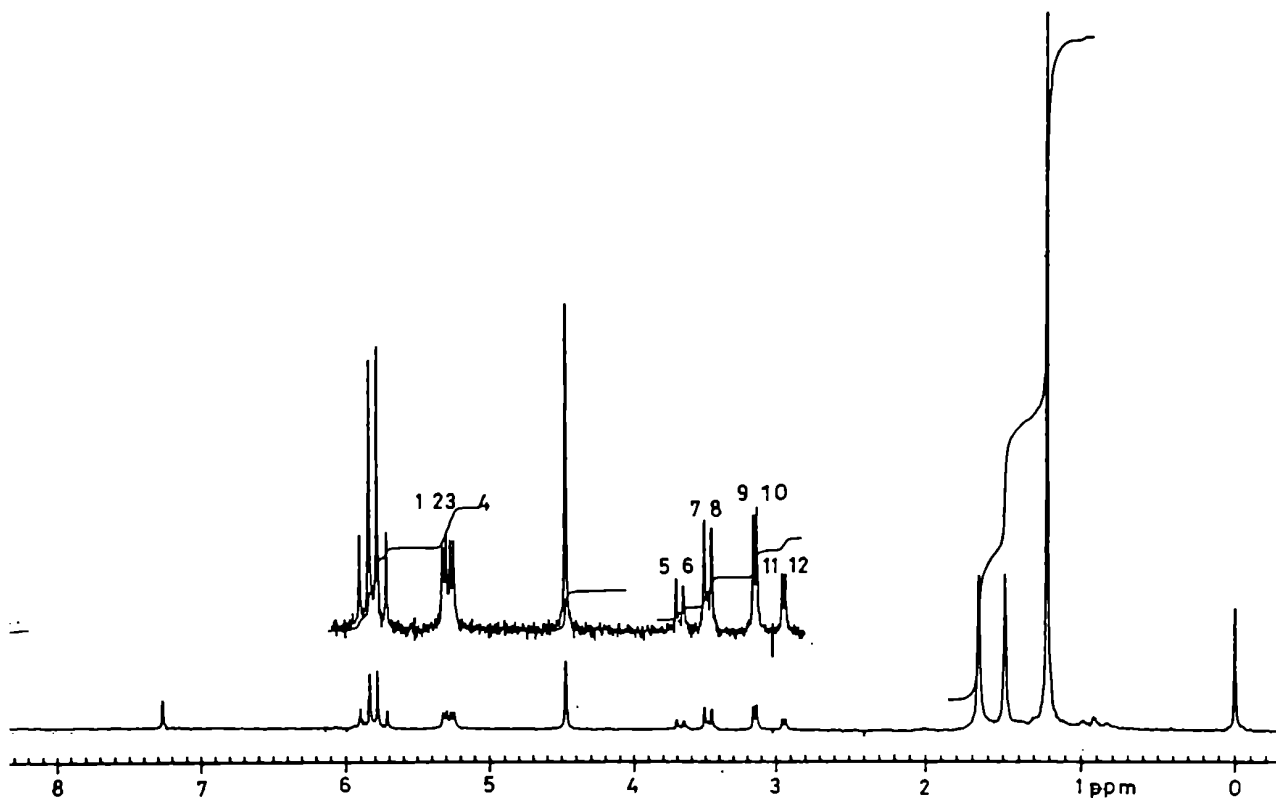
Figura 79



88  $n=0$   
92  $n=1\phi$   
107  $n=2$

Análisis del sistema ABX del espectro del compuesto 88 (figura 80)

Figura 80



A continuación se dan los valores de las frecuencias de las señales en Hz .

$\nu_1 = 425.6$	$\nu_5 = 295.2$	$\nu_9 = 252.0$
$\nu_2 = 423.2$	$\nu_6 = 291.2$	$\nu_{10} = 250.4$
$\nu_3 = 421.6$	$\nu_7 = 279.2$	$\nu_{11} = 236.0$
$\nu_4 = 419.2$	$\nu_8 = 275.2$	$\nu_{12} = 234.4$

El sistema ABX fué resuelto según el "método de las frecuencias efectivas de Larmor" (77) como se muestra a continuación.

Se resolvieron primero los subsistemas ab I y II :

Subespectro I ( $\nu_5, \nu_7, \nu_{10}, \nu_{12}$ )

$$\nu_{aI}^* = z + 1/2 [ (\nu_5 - \nu_{12})(\nu_7 - \nu_{10}) ]^{1/2}$$

$$\nu_{bI}^* = z - 1/2 [ (\nu_5 - \nu_{12})(\nu_7 - \nu_{10}) ]^{1/2}$$

$$z = 1/2(\nu_5 + \nu_{12}) = 1/2 (\nu_7 + \nu_{10}) = 264.8$$

es decir que

$$\nu_{aI}^* = 285.68$$

$$\nu_{bI}^* = 243.84$$

$$J_{ab} = 16 \text{ Hz}$$

Subespectro II : Repitiendo el mismo procedimiento se llega a que

$$\nu_{aII}^* = 281.52$$

$$\nu_{bII}^* = 245.68$$

$$J_{ab} = 16.0$$

Luego , aplicando las ecuaciones siguientes , se llega a las dos soluciones posibles .

$$v_A = v_a^* \pm \frac{1}{2} J_{AX} \quad \text{y} \quad v_B = v_b^* \pm \frac{1}{2} J_{BX}$$

Solución 1

$$1) v_A = v_{aI}^* + \frac{1}{2} J_{AX}$$

$$2) v_A = v_{aII}^* - \frac{1}{2} J_{AX}$$

$$3) v_B = v_{bI}^* + \frac{1}{2} J_{BX}$$

$$4) v_B = v_{bII}^* - \frac{1}{2} J_{BX}$$

Restando 2) de 1) y 4) de 3) y pasando términos , se llega a que

$$5) J_{AX} = v_{aII}^* - v_{aI}^* = -4.16$$

$$6) J_{BX} = v_{bII}^* - v_{bI}^* = +1.84$$

Luego , reemplazando 5) y 6) en 1) y 2) , se obtiene

$$7) v_A = 283.6$$

$$8) v_B = 244.76$$

Solución 2

$$9) v_A = v_{aI}^* + \frac{1}{2} J_{AX}$$

$$10) v_A = v_{bII}^* - \frac{1}{2} J_{AX}$$

$$11) \nu_B = \nu_{bI}^* + \frac{1}{2} J_{BX}$$

$$12) \nu_B = \nu_{aII}^* - \frac{1}{2} J_{BX}$$

Procediendo en forma análoga a lo ya visto se obtiene

$$J'_{AX} = -40$$

$$J'_{BX} = 37.7$$

$$\nu'_A = 265.68$$

$$\nu'_B = 262.68$$

Si se observa la porción X del espectro, se descarta la solución 2 ya que no hay en ella ningún par de líneas separadas por 77.7 Hz ( $J'_{AX} + J'_{BX}$ ). En cambio las líneas  $\nu_1$  y  $\nu_2$ , por ejemplo, se hallan separadas por 2.4 Hz =  $J_{AX} + J_{BX}$  por lo que la solución correcta es la número 1, es decir:

$$\delta_A = 3.06 \text{ ppm}$$

$$|J_{AB}| = 16.0$$

$$\delta_B = 3.54 \text{ ppm}$$

$$J_{AX} = -4.16$$

$$\delta_X = 5.28 \text{ ppm}$$

$$J_{BX} = 1.84$$

En cuanto a los compuestos 92 y 107 el sistema ABX aparece como un  $A_2X$  o sea que  $\nu_A = \nu_B$ . Esta coincidencia de desplazamientos químicos tal vez se deba a la diferente conformación de estos dos compuestos con respecto al sulfuro. La anisotropía del enlace S-O se descarta como causa principal de esta alteración de los desplazamientos químicos de la porción AB, puesto que tanto en el sulfóxido como en la sulfona se da que  $\nu_A = \nu_B$ .

## 17.4 Efecto nuclear Overhauser.

Se estudiaron las conformaciones adoptadas por los compuestos 73, 78, 82 y 95 en solución ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ ) mediante el empleo del ENO. Para ello se irradiaron los metilos geminales del C2.

El método empleado para su determinación consistió en acumular alternativamente cuatro barridos con signo negativo, irradiando con el desacoplador a una frecuencia menor que la de resonancia del TMS, es decir en "off resonance"; y cuatro barridos (con signo positivo) irradiando con el desacoplador a la frecuencia de resonancia del metilo en estudio. Una vez realizado un número suficiente de acumulaciones para obtener una relación señal/ruido satisfactoria, se procedió a aplicar la transformada de Fourier, obteniéndose un espectro donde se observan únicamente las señales de los protones próximos al metilo irradiado. De este espectro se calcula fácilmente la intensidad del ENO para cada protón, teniendo en cuenta las integraciones de sus señales en el mismo, y las que presentan en un espectro normal (con el desacoplador en off resonance) de igual número de acumulaciones. Por ejemplo, en el caso del compuesto 73. (ver la figura 81)

donde  $A$  = amplificación ( en dB ) del graficador .

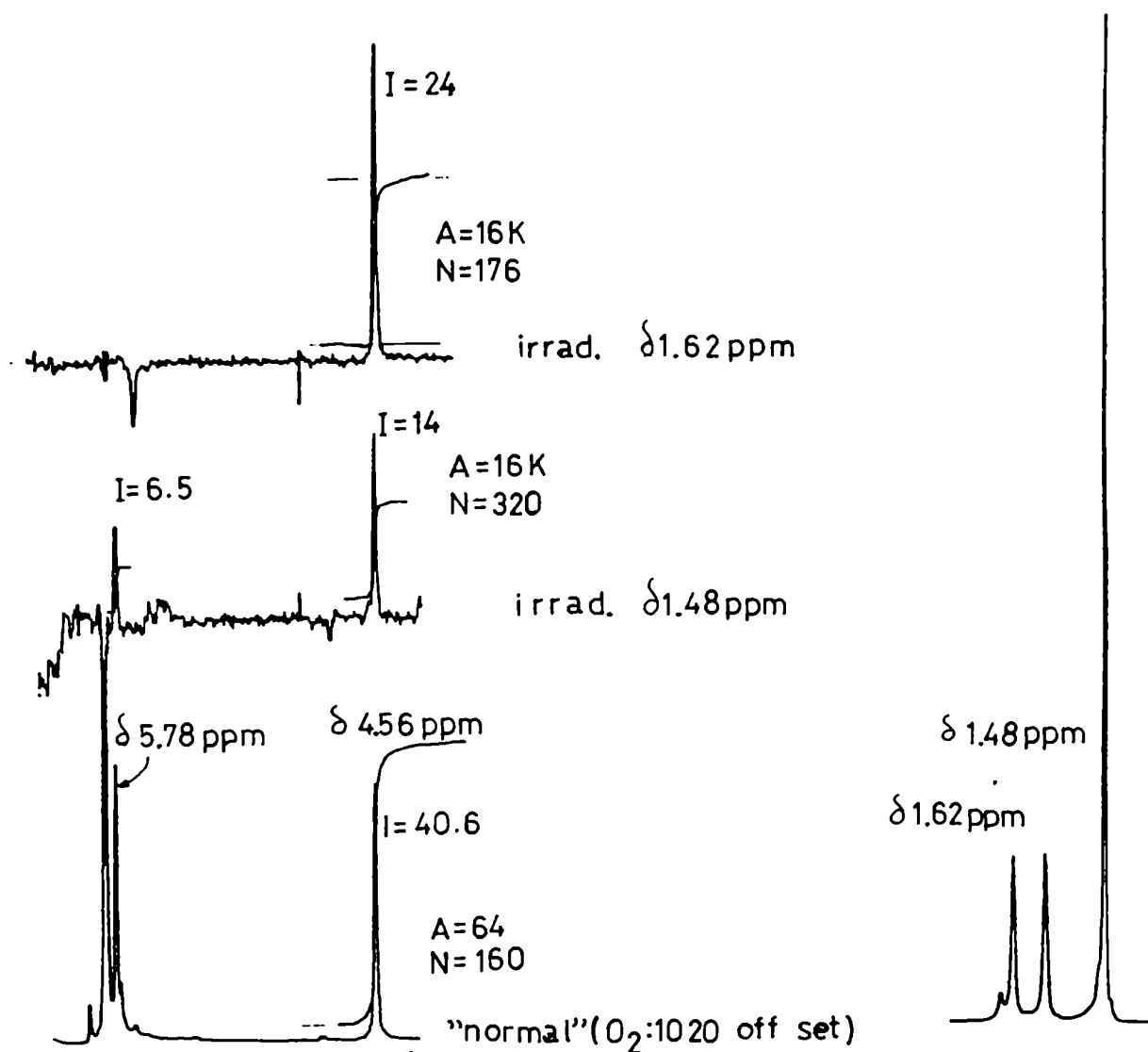
$N$  = número de barridos .

$I$  = integración de la señal ( en mm ).

El porcentaje del efecto nuclear Overhauser en el HC3 producido por irradiación en el metilo  $\beta$ , está dado por :

$$\% \text{ ENO (HC3)} = 24 \cdot \frac{16}{64} \cdot \frac{160}{176} \cdot \frac{1}{40.6} \cdot 100 \cdot 2 = 26.8 \%$$

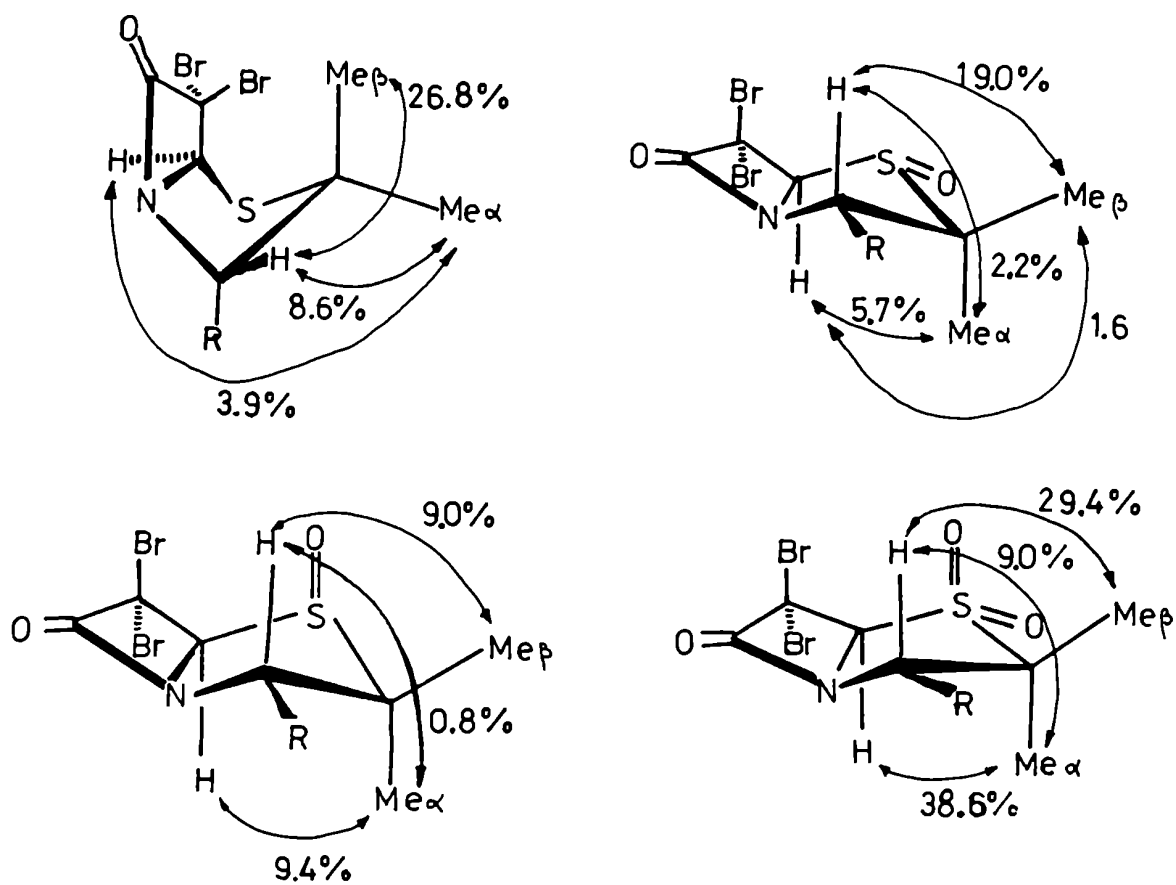
Figura 81



En forma análoga se determinaron las intensidades del ENO en los restantes protones y compuestos, cuyos resultados se muestran en la figura 82. Siguiendo las mismas consideraciones vistas en la introducción (sección 9.2) se asignaron las señales de los metilos geminales del C2 y las conformaciones del anillo de tiazolidina.



Figura 82

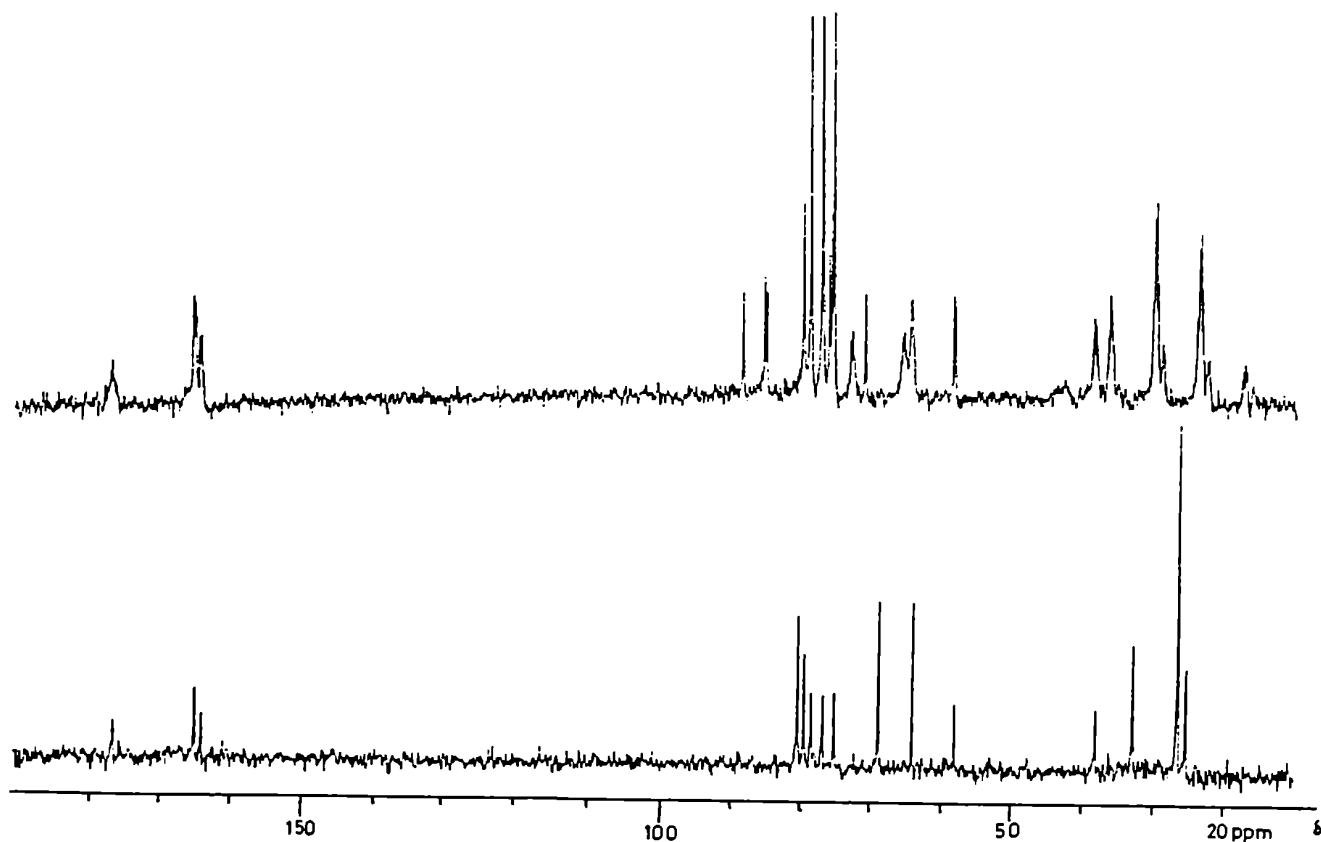


R = CO<sub>2</sub>POM

## 18.1 Asignaciones.

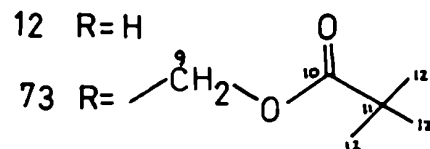
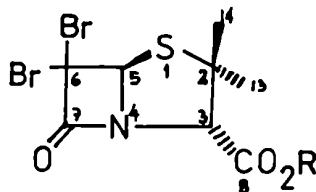
Se registraron los espectros de RMN-<sup>13</sup>C total y parcialmente desacoplados de <sup>1</sup>H del 6,6-dibromopenicilánato de pivaloiloximetilo.<sup>73</sup>, los cuales, junto con la comparación con datos de la literatura<sup>(28)</sup>, permitieron asignar todas las señales del espectro, excepto las de los carbonilos. (ver figura 83)

Figura 83



Las asignaciones se pueden ver en la página siguiente junto con los datos para el ácido 6,6-dibromopenicilánico<sup>(28)</sup>. Se dan las multiplicidades entre paréntesis, para lo cual se tuvo en cuenta solamente los acoplamientos a través de un enlace

$\delta$ (ppm)	C2	C3	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	
<u>12</u> ( $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )	64.7	70.0	80.6	58.9	—————							25.9	33.0
<u>73</u> ( $\text{Cl}_3\text{CD}$ )	64.3	69.1	80.4	58.3	164*	165*	79.6	176*	38.4	26.6	25.5	33.1	
	(s)	(d)	(d)	(s)	(s)	(s)	(t)	(s)	(s)	(c)	(c)	(c)	



(\*(Su asignación se explica más adelante .)

Para la asignación de la señal de los metilos del grupo terbutilo se tuvo en cuenta la intensidad de la misma, y en cuanto a las señales de los metilos geminales del C2 se asignaron por analogía a lo visto en la introducción (página 50).

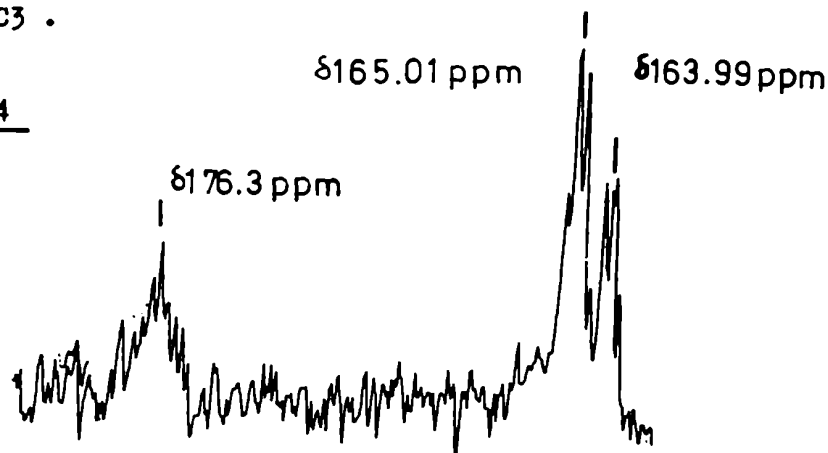
Para la asignación de las señales de los carbonilos se registraron los espectros con desacople selectivo de protones. (ver la figura 84).

Al irradiar a la frecuencia de resonancia del protón del carbono 3, se observó que, tal como se esperaba, dos de ellos se simplificaron a un triplete y un doblete. El triplete a 165.01 ppm se lo asignó al C8, el cual presenta un acoplamiento con los protones del metileno del éster doble ( ${}^3J_{\text{residual}} = 3\text{Hz}$ ) y el doblete a 163.99 ppm fué asignado al C7, que se halla acoplado al HC5 ( ${}^3J_{\text{res.}} = 4.0\text{ Hz}$ ).

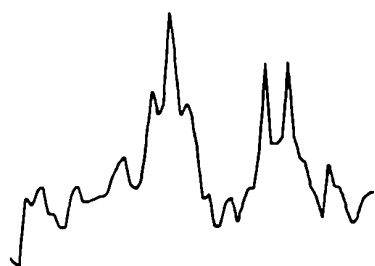
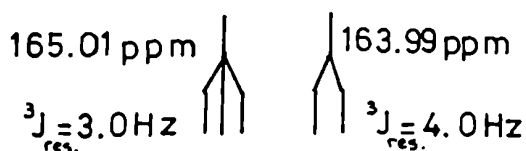
Para confirmar estas asignaciones, se registró un espectro irradiando ahora con el desacoplador a la frecuencia de resonancia del metileno del éster doble ( $\delta$  5.82 ppm, punto medio del sistema AB.), siendo afectado también el

HC5 ( $\delta$  5.78 ppm ). Como se ve en la figura 84 , las señales centradas a 165.01 ppm y 163.99 ppm se presentan como dos dobletes ( ${}^2J_{res.}=4.4$  Hz y  ${}^3J_{res.}=3.0$  Hz , respectivamente.) , ya que ahora ambos carbonilos se acoplan únicamente con el HC3 .

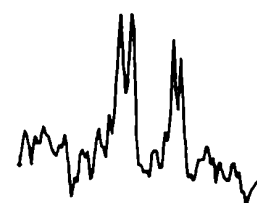
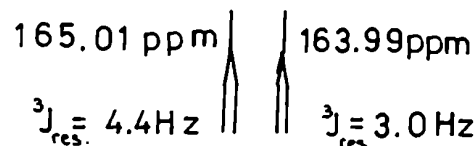
Figura 84



espectro parcialmente desacoplado



irrad. HC3



irrad. HC5 y -OCH<sub>2</sub>O-

Por lo tanto al tercer carbonilo (C10) le fué asignada la señal a 176.3ppm La señal de este último carbonilo no mostró simplificación apreciable durante las dos irradiaciones , confundiéndose con el ruido , lo cual era de esperarse ya que en ninguno de los dos casos se anula el acoplamiento con los nueve protones del grupo terbutilo.

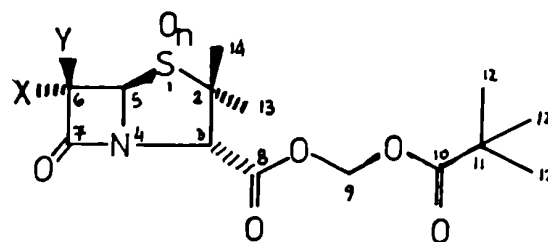
Las asignaciones de las señales de los espectros de los otros tres 6,6-dihalopenicilanatos 74 , 75 y 76 , se realizaron en base a sus multiplicidades ( se registraron espectros de RMN-<sup>13</sup>C total y parcialmente desacoplados de <sup>1</sup>H), y por comparación con el espectro del compuesto 73 .

En cuanto a la asignación de las señales de los restantes penicilanatos que figuran en la tabla 10 , se llevó a cabo fácilmente (gracias a que los espectros , totalmente desacoplados , se realizaron empleando la secuencia de pulsos APT (79) ); por comparación con los espectros de los compuestos arriba mencionados y entre ellos mismos . Esta secuencia de pulsos conduce a espectros en los que las señales correspondientes a carbonos unidos a dos o ningún protón aparecen como singuletes con signo negativo , mientras que los carbonos unidos a un número impar de protones dan señales de signo positivo.

Como se puede ver en la figura 85 , esta técnica permite asignar inequívocamente señales muy próximas entre sí , sin recurrir a un espectro parcialmente desacoplado , con el consecuente ahorro de tiempo.

Figura 85 Espectro de RMN-<sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} ( APT ) del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\alpha$ -bromo-1- $\alpha$ -  
-oxo- penicilanato de pivaloiloximetilo .(81).

Tabla 10 Datos espectrales de RMN- $^{13}\text{C}$



X	Y	n	C2	C3	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
Br	Br	0	64.3	69.1	80.4	58.3	163.4	165.0	79.6	176.3	38.4	26.6	25.5	33.1
Br	I	0	65.1	69.5	81.0	30.6	165.0 <sup>*</sup>	165.3 <sup>*</sup>	79.6	176.6	38.6	26.7	26.4	33.6
Cl	I	0	65.0	69.3	81.4	50.2	164.0 <sup>*</sup>	165.0 <sup>*</sup>	79.7	176.6	38.7	26.9	26.8	33.6
Cl	Br	0	64.3	69.0	79.6	74.7	163.7 <sup>*</sup>	165.2 <sup>*</sup>	80.7	176.6	38.6	26.7	25.6	33.3
Br	Br	1 $\alpha$	71.9	66.1	92.2	47.5	162.0 <sup>*</sup>	164.7 <sup>*</sup>	80.0	176.5	38.6	26.6	16.5	24.2
Br	Br	1 $\beta$	74.7	65.5	83.6	43.8	165.8 <sup>*</sup>	165.8 <sup>*</sup>	80.5	176.7	38.7	26.7	18.1	19.5
Br	I	1 $\alpha$	72.7	65.9	91.1	11.7	162.8 <sup>*</sup>	164.8 <sup>*</sup>	80.0	176.5	38.6	26.6	16.6	24.5
Cl	I	1 $\alpha$	72.8	65.8	91.6	33.1	162.0 <sup>*</sup>	164.8 <sup>*</sup>	80.0	176.5	38.6	26.6	16.6	24.5
Cl	Br	1 $\alpha$	71.9	66.0	92.5	65.4	161.3 <sup>*</sup>	164.7 <sup>*</sup>	79.9	176.5	38.6	26.6	16.5	24.2
Br	Br	2	64.4	62.5	73.0	43.2	163.9 <sup>*</sup>	164.2 <sup>*</sup>	80.5	176.5	38.6	26.6	18.2	19.3
Br	I	2	64.0	61.9	72.0	2.9	164.3 <sup>*</sup>	164.5 <sup>*</sup>	80.5	176.5	38.6	26.6	18.2	19.3
Cl	I	2	63.9	61.9	72.7	25.2	163.5 <sup>*</sup>	164.2 <sup>*</sup>	80.5	176.5	38.6	26.6	18.5	19.2
Cl	Br	2	64.2	62.5	73.4	61.7	162.9 <sup>*</sup>	164.1 <sup>*</sup>	80.4	176.5	38.5	26.6	18.2	19.2
Br	H	0	64.4	69.2	70.0	48.9	165.2 <sup>*</sup>	166.8 <sup>*</sup>	79.4	176.2	38.3	26.4	25.3	33.3
Br	H	1 $\beta$	73.2	65.1	79.1	38.6	165.7 <sup>*</sup>	166.0 <sup>*</sup>	80.3	176.5	38.6	26.6	17.8	19.4
Br	H	2	62.8	62.7	68.6	39.9	164.6 <sup>*</sup>	166.3 <sup>*</sup>	80.4	176.4	38.6	26.5	18.2	19.7
Cl	H	0	64.5	69.1	71.0	63.2	165.5 <sup>*</sup>	166.5 <sup>*</sup>	79.5	176.6	38.6	26.7	26.4	33.7
Cl	H	1 $\beta$	72.8	64.6	78.8	53.2	165.1 <sup>*</sup>	165.8 <sup>*</sup>	80.0	176.2	38.2	26.3	17.5	19.0
Cl	H	2	62.8	62.3	68.9	55.3	164.6 <sup>*</sup>	166.7 <sup>*</sup>	80.4	176.4	38.5	26.5	18.6	19.6
H	Cl	0	64.1	68.5	70.3	60.3	166.0 <sup>*</sup>	168.8 <sup>*</sup>	79.7	176.6	38.7	26.8	26.2	31.8
H	H	0	65.2	69.6	60.3	46.1	171.8 <sup>*</sup>	166.5	79.5	176.4	38.5	26.6	26.3	31.2
H	H	1 $\beta$	73.4	65.1	70.7	35.8	170.3	166.9	80.0	176.4	38.6	26.6	18.1	19.6

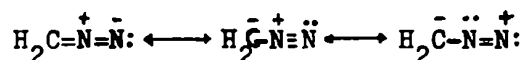
Tabla 10 (Cont.)

X	Y	n	C2	C3	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14
H	H	2	62.5	62.9	60.9	38.2	170.4	165.6	80.4	176.6	38.7	26.7	18.2	20.0
Cl	H	1 $\alpha$	71.3	64.8	83.2	57.0	164.0	165.0	80.1	—	38.7	26.7	15.8	23.9
H	Cl	1 $\alpha$	69.8	65.4	80.3	56,6	165.5	166.1	80.1	171.6	38.7	26.7	15.8	23.9
Br	H	1 $\alpha$	71.3	64.9	82.5	41.9	164.5	165.0	80.1	176.5	38.6	26.7	15.7	23.8
N <sub>2</sub>		0	63.6	69.8	68.3	00.7	165.9	166.5	79.3	176.5	38.5	26.6	25.5	33.5

\* Asignaciones intercambiables.

## 18.2 6-diazopenicilano de pivaloiloximetilo

Es notoria la protección experimentada por el carbono 6 en el 6-diazopenicilano de pivaloiloximetilo (72) (su señal aparece a  $\delta$  0.7 ppm). Es conocido que en el diazometano la señal del carbono se halla a 23.1 ppm a causa de la contribución de las especies carbaniónicas en el estado enlazante de la molécula<sup>(77)</sup>.

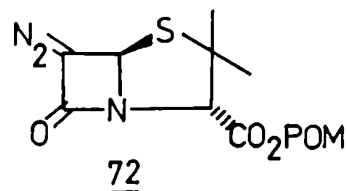
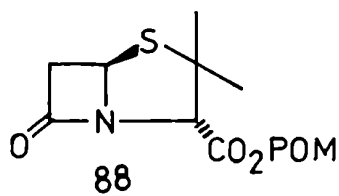


Si se calcula el desplazamiento químico esperado para el C6 en el compuesto 72, suponiendo para ello que el incremento en el valor del  $\delta$ , producido por la introducción de un grupo diazo en el C6 del penicilano 88, es el mismo que el causado por la transformación metano  $\rightarrow$  diazometano; se obtiene un valor mucho más alto que el observado.

Es decir, si se supone que:

$$\Delta\delta_{\text{C6}} = \delta_{\text{CH}_2\text{N}_2} - \delta_{\text{CH}_4} = \delta_{\text{C6}(\text{72})}^{\text{calc.}} - \delta_{\text{C6}(\text{88})}$$

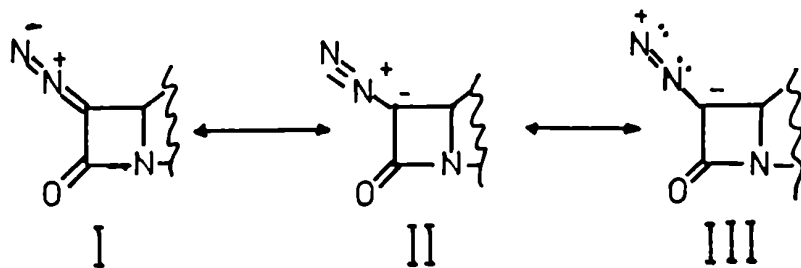
$$\begin{aligned} \delta_{\text{C6}(\text{72})} &= \delta_{\text{C6}(\text{88})} + \delta_{\text{CH}_2\text{N}_2} - \delta_{\text{CH}_4} \\ &= 46.1 \text{ ppm} + 23.1 \text{ ppm} - (-2.3 \text{ ppm}) \\ &= 71.5 \text{ ppm} \end{aligned}$$





Esta discordancia se debe a que la tensión que originaría en el anillo la presencia de dos carbonos con hibridación  $sp^2$  como lo requiere la estructura I (figura 86) , hace que cobre mayor importancia la contribución de las formas resonantes II y III . Es decir que las estructuras carbaniónicas representan mejor al compuesto 72 , lo cual explica claramente el apantallamiento experimentado por el C6 en dicho compuesto .

Figura 86

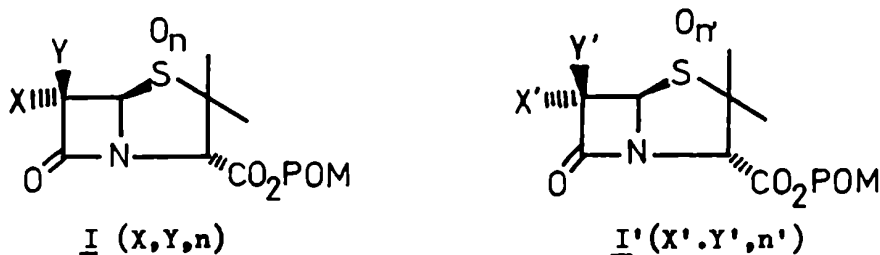


### 18.3 Desplazamientos producidos por modificación

#### de la sustitución del carbono 6.

En la tabla 11 se muestran los valores de los apantallamientos producidos en los carbonos del núcleo penam, por algunas modificaciones en la sustitución del C6 consideradas de interés. No fue incluido el carbonilo (β-lactámico) porque, en la mayoría de los compuestos, su señal aparece muy próxima a la del C8 (difieren por lo general en 1 ppm aprox.) y sus asignaciones pueden intercambiarse, conduciendo a errores en los cálculos de los apantallamientos.

Los apantallamientos observados en el carbono i (Ci) para una transformación  $I(X,Y,n) \rightarrow I'(X',Y',n')$  :



están dados por

$$\Delta P_{(X,Y,n \rightarrow X',Y',n')}^{C_i} = \delta_I - \delta_{I'}$$

por lo que un valor negativo indica una desprotección del Ci.

De acuerdo a la regla de aditividad para compuestos alifáticos<sup>(76)</sup>:

$$\delta = -2.3 + \sum_1 Z_i + S + K$$

donde  $Z_i$  = incremento para el sustituyente i

S = corrección estérica.

K = corrección de conformación.

Tabla 11 Apantallamientos producidos por transformaciones  $I \rightarrow I'$ . (ver pág. anterior)

tr	Transformación (tr.)			$Ap_{I \rightarrow I'}^{Ci}$ (en ppm)								
	X	Y	n	X'	Y'	n'	C2	C3	C5	C6	Me $\alpha$	Me $\beta$
1	Br	Br	0	Br	I	0	-0.82	-0.36	-0.58	27.7	-0.86	-0.56
2	Cl	Br	0	Cl	I	0	-0.72	-0.25	-1.75	24.5	-1.18	-0.34
3	Cl	Br	0	Br	Br	0	-0.02	-0.09	-0.73	16.4	0.11	0.18
4	Cl	I	0	Br	I	0	-0.08	-0.20	0.44	19.6	0.43	-0.04
5	Br	Br	1	Br	I	1 $\alpha$	-0.80	0.22	1.05	35.8	-0.10	-0.30
6	Cl	Br	1	Cl	I	1 $\alpha$	-0.9	0.2	0.9	32.3	-0.10	-0.3
7	Cl	Br	1	Br	Br	1 $\alpha$	0.00	-0.12	0.3	17.9	0.00	0.00
8	Cl	I	1	Br	I	1 $\alpha$	0.10	-0.1	0.45	21.4	0.00	0.00
9	Br	Br	2	Br	I	2	0.4	0.6	1.0	40.3	0.00	0.00
10	Cl	Br	2	Cl	I	2	0.3	0.6	0.7	36.5	-0.3	0.00
11	Cl	I	2	Br	I	2	-0.1	0.00	0.7	22.3	0.3	-0.1
12	Cl	Br	2	Br	Br	2	-0.2	0.00	0.4	18.5	0.00	-0.1
13	Cl	H	0	Br	H	0	0.1	-0.1	1.0	14.3	1.1	0.4
14	Cl	H	1	Br	H	1 $\beta$	-0.4	-0.5	-0.2	14.6	-0.3	-0.4
15	Cl	H	2	Br	H	2	0.00	-0.4	0.3	15.4	0.4	0.1
16	Cl	H	0	Cl	Br	0	0.2	0.00	-8.7	-11.5	0.78	0.4
17	Cl	H	0	Cl	I	0	-0.5	-0.2	-10.4	13.0	-0.4	0.1
18	Br	H	0	Br	Br	0	0.1	0.1	-10.4	-9.4	-0.2	0.2
19	Br	H	0	Br	I	0	-0.7	-0.3	-11.0	18.3	-1.1	-0.3
20	Cl	H	2	Cl	Br	2	-1.4	-0.2	-4.5	-6.4	0.4	0.4
21	Cl	H	2	Cl	I	2	-1.1	0.4	-3.8	30.1	0.1	0.4
22	H	H	0	Cl	H	0	0.7	0.5	-10.7	-17.1	-0.1	-2.5
23	H	H	0	H	Cl	0	1.1	1.1	-10.0	-14.2	0.1	-0.6

Tabla 11 (Cont.)

tr	X	Y	n	X'	Y'	n'	C2	C3	C5	C6	Me $\alpha$	Me $\beta$
24	H	H	0	Br	H	0	0.8	0.4	-9.7	-2.8	1.0	-2.1
25	H	H	1	Cl	H	1 $\beta$	0.6	0.5	-8.1	-17.4	0.6	0.6
26	H	H	1	Br	H	1 $\beta$	0.2	0.0	-8.4	-2.8	0.3	0.2
27	H	H	2	Cl	H	2	-0.3	0.6	-8.0	-17.1	-0.4	0.4
28	H	H	2	Br	H	2	-0.3	0.2	-7.7	-1.7	0.0	0.3
29	Cl	H	0	H	Cl	0	0.4	0.6	0.7	2.9	0.2	1.9
30	Cl	H	1	H	Cl	1 $\alpha$	1.5	-0.6	2.9	0.4	0.0	0.0
31	Cl	H	1	Cl	Br	1 $\alpha$	-0.6	-1.2	-9.3	-8.4	-0.7	-0.3
32	Cl	H	1	Cl	I	1 $\alpha$	-1.5	-1.0	-8.4	23.9	-0.8	-0.6
33	Br	H	1	Br	I	1 $\alpha$	-1.4	-1.0	-8.6	30.2	-0.9	-0.7
34	Br	H	1	Br	Br	1 $\alpha$	-0.6	-1.2	-9.7	-5.6	-0.8	-0.4
35	Cl	H	1	Br	H	1 $\alpha$	0.0	-0.1	0.7	15.1	0.1	0.1
36	Br	H	2	Br	I	2	-1.2	0.8	-3.4	37.0	0.0	0.4
37	Br	H	2	Br	Br	2	-1.6	0.2	-4.4	-3.3	0.0	0.4

para calcular los apantallamientos esperables en un carbono para una transformación  $I \rightarrow I'$  sólo es necesario realizar la sustracción :

$$\Delta p_{I \rightarrow I'}^{\text{calc. Cl}} = Z - Z'$$

donde  $Z$  = incremento para el sustituyente introducido .

$Z'$  = incremento para el sustituyente reemplazado.

ya que los demás parámetros son los mismos en ambos penicilánatos  $I$  y  $I'$ .

Por ejemplo, para la transformación



el apantallamiento esperado para el C6 está dado por :

$$A_{73 \ 74}^{\text{calc. C6}} = Z_{\text{I}} - Z_{\text{Br}} = 18.9 \text{ ppm} - (-7.2 \text{ ppm}) = 26.1 \text{ ppm}$$

De forma análoga se calcularon los apantallamientos que figuran en la tabla 12.

Tabla 12 Apantallamientos calculados para las transformaciones :

	$A_{\text{p}}^{\text{calc. C6}}$	$A_{\text{p}}^{\text{calc. C5}}$	$A_{\text{p}}^{\text{calc. C2}(\delta\text{C3})}$ ( en ppm )
HC6 → ClC6	-31.0	-10.0	-0.5
HC6 → BrC6	-18.9	-11.0	-0.7
HC6 → IC6	+ 7.2	-10.9	-0.9
ClC6 → BrC6	+12.1	- 1.0	-0.2
BrC6 → IC6	+26.1	+ 0.1	-0.2

Como se puede ver en las tablas 11 y 12 , los apantallamientos observados para los C2, C3 y C5 se hallan dentro de los valores calculados mediante la regla de la aditividad, por lo que no se insistirá sobre el tema.

Apantallamientos en el carbono 6

Como se puede ver en la tabla 11 las desprotecciones en el carbono 6 causadas por la introducción de un átomo de cloro en dicho carbono ( tr. 22, 23, 25 y 27), son menores que la esperada de 31.0 ppm . Es decir :

$$\left. \begin{array}{l} A_{\text{tr}22}^{\text{C6}} = -17.1 \text{ ppm} \\ A_{\text{tr}23}^{\text{C6}} = -14.2 \text{ ppm} \\ A_{\text{tr}25}^{\text{C6}} = -17.4 \text{ ppm} \\ A_{\text{tr}27}^{\text{C6}} = -17.1 \text{ ppm} \end{array} \right\} > A_{\text{HC6 ClC6}}^{\text{calc. C6}} = -31.0 \text{ ppm.}$$

Una situación similar se presenta para la introducción de un átomo de bromo (tr 24,26,28,37,34,18,31,20y16) en la que el valor medio del apantallamiento observado ( $\overline{Ap}_{C6}$ ) es mayor que el calculado:

$$\overline{Ap}_{C6} = -5.77 \text{ ppm} > Ap_{C6}^{\text{calc.}} = -18.9 \text{ ppm}$$

Otro tanto ocurre con la introducción de un átomo de iodo (tr 17,19,21,32,33y 36), es decir que:

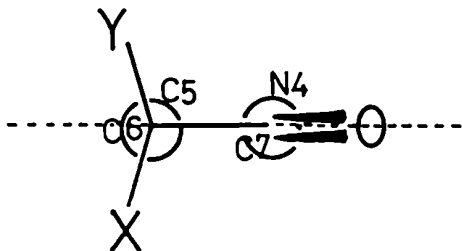
$$\overline{Ap}_{C6} = 25.4 \text{ ppm} > Ap_{C6}^{\text{calc.}} = 7.2 \text{ ppm}$$

Como estas diferencias entre los valores calculados y los observados para los apantallamientos se presentan tanto en los sulfuros como en los sulfóxidos y sulfonas, estas no serían causadas por interacciones estéricas entre los halógenos y átomos que rodean los del anillo  $\beta$  lactámico, ya que estas diferencias persisten a pesar de los cambios conformacionales. (Las interacciones con los sustituyentes de las posiciones 1 y 3 también se descartan, ya que las orientaciones de los mismos respecto a los halógenos es diferente en los sulfuros y los sulfóxidos y sulfonas.)

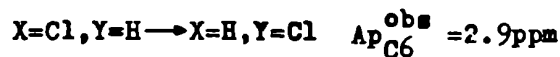
La única interacción que se halla presente en todos los casos, por lo tanto, es entre los halógenos y el carbonilo  $\beta$  lactámico, Si así fuera, la diferencia entre los valores observados y calculados para la introducción de un halógeno en la posición  $6\alpha$  o  $6\beta$ , debería ser la misma en ambos casos. Es decir que un cambio del halógeno de la posición  $6\alpha$  a la  $6\beta$ , ambas simétricas respecto al plano determinado por el carbonilo, el C6 y el N4, aunque se modifica la posición del halógeno relativa al anillo de tiazolidina y sus sustituyentes; no debería afectar mayormente al desplazamiento químico de la señal del carbono 6. Esta suposición se <sup>ve</sup> confirmada por los valores observados para las transformaciones 29 y 30 (tabla 11), los cuales son pequeños comparados con las diferencias entre los apantallamientos observados y los calculados para la introducción

de un átomo de cloro (aprox. 14 ppm) .

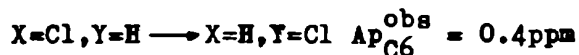
Figura 87



Sulfuro (tr 29)



$\alpha$  Sulfóxido (tr 30)



Esta interacción entre los halógenos y el carbonilo debería afectar también al desplazamiento químico correspondiente a la señal de este último . Como se puede ver en la tabla 10, las señales del C7 para los penicilانات no sustituidos en el carbono 6 , se hallan a campos más altos que los correspondientes a los compuestos monohalogenados en alrededor de 6 ppm.

El hecho de que esta interacción conduzca a una protección del carbono carbonílico en lugar de la desprotección que se esperaría que produzca el efecto inductivo del halógeno , sugiere que existe además un segundo mecanismo a través del cual tiene lugar dicha interacción . Este segundo mecanismo produciría un apantallamiento en el C7 de un valor mayor que la desprotección producida por el efecto inductivo , por lo que el resultado neto de ambas interacciones es una protección del carbono carbonílico. Dada la proximidad existente entre el orbital  $\pi$  del carbonilo y los pares de electrones no compartidos del halógeno , se puede pensar que una interacción entre éstos a través del espacio sea la causante del apantallamiento ,

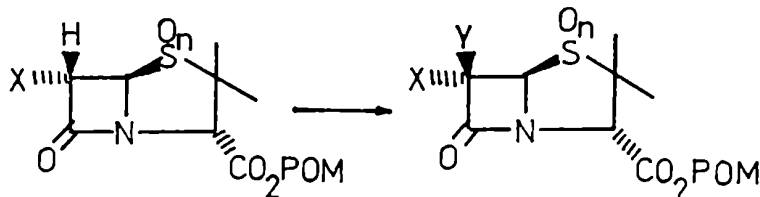
La existencia de dos tipos de interacción , una a través del espacio y otra inductiva , ya fué propuesta anteriormente (52) para explicar la influencia de la orientación del enlace C-halógeno respecto al carbonilo en  $\alpha$ -halocicloalcanonas , en la absorción del carbonilo en el UV y en el IR. Según Jaffe y Orchin (52) un halógeno ecuatorial  $\alpha$  al carbonilo interactúa inductivamente con este último , mientras que tal efecto es mínimo en el caso de que el halógeno esté

orientado axialmente , siendo predominante en este último caso una interacción de tipo electrónico . Esto último está de acuerdo con lo dicho anteriormente , ya que en los 6-halopenicilanos la orientación del enlace C6-halógeno es más semejante a una axial que a una ecuatorial ( ángulo dihedro  $\phi$  ( X-C6-C7-O)  $\approx 67^\circ$ ), tanto para los apantallamientos del C7 producidos por la introducción de un halógeno en el C6, como para la escasa influencia de los halógenos en la frecuencia de estiramiento del carbonilo  $\beta$ lactámico en el IR.

Como se puede ver en la tabla 11 , el apantallamiento producido en el C6 por la introducción de un halógeno en la posición 6  $\alpha$ . ( tr 22,24,25,26,27, y 28) depende únicamente de la identidad del halógeno , siendo de -17 ppm para el cloro y de aprox. -2.5 ppm para el Br. Sin embargo la introducción de un halógeno en la posición 6  $\beta$  genera un apantallamiento en el C6 que , además , depende notablemente del estado de oxidación del átomo de azufre ( tr 16,17,18,19,20, 21,31,32,33,34 y 40). Por ejemplo , el apantallamiento producido en el C6 por la introducción de un átomo de iodo en la posición 6 $\beta$  de los sulfuros (tr17,19) es de  $\approx 15$ ppm , mientras que si se lo introduce en la posición 6 $\beta$  de los sulfóxidos (tr32 y 33) el  $\Delta\rho^{C6} \approx 27$  ppm , y en el caso de las sulfonas es aún mayor (tr 36 y 21)  $\Delta\rho^{C6} \approx 33.5$  ppm (Ver la tabla 13 )

Tabla 13 Apantallamientos en el C6 producidos por la introducción de un halógeno en la posición 6  $\beta$  .

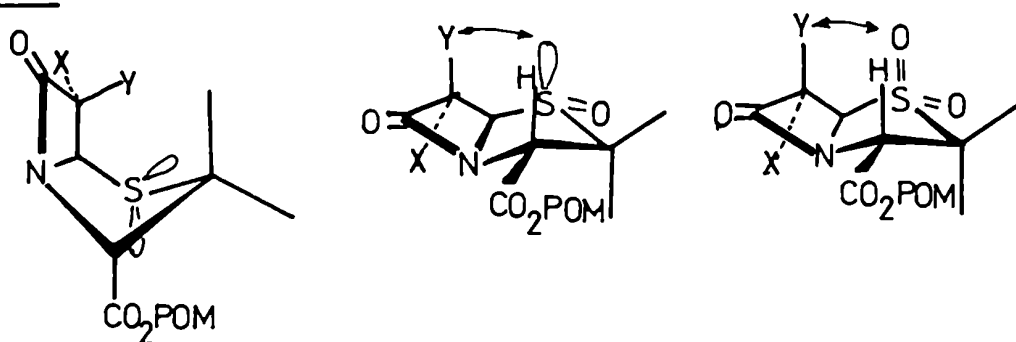
n	X	Y	
		Br	I
0	Cl	-11.5	13.0
	Br	- 9.4	18.3
1	Cl	- 8.4	23.9
	Br	- 5.6	30.2
2	Cl	- 6.4	30.1
	Br	- 3.3	37.0





Estos hechos hacen suponer que en los sulfóxidos y sulfonas existe una interacción 1,3-diaxial entre el par electrónico no compartido del azufre ( o el átomo de oxígeno pseudoaxial en el caso de las sulfonas ) y el sustituyente de la posición 6 $\beta$  . Esta interacción está ausente en los sulfuros , como se puede ver en la figura 88 , lo cual concuerda con el hecho de que la introducción de un cloro en el C6 del sulfuro 88(X=H,Y=H,n=0) genera en dicho carbono un apantallamiento cuyo valor es prácticamente el mismo , tanto si el cloro es introducido en la posición 6 $\alpha$  (tr 22 , Ap= -17.1 ppm) o en la 6 $\beta$  ( tr 23 , Ap= -14.2 ppm).

Figura 88



De las dos explicaciones posibles para el incremento del apantallamiento producido por los halógenos , con el aumento del estado de oxidación del azufre:

a) La interacción 1,3-diaxial entre el halógeno de la posición 6 $\beta$  y el par electrónico no compartido del átomo de azufre( u oxígeno pseudoaxial) es la causante de un apantallamiento adicional del C6 , que se suma al producido por la introducción del halógeno en ausencia de tal interacción . (como en el sulfuro)

b) Al introducir el halógeno se elimina la interacción 1,3-diaxial entre el hidrógeno de la posición 6 $\beta$  y el oxígeno pseudoaxial ( o par electrónico ) Tal interacción produciría una desprotección del C6 , por lo que al desaparecer la misma se observaría un apantallamiento adicional al producido por el ha-

lógico.

La segunda posibilidad quedaría descartada al observar que el valor del  $A_p^{C6}$  producido por el reemplazo de un halógeno de la posición  $6\beta$  por otro, se ve afectado también por el estado de oxidación del azufre (tr 1,2,5,6,10y11). Por ejemplo, para la sustitución de un bromo por un yodo en el caso de un sulfuro (tr 1) genera un  $A_p^{C6}=27.7$  ppm, mientras que en el sulfóxido y sulfona correspondientes (tr 5 y 9) es de 35.8 y 40.3 ppm, respectivamente.

Nótese que la influencia del estado de oxidación del azufre en los valores de los  $A_p^{C6}$  producidos por el reemplazo en la posición  $6\alpha$  de un cloro por un bromo (tr 3,4,7,8,11,12,13,14,15) es muy pequeña. Por ejemplo:

Tabla 14  $A_p^{C6}$  producido por transformaciones del tipo  $I(Cl,Y,n) \rightarrow I(Br,Y,n)$

Y	S	SO	SO <sub>2</sub>
Br	16.4(tr3)	17.9(tr7)	18.5(tr12)
I	19.6(tr4)	21.4(tr8)	22.3(tr11)
H	14.3(tr13)	15.1(tr35)	15.4(tr15)

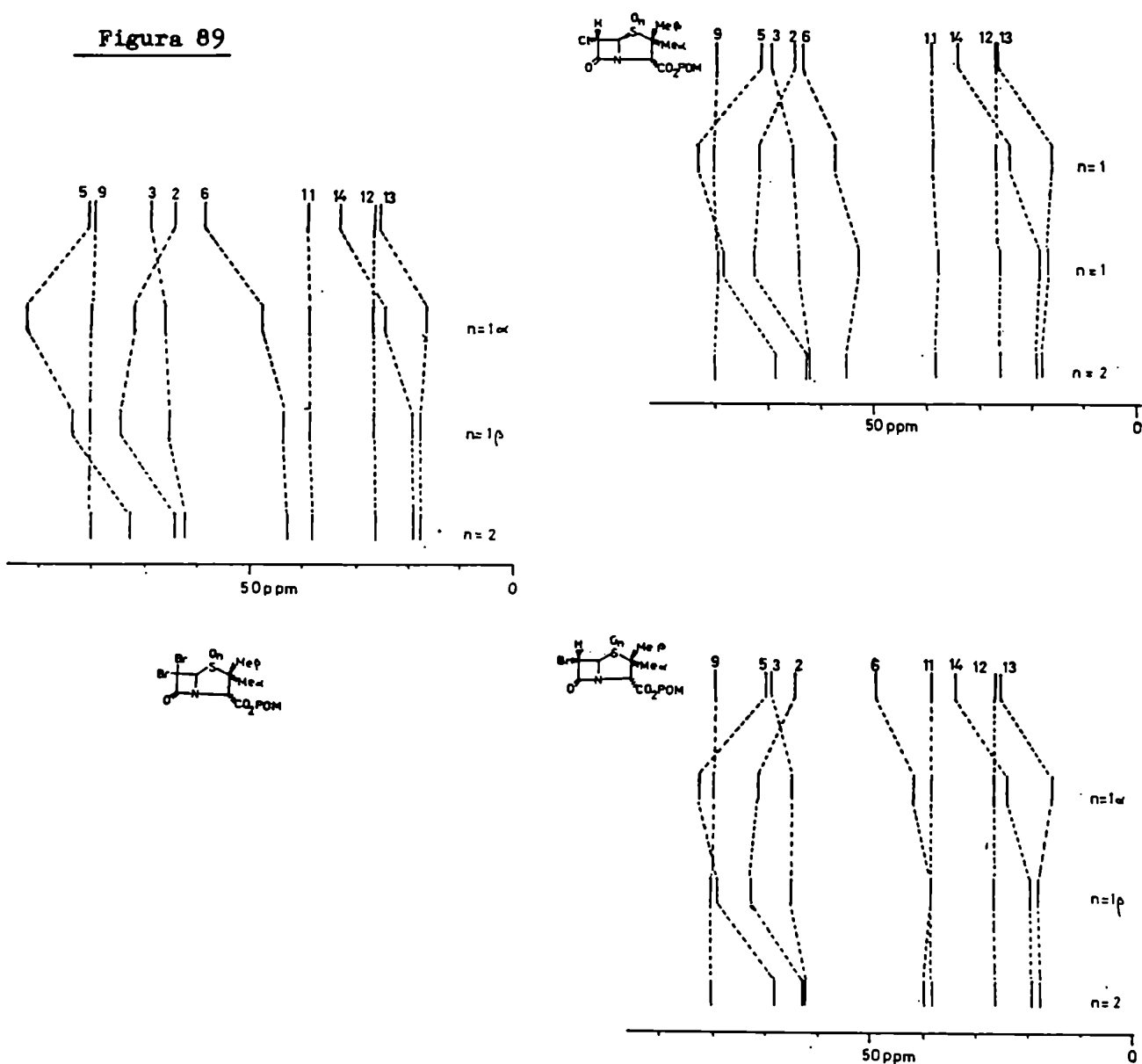
Curiosamente, a pesar de la cercanía del metilo  $\beta$  del C2 y el sustituyente de la posición  $6\beta$  observada en modelos moleculares para los sulfuros, la introducción de un halógeno en esta posición produce mayores apantallamientos (en valor absoluto) en el metilo  $2\alpha$  que en el  $Me2\beta$ . (tr 17,18,19,16 y 23)

A la inversa, la introducción de un halógeno en la posición  $6\alpha$  en un sulfuro (tr 22 y 24), ocasiona un apantallamiento mayor en el metilo  $2\beta$  que en el  $Me2\alpha$  (siempre en valor absoluto). Es importante observar que en el caso de introducir un halógeno en la posición  $6\alpha$  o  $6\beta$  de los sulfóxidos o sulfonas, los apantallamientos producidos son del mismo orden en ambos metilos. (tr 25,26,27,28,34,33,32,31,36,37).

## 18.4 Apantallamientos producidos por cambios en el estado de oxidación del azufre

Los cambios en los desplazamientos químicos de las señales de los carbonos del núcleo penam en los 6,6-dihalopenicilانات y 6-halopenicilانات (ver la figura 89) producidos por oxidación del átomo de azufre, son similares a los observados por Archer y DeMarco<sup>(61)</sup>, y Harrison y Hodge<sup>(28)</sup> para penicilinas (ver la página 52).

Figura 89



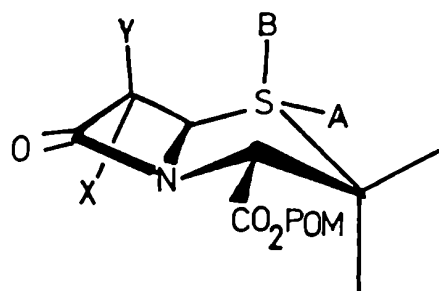
Como se ha mostrado anteriormente ( pág.129) existe una interacción 1,3-diaxial entre los sustituyentes de las posiciones  $6\beta$  y  $1\beta$  en los sulfóxidos y sulfonas , la cual no tiene lugar en los sulfuros a causa de su diferente conformación. El apantallamiento en el C6 que produce esta interacción explica el comportamiento de la señal correspondiente a este átomo a lo largo de la serie de transformaciones  $S \rightarrow \alpha SO \rightarrow \beta SO \rightarrow SO_2$  ( ver figura 89) . El hecho de que, al pasar de un  $\alpha SO$  a un  $\beta SO$  (o  $SO_2$ ), el C6 experimenta un apantallamiento "adicional"; se debe a que en el  $\beta SO$  ( $SO_2$ ) la interacción se produce con el átomo de oxígeno en lugar de un par electrónico no compartido , siendo mayor por lo tanto la intensidad de la interacción estérica y , en consecuencia , también el apantallamiento producido por ésta.

Como es de esperar, el apantallamiento producido por esta interacción es mayor para los sustituyentes en la posición  $6\beta$  que posean mayor radio de van der Waals, tal como se puede ver en la tabla 15 .

Por lo tanto , el apantallamiento producido en el C6 por la interacción 1,3-diaxial entre los sustituyentes Y y B ( ver tabla 15) ,  $A_{YB}^{C6}$  , en un sulfóxido ( sulfona ), está dado por la diferencia entre los desplazamientos químicos de las señales del C6 en el sulfuro y en el sulfóxido ( sulfona ) :

$$A_{YB}^{C6} = \delta_S^{C6} - \delta_{SO(SO_2)}^{C6}$$

Tabla 15



X	Y	B	A	$\Delta\rho_{YB}^{C6}$ (ppm)
		e*	0	7.0
Br	H	0	e	10.3
		0	0	9.0
		e	0	6.2
Cl	H	0	e	10.0
		0	0	7.9
		e	0	10.8
Br	Br	0	e	14.5
		0	0	15.1
		e	0	17.1
Cl	I	0	0	25.0
		e	0	9.31
Cl	Br	0	0	13.0
		0	e	10.3
H	H	0	0	7.9

\*e : par electrónico no compartido

## 19 Espectroscopía ultravioleta.

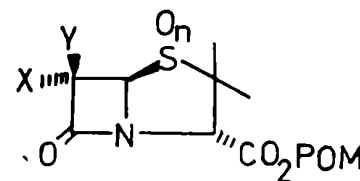
Es conocido (52) que en las  $\alpha$ -halocicloalcanonas los halógenos con orientación ecuatorial afectan levemente a la transición  $n \rightarrow \pi^*$ , mientras que los orientados axialmente producen efectos batocrómicos de 20 (Cl) a 30nm (Br) junto a un marcado efecto hipercrómico.

Dada la orientación de los halógenos respecto al carbonilo  $\beta$ -lactámico en los 6,6-dihalopenicilanatos, y a la interacción entre los halógenos y el carbonilo observada anteriormente (pág.127), era de esperar que se produjesen efectos batocrómicos e hipercrómicos sobre la transición  $n \rightarrow \pi^*$  del carbonilo  $\beta$ -lactámico, como consecuencia de la presencia de los halógenos.

Como se puede ver en la figura 90, los espectros registrados muestran que la presencia de dos halógenos produce un efecto batocrómico de aprox. 20 nm o más (32nm) en el caso de que uno de ellos sea un átomo de yodo. También se registró el espectro de una sulfona para ver la influencia del cambio del estado de oxidación del azufre que, como se ve, causa un desplazamiento hipsocrómico de 7 nm.

Figura 90

X	Y	n	$\lambda$ máx.(nm)	$\epsilon$	C(mmol/l) (solvente : MeOH)
Cl	I	0	248	1820	0.561
Cl	Br	0	237	440	1.54
Br	I	0	250	1646	0.638
Br	Br	0	238	2150	0.740
Br	Br	2	231	2061	0.582
H	H	0	217*	829	0.849



\* absorción terminal.

## 20 Espectrometría de masa

Los espectros de masa de baja resolución de los 6,6-dihalopenicilanos 73, 74, 75 y 76, y el 6- $\alpha$ -cloropenicilano de pivaloiloximetilo (86), fueron obtenidos empleando ionización por impacto electrónico y presentan el ión molecular con intensidades ( respecto al pico base ) del 5 al 22% , con las características distribuciones isotópicas de las combinaciones de halógenos correspondientes. (ver fig. 91).

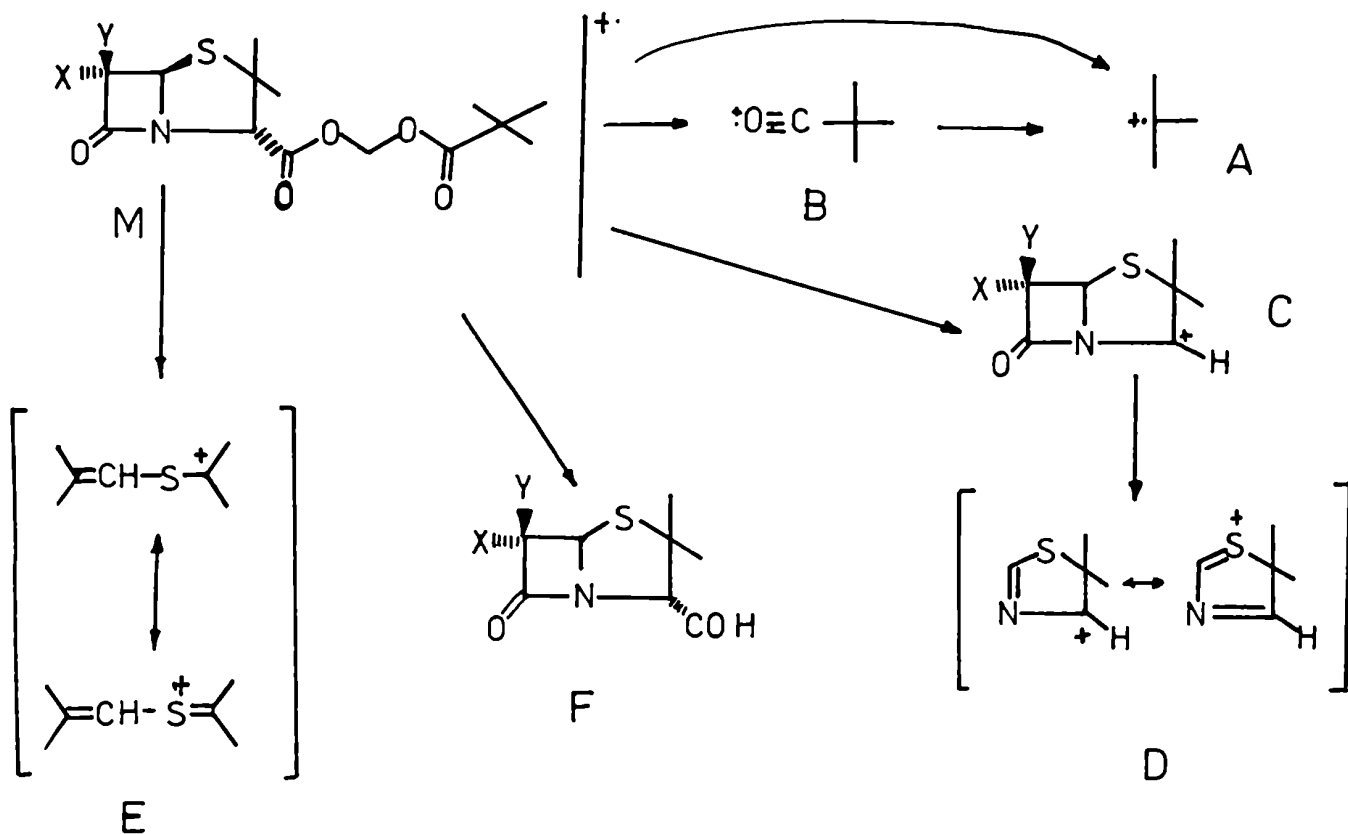
En todos ellos el pico de mayor intensidad posee una relación  $m/e = 57$ , el cual fue atribuido al ión A , el cual se generaría por una fragmentación típica de ésteres.

Otro ión , común a los cinco espectros, es el de  $m/e = 85$  (B), el cual también provendría de la fragmentación de la cadena lateral.

Esto concuerda con el hecho de que los iones de  $m/e = 57$  y  $85$  estén presentes en el EM del compuesto 86 ( y los restantes dihalopenicilanos de pivaloiloximetilo mencionados más arriba , lógicamente ) , y no en el del 6- $\alpha$ -cloropenicilano de metilo. (ver pág. 54).

En los cinco casos se observó un fragmento de  $m/e$  (M-159) , el cual mostraba la distribución isotópica correspondiente a la combinación de halógenos presente en el ión molecular. De acuerdo a esto, y a que en el espectro del 6- $\alpha$ -cloropenicilano de metilo<sup>(63)</sup> se observó la pérdida del grupo éster de la posición 3 , al ión le fue asignada la estructura C.

Figura 91 Esquema de fragmentación propuesto .



X	Y	M <sup>+</sup>	A	B	C	D	E	F
Br	Br	475-473-471 (1:2:1,44)*	57 (100)	85 (85)	316-314-312 (1:2:1,20)	114 (85)	261-259-257 (1:2:1,46)	361-359-357 (1:2:1,14)
Br	I	521-519 (1:1,27)	57 (100)	85 (84)	362-360 (1:1,8)	114 (69)	307-305 (1:1,28)	407-405 (1:1,6)
Cl	I	477-475 (1:3,7)	57 (100)	85 (26)	318-316 (1:3,4)	114 (22)	263-261 (1:3,9)	361 (2)
Cl	Br	431-429-427 (1:4:3,27)	57 (100)	85 (62)	272-270-268 (1:4:3,7)	114 (55)	217-215-213 (1:4:3,23)	317-315-313 (1:4:3,13)
Cl	H	351-349 (1:3,48)	57 (100)	85 (91)	192-190 (1:3,33)	114 (58)	137-135 (1:3,93)	237-235 (1:3,10)

\* intensidades relativas entre los iones , intensidad del grupo de iones respecto al ión principal.



Según se vió en la introducción ( sección 11) , el ión C experimenta una fragmentación posterior dando el fragmento D de  $m/e$  114 , que no posee halógenos (lo cual concuerda con el hecho de que los iones D se presentan como singuletes en los cinco compuestos ).

A  $m/e$  (M-214) aparece un ión con la distribución isotópica correspondiente a la combinación de halógenos de cada compuesto , por lo que se le asignó la estructura E en base a lo visto en la introducción .

Los sulfóxidos y sulfonas de los 6,6-dihalopenicilانات dan lugar a fragmentos de baja relación  $m/e$  , siendo destacables únicamente los iones a  $m/e$  85(B) y 57(A) , el último de los cuales constituye el pico de mayor intensidad.

La intensidad de los restantes iones no supera el 2 % , no siendo posible observar el ión molecular . Una solución a estos problemas sería aplicar ionización química o , mejor aún , ionización por desorción de campo , pero lamentablemente no se dispone del acceso a los equipos necesarios.

Parte

Experimental

## Instrumental y métodos generales.

**Puntos de fusión :** Fueron tomados en un Metler FP1. En cada caso se indica si fueron corregidos o no .

**Poder rotatorio :** Fueron medidos en un espectropolarímetro Perkin-Elmer 141 , en soluciones clorofórmicas a las concentraciones indicadas en cada caso , en celdas de un decímetro de paso.

**Espectros infrarrojos :** Fueron registrados en un Perkin Elmer 700 A en concentraciones del 1 % p/p ( suspensión en BrK) o 1 % p/v (en solución clorofórmica .

**Espectros de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  :** Fueron registrados , todos en soluciones de deuterocloroformo , en un equipo Bruker W P 80 SY a 80.13 y 20.15 MHz respectivamente, y los desplazamientos químicos expresados en partes por millón con respecto al TMS.

**Espectros de masa :** Se realizaron mediante ionización por impacto electrónico a 70 eV , en un espectrómetro de masa Varian Mat CH-7-A , provisto de introductor directo de muestras , acoplado a una computadora Varian Mat data system 166.

Los microanálisis fueron realizados por la Dra B. Deferrari y la Lic. M. Marco-  
te . (UMYMPOR , CONICET , FCEN)

Los solventes fueron secados y luego destilados. El benceno anhidro fue preparado mediante el secado con sodio metálico durante cuatro días , de benceno recién destilado.

La cromatografía en capa delgada fue realizada mediante la técnica ascendente en placas con silicagel GF<sub>254</sub> (Typ 60 , Merck). como adsorbente , en espesores de 0.25 mm con fines analíticos y 1.0 mm en el caso de las placas prepa-

rativas . (Las placas fueron activadas en estufa una hora a 110°C previamente a su uso.

Los solventes utilizados para el desarrollo de las placas cromatográficas son los siguientes :

- 1 - Benceno-acetonitrilo 3:1.
- 2 - Cloroformo .
- 3 - Ciclohexano - dioxano 9:1.
- 4 - Cloroformo - metanol - ácido fórmico 9:1:1 .
- 5 - Benceno .
- 6 - Benceno - acetona 9:1.
- 7 - Diclorometano - acetato de etilo 9:1.
- 8 - Benceno-acetonitrilo 2:1 .

Las placas fueron reveladas :

- 1 - Por iluminación con luz ultravioleta (254 nm).
- 2 - Por introducción en una cámara saturada con vapores de iodo .
- 3 - Por rociado con solución alcohólica de ninhidrina al 5 % , y posterior calentamiento en estufa a 120°C .
- 4 - Por rociado con una solución de anisaldehído y ácido sulfúrico en ácido acético . (0.5 : 2 : 50).

La cromatografía en columna fue realizada utilizando Silicagel 60 H (Merck) empleando como eluyentes los solventes indicados en cada caso .

Tanto el monocloruro como el monobromuro de iodo , fueron purificados por repetidas cristalizaciones parciales de los compuestos fundidos , previamente a su uso.

En todos los casos los solventes fueron evaporados a presión reducida en un evaporador rotatorio , sin emplear baño calefactor.

El catalizador de Paladio adsorbido sobre carbonato de calcio al 5 % fué preparado según la técnica que figura en el libro de Fieser y Fieser<sup>(80)</sup>.

Diazotación del clorhidrato del 6-aminopenicilano de pivaloiloximetilo 69.

Se disolvieron 1.101 g del clorhidrato del 6-aminopenicilano 69 (3.00 mmol), en 300 ml de una mezcla de  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  enfriada previamente a  $0^\circ\text{C}$ .

Se agregaron 7,50 g de  $\text{NaNO}_2$  y se continuó la agitación a  $0^\circ\text{C}$  por cinco minutos más, luego de lo cual se agregó, gota a gota durante 20 min con agitación vigorosa, una solución acuosa de ácido-p-toluensulfónico (3.0 ml, 1.58 M).

Después de agitar 15 min a  $0^\circ\text{C}$ , se separó la fase orgánica y se la lavó con una solución saturada de  $\text{NaCl}$ , a  $0^\circ\text{C}$  (2x50 ml), secándola luego con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh. La solución resultante\* contiene un único producto según la CCD ( $R_f$  0.85, sv1, rev 1,2,3) Por evaporación del solvente a presión reducida, se obtuvo 0.666 g del 6-diazopenicilano de pivaloiloximetilo (72) como un aceite anaranjado (Rendimiento : 65 %).

IR ( $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) :  $2090\text{ cm}^{-1}$  (N=N=C6) ;  $1760\text{ cm}^{-1}$  (C=O).

RMN- $^1\text{H}$  : 1.22 (s, 9H); 1.46 (s, 3H); 1.64 (s, 3H); 4.39 (s, H); 5.80 (d, H,  $J_{\text{gem.}} = 5.6$ ); 5.85 (d, H,  $J_{\text{gem.}} = 5.6$ ).

RMN- $^{13}\text{C}$  : 176.6 (C10), 166.7 y 166.2 (C7 y C8), 79.7 (C9), 70.1 (C3), 68.5 (C5), 63.6 (C2), 38,7 (C11), 33.7 (C14), 26.8 (C12), 25.7 (C13), 0.7 (C6).

---

\*Esta solución fue empleada directamente en las reacciones de halogenación.

Diazotación del  $\beta$  sulfóxido del 6-aminopenicilano de pivaloiloximetilo 83

Técnica igual a la empleada con el clorhidrato del 6-aminopenicilano de pivaloiloximetilo 69. (ver pág.137). Rendimiento : 64.5 %.

$R_f$  0.64 (sv 8, rev1,2,3)

IR ( $Cl_3CH$ ) : 2100 (N=N=C $\delta$ ), 1800 (C=O lact.), 1780y1760 (C=O éster doble)

RMN- $^1H$  : 1.22(s,9H), 1.32(s,3H); 1.70(s,3H) ;4.44(s,H); 5.86(s,H); 5.75(d,H,  $J_{gem}=5.6$ ); 6.01(d,H,  $J_{gem}=5.6$ ).

RMN- $^{13}C$  , EM, Análisis elemental, etc., no pudieron ser realizados a causa de la inestabilidad del compuesto.

Obtención del 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodopenicilano de pivaloiloximetilo.(74).

A una solución previamente enfriada a  $-63^\circ C$  ( $Cl_3CH$ , 50 ml) de 6-diazopenicilano de pivaloiloximetilo (72), recién preparado a partir de 0.793 g (2.16 mmol) del clorhidrato del 6-aminopenicilano de pivaloiloximetilo(69), se agregó gota a gota , bajo una atmósfera de nitrógeno seco , una solución de monobromuro de iodo (0.450 g, 2.17 mmol , en 50 ml de  $Cl_3CH$  seco) hasta persistencia del color marrón. ( Consumió aproximadamente 37 ml en 15 min).

Se dejó alcanzar la temperatura ambiente , luego de lo cual fué lavada con una solución de bisulfito de sodio al 6 % a  $0^\circ C$ -(50 ml) y agua (2x50 ml).

Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anh., y se evaporó el solvente a presión reducida obteniéndose un aceite anaranjado ( 0.462 g ) el cual fué purificado por crmatografía en columna corta de silicagel bajo ligera presión de nitrógeno. (Eluyente : benceno-cloroformo 1:1).

El primer compuesto eluido da,por evaporación del solvente a presión reducida , un aceite amarillo que cristaliza espontáneamente. El sólido resultante fué recristalizado de metanol obteniéndose el 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodopenicilano-

to de pivaloiloximetilo (74) como un sólido cristalino blanco (0.233 g ).

Rendimiento : 21 %.

R<sub>f</sub> 0.55 (sv 2, rev1,2,4) 0.79 (sv 3)

P.F. (MeOH) : 125.7°C (d). (corregido)

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +185.9°(0.5 g/100ml , Cl<sub>3</sub>CH)

E.M : 521,519 (1:1;27), 407<sup>409</sup>(1:1;6), 362,360(1:1;8), 307,305(1:1;28.1), 114(68.8),  
85(84.3), 57(100).

I R (KBr) : 1790 (C=O lact.), 1770 y 1750 cm<sup>-1</sup>(éster).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.46(s,3H), 1.67(s,3H), 4.57(s,H), 5.58(s,H), 5.81(d,H,  
J<sub>gem</sub>=5.6), 5.84(d,H,J<sub>gem</sub>=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.3(C10), 165.2 y 164.9 (C8 y C7), 80.9(C5), 79.6(C9), 69.5(C3),  
65.0(C2), 38.6(C11), 33.6(C14), 30.6(C6), 26.7(C12), 26.3(C13).

U V :  $\lambda$  máx. 250 nm ( $\epsilon$  1646) C=0.638 mM.

Obtención del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodopenicilanoato de pivaloiloximetilo (75).

Se procedió en forma similar a la reacción anterior. (Se partió de 1.000 g, 2.72 mmol , del clorhidrato del 6-aminopenicilanoato 69). Luego de evaporar el solvente a presión reducida y recrystalizar de metanol al sólido resultante , se obtuvo 0.388 g del compuesto 75.

Rendimiento: 30 %.

P.F.(MeOH): 118.0-120.0°C(corregido)

R<sub>f</sub> 0.54 (sv2) 0.82(sv3, rev.1,2,4).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +186.0°(0.5g/100ml, Cl<sub>3</sub>CH)

E.M : 477,475(1:3;6.8); 361(2); 318,316(1:3;4.0); 263,261(1:3,9.0), 114(22), 85  
(26), 57(100).



I R (KBr): 1780 (C=O lact), 1760 y 1740  $\text{cm}^{-1}$  (éster).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.47(s,3H), 1.67(s,3H), 4.57(s,H), 5.41(s,H), 5.81(d,H, J=5.6), 5.84(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C :176.5(C10), 165.4 y 164.3 (C7 y C8), 81.4(C9), 79.7(C5), 69.3(C3), 65.0 (C2), 50.2(C6), 38.7(C11), 33.6(C14), 26.8(C12), 26.4(C13).

Microanálisis elemental :

calculado %C	35.35	%H	4.03	%S	6.740	%Halógenos (como iodo)	53.34
encontrado	35.10		4.05		6.48		53.18

U V :  $\lambda$  máx. <sup>248nm</sup> (E 1820). C=0.561 mM.

Obtención del 6,6-dibromopenicilanoato de pivaloiloximetilo(73).

Se siguió la técnica descripta para las reacciones anteriores, partiendo de 3.61 g (9.84 mmol) del clorhidrato del 6-aminopenicilanoato de pivaloiloximetilo (69), se obtuvo 1.120g de 73, como un sólido cristalino blanco .

Rendimiento : 24 % respecto a 69.

R<sub>f</sub> 0.54(sv2) , 0.84(sv3)(rev1,2,4)

P.F.(MeOH) :108.0-108.6°C (corregido).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +167.33°(0.5 g/100ml, Cl<sub>3</sub>CH).

I R (KBr) : 1794 (C=O  $\beta$  lact.) , 1775 y 1765  $\text{cm}^{-1}$  (C=O éster).

(Cl<sub>3</sub>CH) :1805 y 1770  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.48(s,3H), 1.62(s,3H), 4.56(s,H), 5.78(s,H), 5.81(d,H,J=5.6), 5.84(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.3(C 10), 165.0 y 163.99 (C7 y C8), 80.4(C5), 79.58(C9), 69.1(C3) 64.3(C2), 58.3(C6), 38.4(C11), 33.1(C14), 26.6(C12), 25.5(C13)

U V :  $\lambda$  máx. 238 nm (E 2150) C= 0.740 mM.

Microanálisis elemental

Calculado :	%C 35.54	%H 4.05	%S 6.78	%Br 33.78
Encontrado :	35.73	4.04	7.05	33.85

Reacción del  $\beta$  sulfóxido del 6-diazopenicilinato de pivaloiloximetilo (84) con bromo.

El producto crudo obtenido siguiendo la técnica general (página 138)(0,221 g) a partir de 0.526 g del diazopenicilinato 84 , presenta según la CCD (sv6, rev 1,2) un producto mayoritario de  $R_f$  0.51 además de productos coloreados de descomposición ( $R_f$  0.0). Por cromatografía rápida\* en columna ( Eluyente : a - benceno , 60ml , b-benceno/acetona 19:1 , 80 ml) se aisló el 1S-6,6-dibromo-1-oxo-penicilinato de pivaloiloximetilo (82).(0.019 g ).

Rendimiento 4.5 %

$R_f$  0.51 (sv6, rev1,2,4)

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.28(s,3H), 1.68(s,3H), 4.74(s,H), 5.24(s,H), 5.73(d,H,J=5.6), 5.96(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.7(C10), 165.8(C7 y C8), 83.6(C5), 80.5(C9), 74.7(C2), 65.5(C3), 43.8(C6), 38.7(C11), 26.7(C12), 19.5 (C14), 18.1(C13).

Reacción del 1S-6-diazo-1-oxo-penicilinato de pivaloiloximetilo con monobromuro de iodo o monocloruro de iodo.

Se procedió de idéntica manera que en las reacciones anteriores , sin embargo los intentos realizados para aislar el producto de  $R_f$  0.51(sv6, rev1,2,4)

\*Tiempo de permanencia del compuesto 82 en la columna aprox. 20 minutos.

en el producto crudo , fueron infructuosos , a causa de la descomposición experimentada por dicho producto durante el proceso ( CPCD benceno-acetona 9:1, cromatografía rápida en columna de silicagel /benceno-acetona 19:1).

Otros métodos comunes de purificación o separación resultaron igualmente inadecuados . (por ejemplo , recristalización de diversos solventes o mezcla de ellos, maceración del producto crudo con hexano, etc. )

Obtención del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -bromopenicilinato de pivaloiloximetilo. (76).

Se agitó una mezcla de éter 18-corona-6 (2.88 g , 10.9 mmol) , cloruro de potasio (0.813 g , 10.9 mmol) y 50 ml de cloroformo seco , durante 30 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno seco. A la solución resultante , previamente enfriada a  $-30^{\circ}\text{C}$  , se agregó una solución de 6-diazopenicilinato 72 recién preparado ( $\text{Cl}_3\text{CH}$ ) a partir de 4.00 g (10.9 mmol) del clorhidrato del 6-aminopenicilinato de pivaloiloximetilo(69).

Después de agitar la mezcla resultante 10 min a  $-30^{\circ}\text{C}$  , se vertió una solución de N-bromosuccinimida (1.94 g , 10.9 mmol en 50 ml de  $\text{Cl}_3\text{CH}$  seco ) gota a gota durante un período de 30 min , luego de lo cual se dejó alcanzar la temperatura ambiente.

La mezcla resultante fue lavada con bisulfito de sodio al 6 % (50 ml) y agua (2x50 ml) y luego secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.. El residuo oleoso de la evaporación del solvente a presión reducida , fue purificado por cromatografía en columna de carbón activado (Darco) utilizando como eluyente hexano. Se obtuvo así el penicilinato 76 como un aceite que cristaliza de metanol. (0.844 g ).

Rendimiento : 18 %

R<sub>f</sub> 0.53 (sv2) 0.84(sv3, rev1,2,4).

P.F. (MeOH) : 98.0-99.5 $^{\circ}\text{C}$ (corregido).

$[\alpha]_D^{25} + 168.5^\circ$  (0.5g/100ml,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ).

EM : 431,429,427(1:4:3,27) $\text{M}^+$ ; 317,315,313(1:4:3,13), 272,270,268(1:4:3,7),  
217,215,213(1:4:3,23), 114(55.4), 85(62), 57(100).

IR (KBr) : 1790(C=O lact.), 1760 y 1740  $\text{cm}^{-1}$  (ester).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.49(s,3H), 1.62(s,3H), 4.56(s,H), 5.63(s,H), 5.83(d,H,J=  
=5.6), 5.86(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.6(C10), 165.2 y 163.7 (C7 y C8), 80.7(C9), 79.6(C5), 74.7(C6),  
69.1(C3), 64.2(C2), 38.6(C11), 33.3(C14), 26.7(C12), 25.6(C13).

UV :  $\lambda$  máx. 237 nm ( $\epsilon$  440) c = 1.54 mM.

Reacción del 1S-6-diazo-1-oxo-penicilano de pivaloiloximetilo con N-bromosuc-  
cinimida y cloruro de potasio .

Se procedió en forma análoga a la reacción anterior , obteniéndose , a partir de 0.915 g del 1S-6-amino-1-oxo-penicilano de pivaloiloximetilo (83), 0.530 g de un producto crudo el cual presenta un producto mayoritario de  $R_f$  0.50 (sv6, rev1, 2, 4), además de otros productos secundarios , NBS y éter 18-corona-6.

El producto de  $R_f$  0.50 , no pudo ser aislado por cromatografía rápida en columna de silicagel , ni por CPCD (sv6, rev1) por la descomposición experimentada por dicho compuesto al ser puesto en contacto con la silicagel , análogamente a lo ocurrido con los otros 1S-6,6-dihalo-1-oxo-penicilanos (ver página 141).

Se intentó aislarlo por cromatografía en columna, utilizando un adsorbente más suave como el carbón activado (Darco , hexano) para evitar la descomposición. Lamentablemente , el producto de  $R_f$  0.50(sv6) es eluido conjuntamente con el éter corona.

Obtención del 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodopenicilanato de pivaloiloximetilo (74).

Técnica de Volkmann (9).

Empleando la técnica de Volkmann y col. , a partir de 1.00 g ( 2.73 mmol) del clorhidrato del 6-aminopenicilanato 69 , <sup>se obtuvo</sup> 1.096 g de un producto cristalino el cual , recristalizado de MeOH , posee propiedades espectroscópicas y físicas idénticas al 6,6-dihalopenicilanato 74 obtenido por el método visto anteriormente (pág.138) (P.F., IR, RMN-<sup>1</sup>H , RMN-<sup>13</sup>C, R<sub>f</sub>-sv2,3) Rendimiento : 77 %.

Obtención del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodo penicilanato de pivaloiloximetilo (75).

Técnica de Volkmann (9).

Empleando la técnica de Volkmann , partiendo de 1.00 g (2.73 mmol) del clorhidrato 69 , se obtuvo 1.026 g de un producto cristalino que , recristalizado de MeOH , posee idénticos P.F., IR, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C, y R<sub>f</sub>(sv2,3). a 75 .

Rendimiento: 79 %

Obtención del 6- $\alpha$ -cloropenicilanato de pivaloiloximetilo(86).

(Adaptación de la técnica de J.P.Clayton (7).)

A una solución de 1.328 g (3.62 mmol) del clorhidrato del 6-aminopenicilanato 69, en 50 ml de acetona-agua(4:1) , enfriada a 0°C , se agregaron 5.0 ml de HCl(cenc.) .Luego de agitar 5 min a 0°C , se agregó una solución de NaNO<sub>2</sub>(5.0 ml , 1.71M) gota a gota durante 25 min , continuándose posteriormente la agitación durante 30 min más .

A la mezcla resultante se agregó  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$  (100 ml) y se lavó la fase orgánica con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml),  $\text{HNaCO}_3$  sol. sat. (20 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2x10 ml), luego de lo cual fué secada ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el solvente evaporado a presión reducida. El sólido resultante (1.180 g) fué recristalizado de hexano, obteniéndose 0.481 g del 6- $\alpha$ -cloropenicilinato 86.

Rendimiento : 38 %.

R<sub>f</sub> 0.66 (sv1) 0.29 (sv2, rev3,4).

E M : 351,349(1:3,48)  $\text{M}^+$ , 237,235(1:3,9.8), 192,190(1:3,33.1), 137,135(1:3,93.)  
114(58), 85(91.0), 57(100).

I R (KBr) : 1790 (C=O lact.), 1770 y 1765 cm (ester).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.49(s,3H), 1.60(s,3H), 4.56(s,H), 4.76(d,H,J=1.6), 5.33  
(d,H,J=1.6), 5.80(d,H,J=5.6), 5.86(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.6(C10), 166.5 y 165.5 (C7 y C8), 79.5(C9), 70.98(C5), 69.1(C3),  
64.5(C2), 63.2(C6), 38.6(C11), 33.7(C14), 26.7(C12), 26.4(C13).

Reacción del 6,6-dibromopenicilinato de pivaboiloximetilo con fluoruro de potasio.

Después de agitar 30 min a temperatura ambiente una suspensión de 64 mg de FK (1.10 mmol) en 1.2 ml de acetonitrilo anhidro, con 7.8 mg de éter 18-corona-6 (0.03 mmol) como catalizador de transferencia de fase sólido-líquido se agregó 129 mg del 6,6-dibromopenicilinato 73 (0.27 mmol). La mezcla se obscureció inmediatamente y a los 5 min de agregado el penicilinato 73, es totalmente negra.

Se siguió la reacción por CCD (sv1, rev1,2,4), observándose la aparición de una mancha de R<sub>f</sub> 0. Al cabo de 4.5 horas se completó la reacción, luego de lo

cual se evaporó el solvente a presión reducida . El aceite resultante contiene dos productos de  $R_f$  0.50 y 0.47 (sv4) visibles a simple vista. , de color marrón.

Reacción del 6,6dibromopenicilano de pivaloiloximetilo(73) con hipoclorito de terbutilo.

Se reflujo durante 7.13 horas una solución formada por 138.4 mg (0.292 mmol) del dibromopenicilano 73 , 5.00 ml de  $Cl_2CH_2$  , 0.50 ml de hipoclorito de terbutilo recién preparado y destilado(4.3 mmol) y 0.003 g de AIBN; luego de lo cual se evaporó el solvente y el hipoclorito de terbutilo en exceso a presión reducida . El aceite obtenido presenta un producto mayoritario según la CCD ( $R_f$  0.48, sv5, rev1,2,4) el cual fue aislado por CPCD (mismo sistema cromatográfico que el empleado para la CCD). La azetidina obtenida ( 46.1 mg ) es un aceite incoloro que resistió todos los intentos de cristalización .

Rendimiento 33%.

E M : 473,475,477(2:5:3, 10),  $M^+$ , 443,445,447,449(2:5:3:2, 49), 342,344,346, (2:5:3,15), 314,316,318(2:5:3,10), 85(83), 57(100).

I R (film) : 1820(C=O lact), 1760  $cm^{-1}$ (éster).

RMN- $^1H$  : 1.22(s, 9H), 2.03(s, 3H), 2.35(s, 3H), 5.80(d, H, J=5.6), 5.89(d, H, J=5.6) 6.18(s, H).

RMN- $^{13}C^*$ : 177.0(C10), 161.7 y 160.6(C7 y C8), 140.2 y 115.9 (C2 y C4), 81.0 (C5), 79.6(C9), 56,3(C6), 38.7(C11), 26.7(C12), 23.8 y 22.3 (C13 y C14).

---

\* Se siguió la numeración de los carbonos del compuesto de partida.(73).

Técnica general de las oxidaciones con AMCPB.

Obtención del 1R-6,6-dibromo-1-oxo-penicilano de pivaloiloximetilo(78).

A una solución , previamente enfriada a 0°C ,de 0.2365 g (0.500 mmol) del 6, 6-dibromopenicilano 73 en 2.5 ml de Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, se agregó una solución de AMCPB (0.1025 g , 0.500 mmol/ 2.5 ml Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) durante 30 min.

A la mezcla resultante se la dejó en reposo a -10°C 12 horas , luego de lo cual fué lavada con HNaCO<sub>3</sub> (2x5 ml, 1 M ) , H<sub>2</sub>O (2x5 ml) , previo agregado de 25 ml de Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Después de secar (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y evaporar el solvente a presión reducida se obtuvo el sulfóxido 78 como un aceite incoloro, el cual cristaliza luego de permanecer un mes a 8°C (0.228 g).

Rendimiento :: 93 %

R<sub>f</sub> 0.63 (sv6, rev1, 2, 4)\*; 0.79(sv7) ; 0.53(sv2).

E M : 469, 471, 473(1:2:1, 1.4) M-18 , 85(87.7), 57(100).

I R (KBr) : 1810 cm<sup>-1</sup>(C=O lact.) , 1770 y 1750 (ester) , 1080 cm<sup>-1</sup>(S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s, 9H), 1.43(s, 3H), 1.57(s, 3H), 4.60(s, H), 5.27(s, H), 5.80(d, H, J= 5.6), 5.89(d, H, J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 164.7 y 162.0 (C7 y C8), 92.2(C5), 80.0(C9), 71.9(C2), 66.1(C3), 47.5(C6), 38.6(C11), 26.6(C12), 24.2(C14), 16.5(C13).

---

\* En este sistema cromatográfico se observa la presencia de un segundo producto de R<sub>f</sub> 0.51 , el cual se halla en una proporción muy baja.



Obtención del 1R,3S,5R,6R,-6-iodo-6-bromo-1-oxo-penicilanoato de pivaloiloxi-  
metilo (79). (Ver técnica general , página 147).

Rendimiento : 99 % (aceite incoloro , cristaliza espontáneamente luego de perma-  
necer un mes a 8°C.).

R<sub>f</sub> 0.62(sv6)\*0.31(sv2,rev1,2,4).

I R (KBr) : 1805 (C=O lact.), 1770 y 1755 (éster), 1070 cm<sup>-1</sup>(S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s,9H), 1.43(s,3H), 1.63(s,3H), 4.60(s,H), 5.24(s,H), 5.78(d,H,J=  
=5.6), 5.89(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 164.8 y 162.8 (C7 y C8) , 91.1(C5), 80.0(C9), 72.7(C2),  
65.9(C3), 38.6(C11), 26.6(C12), 24.5(C14), 16.6(C13), 11.6(C6).

P.F.: 110-111°C.(sin corregir).

Obtención del 1R,3S,5R,6R-6-bromo-6-cloro-1-oxo-penicilanoato de pivaloiloxi-  
metilo (81) (Ver técnica general,página 147)

Rendimiento : 95 % (aceite incoloro).

R<sub>f</sub> 0.63(sv6)\*0.31(sv2,rev 1,2,4).

I R (Cl<sub>3</sub>CH) : 1820 (C=O lact)1770 (éster) , 1080 (S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(d,9H), 1.43(s,3H). 1.58(s,3H), 4.62(s,H), 5.17(s,H), 5.80(d,H,J=  
5.6), 5.89(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 164.7 y 161.3(C7 y C8), 92,5(C5), 79.9(C9), 71.9(C2),  
66.0(C3), 65.4(C6), 38.6(C11), 26.6(C12), 24.2(C14), 16.5(C13),

\* Se observa la presencia de un producto minoritario de R<sub>f</sub> 0.52.

Obtención del 1R,3S,5R,6R -6-cloro-6-iodo-1-oxo-penicilanoato de pivaloiloxi-  
metilo.(80). (Ver la técnica general en la página 147).

Rendimiento : 99 % (aceite incoloro).

R<sub>f</sub> 0.63(sv6)\*, 0.30(sv2)(rev1,2,4).

I R (Cl<sub>3</sub>CH) : 1820 (C=O lact.), 1770 (éster), 1080 cm<sup>-1</sup>(S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s,9H), 1.43(s,3H), 1.63(s,3H), 4.60(s,H), 5,10(s,H), 5.79(d,H,J=5.6), 5.89(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 164.8 y 162.0 (C7 y C8), 91.6(C5), 80.0(C9), 72.8(C2), 65.8(C3), 38.6(C11), 33.1(C6), 26.6(C12), 24.5(C14), 16,6(C13).

Obtención del 1,S,3S,5R,6S -6-cloro-1-oxo-penicilanoato de pivaloiloxi-  
metilo.(90)(Ver la técnica general en la página 147).

Rendimiento ; 87.4 % .( escamas blancas).

R<sub>f</sub> 0.43 (sv6,rev 4).

P.F.(Benceno - hexano) : 110-113°C(sin corregir).

I R (KBr)..: 1810 (C=O lact.), 1780 y 1750 (éster), 1065 cm<sup>-1</sup>(S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23 (s,9H), 1.26(s,3H), 1.67(s,3H), 4.56(s,H), 5.02(d,H,J=1.6),5.09 (d,H,J=1.6), 5.73(d,H,J=5.6), 5.96(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.2(C10), 165.8 y 165.1 (C7 y C8), 80.0(C9), 78.8(C5), 72.8(C2), 64.6(C3), 53.2(C6), 38.2(C11), 26.3(C12), 19.0(C14), 17.5(C13).

---

\*Se observó la presencia de un producto minoritario de R<sub>f</sub>~0.52.

Obtención del 1S,3S,5R,6S-6-bromo-1-oxopenicilanoato de pivaloiloximetilo (89) .(Ver la técnica general en la página 147).

Rendimiento : 76 % (Escamas blancas).

R<sub>f</sub> 0.41(sv6,rev1,4)

P.F. (benceno-hexano): 96.0-98.5°C (sin corregir ).

I R (KBr); 1810 (C=O lact.) 1780 y 1755 (éster), 1065 cm<sup>-1</sup> (S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.26(3,H), 1.68(s,3H), 4.56(s,H), 5.09(s,2H), 5.73(d,H,J=5.6), 5.96(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 165.97 y 165.7(C7 y C8), 80.3(C9), 79.1(C5), 73.2(C2), 65.1(C3), 38.6(C6 y C11), 26.6(C12), 19.4(C14), 17.8(C13),.

Obtención del 1S,3S,5R-1-oxo-penicilanoato de pivaloiloximetilo (92).  
(Ver la técnica general en la página 147).

Rendimiento : 87 %.

R<sub>f</sub> 0.32(sv6,rev4).

P.F. (crudo): 108.5-110.0°C. (sin corregir).

I R (KBr): 1795 (C=O lact.), 1780 y 1755 (éster), 1065 cm<sup>-1</sup>. (S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.26(s,3H), 1.68(s,3H), 3.35(d,2H,J=3.2), 4.53(s,1H), 4.98(t,H,J=3.2), 5.71(d,H,J=5.6), 5.96(d,H,J=5.6), .

RMN-<sup>13</sup>C : 176.4(C10), 170.3(C7), 166.9(C8), 80.0(C9), 73.4(C2), 70.7(C5), 65.1(C3), 38.6(C11), 35.8(C6), 26.6(C12), 19.6(C14), 18.1(C13).

Obtención del 1R,3S,5R,6R-6-cloro-1-oxopenicilano de pivaloiloximetilo(91).

(Ver la técnica general en la página 147)

El producto crudo fue purificado por CPOD (sv.6,rev1).

Rendimiento :30 %.

R<sub>f</sub> 0.36(sv6,rev4).

I R (Cl<sub>3</sub>CH) 1805 (C=O lact.), 1775 y 1765 (éster), 1070 (S=O).cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.40(s,3H), 1.61(s,3H), 4.53(s,H), 4.91(d,H,J=4), 5.35  
(d,H,J=4), 5.78(d,H,J=5.6), 5.91(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C :171.6(C10), 166.1 y 165.5 (C7 y C8), 80.3(C5), 80.1(C9),69.8(C2),65.4  
(C3), 56.6(C6), 38.7(C11), 26.7(C12), 23.9(C14), 15.8(C13).

Obtención del 1S,3S,5R,6R-6-amino-1-oxopenicilano de pivaloiloximetilo(83).

(ver la técnica general en la pagina 147).

Rendimiento : 63 %.(aceite incoloro , se descompone totalmente en 4 horas a  
temperatura ambiente.)

R<sub>f</sub> 0.24 (sv8,rev2,3).

I R (Cl<sub>3</sub>CH) :1800 (C=O lact.) , 1760 (éster)cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H :1.23(s,9H), 1.53(s,3H), 1.68(s,3H), 4.68(d,H,J=6.4), 4.92(d,H,J=6.4)  
5.71(d,H,J=5.6), 5.96(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 177.9 y 176.5(C7 y C10),167.2(C8), 80.1(C9), 77.5(C5), 74.3(C2),  
65.2(C3), 62.2(C6), 38.5(C11), 26.6(C12), 19.0 y 18.3(C13 y C14).

Oxidaciones con permanganato de potasio . Técnica General.

Obtención del 6,6-dibromo-1,1-dioxo-penicilano de pivaloiloximetilo.(95).

(Adaptación de la técnica de A.W.Chow , y col.(32).).

Se disolvió 0.284 g (0.600mmol) del 6,6-dibromopenicilano 73 en 20 ml de ácido acético 90 % , a temperatura ambiente , luego de lo cual la solución fue enfriada a -5°C. Se agregó gota a gota durante un período de 30 min a -5°C , una solución de  $\text{KMnO}_4$  (3.0 ml , 0.44 M). Una vez concluido el agregado, se continuó la agitación una hora más .Después la solución resultante fue vertida en 200ml de agua a 0°C . El precipitado blanco obtenido , es recogido por filtración a través de una placa filtrante, y lavado con agua (50 ml). Sin retirar el precipitado de la placa filtrante , este es redisolto en  $\text{Cl}_3\text{CH}$  y la solución obtenida fue filtrada a través de la misma placa , luego de lo cual se la secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporó el solvente a presión reducida . Se obtuvo 0.238 g del 6,6-dibromo-1,1-dioxo-penicilano 95, como un aceite incoloro.

Rendimiento : 78.6 %.

R<sub>f</sub> 0.38 (sv6, rev1, 2, 4).

P.F.(hexano): 97-98°C (sin corregir).

I R (KBr) : 1820 (C=O lact.), 1780 y 1760 (éster) , 1350 y 1240 ( $\text{SO}_2$ ).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s, 9H), 1.43(s, 3H), 1.59(s, 3H), 4.54(s, 1H), 5.01(s, H), 5.75(d, H, J=5.6), 5.95(d, H, J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 164.2 y 163.9 (C7 y C8), 80.5(C9), 73.0(C5), 64.4(C2), 62.5(C3), 43.2(C6), 38.6(C11), 26.6(C12), 19.3(C14), 18.2(C13).

U V :  $\lambda$  máx. 231 nm ( $\epsilon$  2061)  $C = 0.582\text{mM}$ .

Obtención del 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodo-1,1-dioxo-penicilano de pivaloiloximetilo. (96). (Ver la técnica general en la página 152.)

Rendimiento : 94 %.

R<sub>f</sub> 0.37 (sv6, rev 1,2,4).

I R (Cl<sub>3</sub>CH) : 1825 (C=O lact.) , 1775 y 1760 (éster) , 1340 y 1245 cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s,9H), 1.42(s,3H), 1.59(s,3H), 4.47(s,H), 4.95(s,H), 5.74(d,H,J=5.6), 5.95(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 164.5 y 164.3 (C7 y C8), 80.5(C9),72.0(C5), 64.0(C2), 61.9(C3), 38.6(C11), 26.6(C12), 19.3(C14), 18.2(C13), 2.9(C6).

Obtención del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodo-1,1-dioxo-penicilano de pivaloiloximetilo (97). (Ver la técnica general en la página 152).

Rendimiento : 89 %.

R<sub>f</sub> 0.37 (sv6, rev1,2,4).

I R (Cl<sub>3</sub>CH) : 1835 (C=O lact.) , 1785 y 1760 (éster) , 1350 cm<sup>-1</sup>.

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s,9H), 1.42(s,3H), 1.60(s,3H), 4.48(s,H), 4.82(s,H),5.74(d,H,J=5.6) 5.95(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C :176.5(C10), 164.2 y 163.5( C7 y C8), 80.5(C9), 72.7(C5), 63.9(C2), 61.9(C3), 38.6(C11), 26.6(C12), 25.2(C6), 19.2(C14), 18.5(C13).

Obtención del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -bromo-1,1-dioxo-penicilanoato de pivaloiloximetilo(98). (Ver la técnica general en la página 152).

Rendimiento : 81 %.

R<sub>f</sub> 0.38 (sv6, rev1, 2, 4).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s, 9H), 1.42(s, 3H), 1.59(s, 3H), 4.54(s, H), 4.91(s, H), 5.74(d, H, J=5.6), 5.94(d, H, J=5.6) .

RMN-<sup>13</sup>C : 176.5(C10), 164.1 y 162.9(C7 y C8), 80.4(C9), 73.4(C5), 64.2(C2), 62.5(C3), 61.7(C6), 38.5(C11), 26.6(C12), 19.2(C14), 18.2(C13).

Obtención del 6- $\alpha$ -cloro-1,1-dioxo-penicilanoato de pivaloiloximetilo(99).  
(Ver la técnica general en la página 152).

Rendimiento : 74 % . (sólido cristalina blanco).

R<sub>f</sub> 0.30 (sv6, rev4).

P.F. (benceno-hexano) : 118 · 120 °C

I R(KBr) : 1810 (C=O lact.) , 1780 y 1750 (éster) , 1340 y 1230 cm<sup>-1</sup> (SO<sub>2</sub>).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s, 9H), 1.43(s, 3H), 1.58(s, 3H), 4.45(s, H), 4.66(d, H, 1.6), 5.17(d, H, J=1.6), 5.74(d, H, J=5.6), 5.95(d, H, J=5.6) .

RMN-<sup>13</sup>C : 176.4(C10), 166.7 y 164.6(C7 y C8), 80.4(C9), 68.9(C5), 62.8(C2), 62.3(C3), 55.3(C6), 38.5(C11), 26.5(C12), 19.6(C14), 18.6(C13) .

Obtención del 6- $\alpha$ -bromo-1,1-dioxo-penicilanoato de pivaloiloximetilo(100).

(Ver técnica general en la página 152).

Rendimiento : 77 % .

R<sub>f</sub> 0.31(sv6, rev1, 2, 4).

P.F. (benceno-Hexano).: 104.5-106.0°C. (sin corregir).

I R (KBr) : 1810 (C=O lact.), 1785 y 1750 (éster), 1340 y 1190 cm<sup>-1</sup>(SO<sub>2</sub>).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s, 9H), 1.43(s, 3H), 1.58(s, 3H), 4.46(s, H), 4.72(d, H, J=1.6), 5.18  
(d, H, J=1.6), 5.74(d, H, J=5.6), 5.95(d, H, J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.4(C10), 166.3 y 164.6(C7 y C8), 80.4(C9), 68.6(C5), 62.8(C2), 62.7  
(C3), 39.9(C6), 38.6(C11), 26.5(C12), 19.7(C14), 18.2(C13).



Isomerización del 1R-6,6dibromo-1-oxo-penicilano de pivaloiloimetilo(78).

Se reflujo una solución del sulfóxido 78 (0.113 g ; 0.231 mmol) en benceno anhidro y se siguió el avance de la isomerización mediante CCD(sv6,rev1) con testigos de los  $\alpha$  y  $\beta$  sulfóxidos 78 y 82 obtenidos anteriormente. Luego de 10 horas de reflujo ya no se observó más cambios por CCD , por lo que se tomo una alicuota a la cual se le registro un espectro de RMN-<sup>1</sup>H ( previa evaporación del solvente) Se continuo el calentamiento 3 horas más y se registro otro espectro de RMN-<sup>1</sup>H , el cual resultó idéntico al anterior , por lo que se enfrió la mezcla y se evaporó el solvente.

Mediante el espectro de RMN-<sup>1</sup>H, y comparándolo con los de los sulfóxidos 78 y 82 , se determinó la proporción entre los mismos en la mezcla en equilibrio, siendo ésta de 78;22 ::  $\alpha$  :  $\beta$ .

Dehalogenaciones con hidruro de tributilestano. Técnica general.

Dehalogenación del 6,6-dibromopenicilano de pivaloiloximetilo (73).

Se disolvió 0.1638 g ( 0.346 mmol ) del 6,6-dibromopenicilano 73 en 35 ml de benceno anhidro , bajo atmósfera de nitrógeno seco, a temperatura ambiente, luego de lo cual se agregó el  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  (66 l; 0.38 mmol) y 4mg de AIBN (disuelto este último en 1.0 ml de benceno anhidro ).

Se agitó a temperatura ambiente , bajo atmósfera de nitrógeno seco , y se siguió la reacción por CCD(sv2,rev1,2,4). Al cabo de 3 horas no se observó más cambios en la reacción , por lo que se cortó la reacción por agregado de 0.2 ml de ácido acético glacial. Después de agitar 10 min más , se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvo un aceite incoloro (0.273 g ) que por CCD presenta tres compuestos de  $R_f$  0.54 , 0.28 y 0.20.

Se registró un espectro de  $\text{RMN-}^1\text{H}$  al producto crudo , del cual se calcularon las proporciones entre los tres compuestos presentes en el mismo, según se vio en la página 83.

Por CPCD (sv2,rev1), se aislaron los tres productos:

A ( $R_f$  0.54) : 0.060g .P.F.(MeOH) , IR , y  $\text{RMN-}^1\text{H}$  idénticos a los correspondientes al compuesto de partida . 73.

B( $R_f$  0.28): 0.015 g 6- $\alpha$ -bromopenicilano de pivaloiloximetilo (85).

P.F.(MeOH ) : 83-84°C.

I R (KBr) : 1790 (C=O lact.), 1770 y 1755  $\text{cm}^{-1}$  (éster).

RMN-}^1\text{H} : 1.22(s,9H), 1.49(s,3H), 1.60(s,3H), 4.56(s,H), 4.76(d,H,J=1.6), 5.33(d,H,J=1.6), 5.81(d,H,J=5.6), 5.84(d,H,J=5.6).

RMN-}^{13}\text{C} : 176.2(C10), 166.8 y 165.2 (C7 yC8), 79.4(C9), 70.0(C5), 69.2 (C3), 64.4(C2), 48.9(C6), 38.3(C11), 33.3(C14), 26.4(C12), 25.3(C13).

C ( $R_f$  0.20) : 0.008 g 6- $\beta$ -bromopenicilanoato de pivaloiloximetilo. (101).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.50(s,3H), 1.67(s,3H), 4.54(s,H), 5.33  
(d,H,J= 4.0), 5.56(d,H,J=4.0), 5.78(d,H,J=5.6), 5.85  
(d,H,J=5.6).

El compuesto C se descompuso totalmente luego de permanecer 30 min a temperatura ambiente, en solución clorofórmica.

Dehalogenación del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -bromopenicilanoato de pivaloiloximetilo(76).

Siguiendo la técnica general ( página 157 , tiempo de reacción 5 horas .) se obtuvo un producto crudo el cual posee tres compuestos de  $R_f$  0.29 , 0.27 y 0.21 (sv2 , rev4).(  $R_f$  del compuesto de partida : 0.53). Luego de registrar el espectro de RMN-<sup>1</sup>H al producto crudo , se aisló de este, por cromatografía rápida en columna ( silicagel/hexano-acetato de etilo 95:5) , 0.044 g del 6- $\beta$ -cloropenicilanoato de pivaloiloximetilo (87) como un aceite incoloro , el cual cristaliza luego de dos meses a 8°C .

R<sub>f</sub> 0.27 (sv2, rev4).

IR (KBr) : 1805(C=O lact.), 1780 y 1765 cm<sup>-1</sup>(éster).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.50(s,3H), 1.66(s,3H), 4.53(s,H), 5.23(d,H,J=4.0), 5.60  
(d,H,J=4.0) , 5.78(d,H,J=5.6), 5.86(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.6(C10), 168.8 y 166.0 (C7 y C8), 79.7(C9), 70.3(C5), 68.5(C3),  
64.1(C2), 60.3(C6), 38.7(C11), 31.8(C14), 26.8(C12), 26.2(C13).

Del espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo , y por comparación de éste con los de los compuestos 86 y 88 ( obtenidos anteriormente por otra vía sintetica) y con el del compuesto aislado (87); se calculó la relación molar entre dichos compuestos presentes en el producto crudo.

La relación molar entre 86 , 88 y 87 es de 1:1:6.

Dehalogenación del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodopenicilanato de pivaloiloximetilo (75)  
con hidruro de tributilestano.

Siguiendo la técnica general ( página 157, tiempo de reacción 2 horas), a partir de 0.137 g del compuesto 75 se obtuvo un producto crudo consistente en una mezcla de dos productos de  $R_f$  idénticos a los obtenidos en la dehalogenación del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -bromopenicilanato 76 con  $nBu_3SnH$  ( $R_f$  0.29 y 0.27 sv2, rev4). (ver página 158), Por RMN- $^1H$  del producto crudo se determinó en base a las integraciones de las señales a  $\delta$  4.76 y 5.60 ppm (correspondientes al HC6 de 86 y al HC5 de 87 respectivamente) la relación molar entre los compuestos 86 y 87 , siendo ésta de 1:6.

Por cromatografía rápida en columna ( sílicagel/hexano-AcOEt 95:5) se aislaron ambos productos:

86 (0.013 g ) Rendimiento 12 %. Propiedades físicas y espectroscópicas idénticas a las del 6- $\alpha$ -cloropenicilanato 86 obtenido por otra vía sintética (página 145)

87 (0.0323 g ) Rendimiento : 31 % .Propiedades físicas y espectroscópicas idénticas a las del 6- $\beta$ -cloropenicilanato obtenido anteriormente (página 158).

Dehalogenación del 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodopenicilanato de pivaloiloximetilo (74)  
con hidruro de tributilestano .

Se siguió la técnica general (página 157) y se obtuvo un producto crudo el cual mostraba por CCD la existencia de compuesto sin reaccionar y una mancha de  $R_f$  0.25 (sv2, rev1,2,4). El espectro de RMN- $^1H$  del producto crudo no permi-

tió determinar la composición del mismo. Por CPCD(sv2,rev1) se aislaron dos bandas visibles al UV (254 nm). La de mayor  $R_f$  resultó ser el compuesto de partida, mientras que la de  $R_f$  menor era una mezcla de 6-halopenicilanatos, según el espectro de RMN- $^1\text{H}$ .

---

Dehalogenación del 1R-6,6-dibromo-1-oxo-penicilanato de pivaloiloximetilo (78).  
con hidruro de tributilestaño.

---

Se siguió la técnica general, no observándose reacción alguna aun después de transcurridas 48 horas.

---

Dehalogenación del 1R,3S,5R,6R,6-cloro-6-bromo-1-oxo-penicilanato de pivaloiloximetilo (81) con hidruro de tributilestaño.

---

A partir de 0.099 g del sulfóxido (81), siguiendo la técnica general (página 157, tiempo de reacción 7 horas) se obtuvo un producto crudo el cual, por CCD (sv6,rev1,2,4), está formado por dos compuestos de  $R_f$  0.5 y 0.64.

Por CPCD (sistema cromatográfico anterior) se separaron ambos productos, siendo el de mayor  $R_f$  el compuesto de partida según el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del mismo. La banda de menor  $R_f$  resultó ser una mezcla de 6- $\alpha$ -cloro y 6- $\alpha'$ -bromo penicilanatos ( $\alpha$  sulfóxidos) (104 y 105 respectivamente.) en una proporción de 4:1, según resulta de comparar su espectro de RMN- $^1\text{H}$  con los de las muestras obtenidas anteriormente (ver la siguiente reacción y la dehalogenación catalítica del dibromopenicilanato de pivaloiloximetilo  $\alpha'$  sulfoxido (78)).

Dehalogenación del 1R,3S,5R,6R-6-iodo-6-cloro-1-oxo-penicilano de pivaloiloximetilo (80), con nBu<sub>3</sub>SnH.

A partir de 0.079 g del  $\alpha$  sulfóxido (80), siguiendo la técnica general (ver página 157, tiempo de reacción 7 horas), se obtuvo un producto crudo el cual, según la CCD(sv6,rev1,2,4), está formado por dos productos de R<sub>f</sub> 0.43 y 0.52 los cuales fueron separados por CPCD (sv6,rev1,2,4):

A (R<sub>f</sub> 0.63) : 0.021 g compuesto de partida (80) según su IR y RMN-<sup>1</sup>H.

B (R<sub>f</sub> 0.52) : 0.018 g  $\alpha$  sulfóxido del 6- $\alpha$ -cloropenicilano de pivaloiloximetilo (104)

Rendimiento : 42 % (sobre el compuesto que reaccionó).

I R (Cl<sub>3</sub>CH) 1810 (C=O lact.), 1780 y 1765 (éster), 1075 cm<sup>-1</sup> (S=O).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.24(s,9H), 1.42(s,3H), 1.52(s,3H), 4.52(s,H), 4.80(d,H, J=1.6), 5.10(d,H,J=1.6), 5.79(d,H,J=5.6), 5.92(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 165.0 y 164.0 (C7 y C8), 83.2(C5), 80.1(C9), 71.3(C2), 64.8(C3), 57.0(C6), 38.7(C11), 26.7(C12), 23.9(C14), 15.8 (C13).

Dehalogenación del 1R,3S,5R,6R,-6-Iodo-6-bromo-1-oxo-penicilano de pivaloiloximetilo (79) con nBu<sub>3</sub>SnH.

A partir de 0.148 g del  $\alpha$  sulfóxido (79) siguiendo la técnica general (ver la página 157, tiempo de reacción 7 horas) se obtuvo un producto crudo el cual, según la CCD(sv6,rev1,2,4), está formado por tres compuestos de R<sub>f</sub> 0.60, 0.56 y 0.41, además del nBu<sub>3</sub>SnH (R<sub>f</sub> 0.68). Estos productos fueron aislados por CPCD (sv6,rev1).

A ( $R_f$  0.60) : 0.0527 g RMN- $^1H$  idéntico al del compuesto de partida.

B ( $R_f$  0.56) : 0.017 g Mezcla de 6-halopenicilanatos , según el espectro de RMN- $^1H$ .

C ( $R_f$  0.41) : 0.040 g .  $\alpha$ -sulfóxido del 6- $\alpha$ -bromopenicilanato de pivaloilo-ximetilo. (105).

Rendimiento : 55 %. (sobre el compuesto que reaccionó.).

I R ( $Cl_3CH$ ) : 1810 (C=O lact.) , 1780 y 1765 (éster) , 1065 (S=O).

RMN- $^1H$  : 1.23(s,9H), 1.41(s,3H), 1.53(s,3H), 4.51(s,H), 4.83(d,H, J=1.6), 5.13(d,H,J=1.6), 5.78(d,H,J=5.6), 5.91(d,H,J=5.6).

RMN- $^{13}C$  : 176.5(C10), 165.0 y 164.5 (C7 y C8), 82.5 (C5), 80.1(C9), 71.3(C2), 64.9(C3), 41.9(C6), 38.6(C11), 26.7(C12), 23.8 (C14), 15.7(C13).

Dehalogenación del 6,6-dibromo-1,1-dioxo-penicilanato de pivaloilo-ximetilo(95) con hidruro de tributilestaño.

A-partir de 0.0454 g de la sulfona 95 siguiendo la técnica general (página 157.) se obtuvo un producto crudo. Este presentaba por CCD(sv6,rev1,2) , dos compuestos , uno de igual  $R_f$  que la sulfona de partida ( 0.38 ) y otro de menor  $R_f$ (0.31).

Por comparación del espectro de RMN- $^1H$  del producto crudo con los de los compuestos 100 y 107 obtenidos anteriormente ( ver paginas 155 y 164. ), este está formado por una mezcla de 6- $\alpha$ -bromo , 6- $\beta$ -bromo-1,1-dioxopenicilanatos de pivaloilo-ximetilo (100 y 106 respectivamente) y 1,1-dioxo-penicilanato de pivaloilo-ximetilo (107), en una relación molar 1:3:6.

Dehalogenación del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -bromo-1,1-dioxo-penicilanoato de pivaloilo-ximetilo (98) con hidruro de tributilestaño.

A partir de 0.163 g de la sulfona 98 , siguiendo la técnica general (página 157), se obtuvo un producto crudo el cual presenta por CCD (sv6,rev1,2,4) , dos compuestos de  $R_f$  0.38 y 0.26 . Estos fueron aislados por cromatografía en columna ( silicagel / hexano-acetato de etilo 9:1).:

A ( $R_f$  0.38) 0.0284 g.

B ( $R_f$  0.26) 0.0263 g.

Tanto A como B son mezclas de las sulfonas de 6-halopenicilanoatos según los espectros de RMN- $^1H$  de las mismas. Lamentablemente , la superposición de las señales impidió la determinación de la composición de las mismas .

Dehalogenación del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodo-1,1-dioxo-penicilanoato de pivaloilo-ximetilo.(97), con hidruro de tributilestaño.

A partir de 0.0470 g de la sulfona 97 , siguiendo la técnica general(página 157),se obtuvo un producto crudo el cual está formado por una mezcla de 6- $\alpha$ -cloro , 6- $\beta$ -cloro-1,1-dioxopenicilanoatos y compuesto de partida (99 , 108 y 97 , respectivamente); en una relación molar de 1:6:6 , según resultó de comparar el espectro de RMN- $^1H$  del producto crudo con los espectros correspondientes a 99 y 97 obtenidos anteriormente.(pág. 154 y 153 ) .

Del producto crudo se aislaron los compuestos 99 y 97 por CPCD( sv6,rev1) los cuales fueron identificados por sus espectros de RMN- $^1H$  ( 0.004 g y 0.010 g respectivamente).

El 6- $\beta$ -cloro-1,1-dioxo-penicilanoato 108 no se halla entre los productos e-



luidos de la pèaca preparativa , lo que indica que se descompuso durante el proceso de separaci3n.

Dehalogenaci3n del 6- $\alpha$ -bromo-6- $\beta$ -iodo-1,1-dioxo-penicilano de pivaloiloximetilo(96) con hidruro de tributil estaño .

A partir de 0.117 g de la sulfona 96 se obtuvo un producto crudo el cual , por CCD(sv6,rev1,4) parece ser una mezcla de tres productos de  $R_f$  0.38 , 0.31 y 0.27 . Sin embargo , el espectro de RMN- $^1H$  del mismo muestra que es una mezcla de sulfonas de 6-halopenicilanos de pivaloiloximetilo y sulfona de paratida( m3s de tres productos.). Dada la proximidad de las se3ales , no pudieron ser asignadas y , en consecuencia , tampoco se pudo determinar la composici3n del producto crudo en base a dicho espectro.

Dehalogenaci3n exhaustiva del 6,6-dibromopenicilano de pivaloiloximetilo(73) con hidruro de tributil estaño.

A partir de 0.235 g (0.497 mmol) del dibromopenicilano 73 , siguiendo la t3cnica general , pero empleando un exceso de  $nBu_3SnH$  (2,0 mmol), se obtuvo un producto crudo del cual se aisl3 por cromatograf3a en columna (silicagel/hexano-AcOEt 9:1) el penicilano de pivaloiloximetilo(88) (0.111 g) , como un aceite incoloro , el cual resisti3 todos los intentos de cristalizaci3n.

Rendimiento : 71 %.

Rf 0.20 (sv6,rev4).

I R (film) : 1790 (CO lact.) , 1780 y 1765 (3ster) $cm^{-1}$ .

RMN- $^1H$  : 1.22(s,9H), 1.49(s,3H), 1.66(s,3H), 3.06(dd,H,J=16 y 1.8), 3.54(dd, H,J= 16 y -4.16), 5.28(dd,H,J=1.84 y -4.16) , 5.80(d,H,J=5.6), 5.81 (d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.4(C10), 171.8(C7), 166.5(C8), 79.5(C9), 69.6(C3), 65.2(C2), 60.3  
(C5), 46.1(C6), 38.5(C11), 31.2(C14), 26.6(C12), 26.3(C13).

Dehalogenación exhaustiva del 6,6dibromo-1,1-dioxo-penicilano de pivaloilo-  
ximetilo (95) con hidruro de tributilestano.

A partir de 0.0464 g (0.0918 mmol) del 6,6-dibromo-1,1-dioxopenicilano 95 siguiendo la técnica general , pero empleando un exceso de hidruro ( 64  $\mu$ l, 0.37 mmol), se obtuvo un producto crudo ( aceite incoloro) del cual cristalizó espontáneamente la sulfona del penicilano de pivaloilo ximetilo (107), como un sólido cristalino blanco el cual fue lavado con hexano (0.024 g ).

Rendimiento : 78 %.

R<sub>f</sub> 0.27(sv6, rev4).

E M : 188(9) , 85 (54) , 57(100).

I R (KBr) : 1805 (C=O lact.) , 1780 y 1755 (éster) , 1330 y 1200  $\text{cm}^{-1}$  (SO<sub>2</sub>).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.23(s, 9H), 1.43(s, 3H), 1.59(s, 3H); 3.47(d, 2H, J=3.2), 4.41(s, H), 4.61  
(t, H, J=3.2), 5.72(d, H, J=5.6), 5.95(d, H, J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.6(C10), 170.4(C7), 165.6(C8), 80.4(C9), 62.9(C3), 62.5(C2), 60.9  
(C5), 38.7(C11), 38.2(C6), 26.7(C12), 20.0(C14), 18.2(C13).

Dehalogenaciones catalíticas . Técnica general.

Dehalogenación del 6,6-dibromopenicilanato de pivaloiloximetilo(73) .

Se saturó con hidrógeno a presión atmosférica y temperatura ambiente, una suspensión de 0.116 g de Pd/CaCO<sub>3</sub> (5%) y 0.20 g de CaCO<sub>3</sub> en 10 ml de AcOEt .

Se agregó a la suspensión anterior 0.473 g del penicilanato 73 (1.00mmol) disuelto en 16.0ml de metanol.

La reacción se siguió por CCD(sv2,rev1,2,4) observándose la desaparición del compuesto de partida luego de 12 horas a temperatura ambiente y presión atmosférica. Se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado fué evaporado a presión reducida .

Por cromatografía en columna (silicagel/diclorometano) se aislo el 6- $\alpha$ -bromopenicilanato de pivaloiloximetilo(85) . (0.255 g)

Rendimiento :65 %.

R<sub>f</sub> 0.31(sv2,rev1,2,4).

P.F. (N.O) .: 83 . 84°C

I R (KBr) :1790 (CO lact) , 1770 y 1755 cm<sup>-1</sup>(éster).

RMN-<sup>1</sup>H : 1.22(s,9H), 1.49(s,3H), 1.60(s,3H), 4.56(s,H), 4.76(d,H,J=1.6),5.33  
(d,H,J=1.6), 5.81(d,H,J=5.6), 5.84(d,H,J=5.6).

RMN-<sup>13</sup>C : 176.2(C10), 166.8 y 165.2(C7 y C8), 79.4(C9), 70.0(C5), 69.2(C3), 64.4  
(C2), 48,9(C6), 38.3(C11), 33.3(C14), 26.4(C12), 25.3(C13).

Dehalogenación del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodopenicilanoato de pivaloiloximetilo (75).

A partir de 0.0573g(0.120 mmol) del penicilanoato 75 , siguiendo la técnica general (pág.166) , luego de 48 horas de reacción se obtuvo 0.0372 g de un producto crudo formado por dos compuestos de  $R_f$  idénticos a los de la sustancia de partida y al 6- $\alpha$ -cloropenicilanoato 86 ( $R_f$  0.53 y 0.29 respectivamente, sv2, rev,1,2,4).

Por comparación del espectro de RMN- $^1H$  del producto crudo con los de los compuestos 86 y 75 , se determinó la relación molar entre los mismos, siendo ésta de 33:67 .

Dehalogenación del 1R,-6,6dibromo-1-oxo-penicilanoato de pivaloiloximetilo(78).

A partir de 0.100 g del sulfóxido 78 , siguiendo la técnica general , luego de dos horas se obtuvo un producto crudo formado por dos compuestos de  $R_f$  0.28 y 0.21 (sv2,rev1,2,4). Del espectro de RMN- $^1H$  del producto crudo se determinó la relación molar entre los sulfóxidos (R ) de los 6- $\alpha$ - y 6- $\beta$ -bromopenicilanoatos (105 y 109 respectivamente) siendo ésta de 2:1 .

Dehalogenación del 1R,6R,-6-cloro-6-iodo-1-oxo-penicilanoato de pivaloiloximetilo.(80).

No reacciona en las condiciones de la técnica general (pag.166) ni aún luego de 48 horas., recuperándose el producto de partida intacto.

Dehalogenación del 6,6-dibromo-1,1-dioxo-penicilano de pivaloiloimetilo (95).

A partir de 0.067 g de la sulfona 95, siguiendo la técnica general (página 166), luego de 24 horas se obtuvo un producto crudo consistente en dos compuestos de  $R_f$  0.31 y 0.26 (sv6, rev1,2,4). Del espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo se determinó la relación molar entre las sulfonas del 6- $\alpha$ -y 6- $\beta$ -bromopenicilanos de pivaloiloimetilo (100 y 106, respectivamente), en base a las integraciones de los HC5 y HC6 de los mismos, fácilmente asignables por los valores de sus constantes de acoplamiento vecinal ( $^3J^{cis} = 4.0$  Hz y  $^3J^{trans} = 1.6$  Hz). Dicha relación molar es de  $\alpha : \beta :: 4 : 1$ .

Dehalogenación del 6- $\alpha$ -cloro-6- $\beta$ -iodo-1,1-dioxo-penicilano de pivaloiloimetilo (97).

Siguiendo la técnica general (pág. 166) luego de 24 horas se obtuvo un producto crudo que, según la CCD, consiste en dos productos de  $R_f$  0.37 y 0.31 (sv6, rev1,2,4). Por comparación del espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto crudo con los de los compuestos 97 y 99 (6- $\alpha$ -cloro-1,1-dioxo-penicilano de pivaloiloimetilo), se determinó que la relación molar entre éstos en el producto crudo es de 3:4 respectivamente.

# Bibliografía

- 1.- Edwin H. Flynn."Cephalosporins and Penicillins. Chemistry and Biology"  
Academic Press. New York.1972 y referencias allí citadas.
- 2.- J.P.Hou, J.W.Poole. J.Pharm.Sciences 60 , 503 ( 1971 )
- 3.- R.J.Stoodley. Tetrahedron 31 , 2321 (1975).
- 4.- M.Cole. Drugs of the Future. Vol VI ,697 (1981)
- 5.- C.O.Callaghan. Phil. Trans. R. Soc. Lond. B289, 197 (1980).
- 6.- J.Fischer,J.G.Belasco,R.L.Charnas, S.Khusla,J.R.Knowles. Phil. Trans. R.  
Soc. Lond. B289,309 (1980).
- 7.- J.P.Clayton. J. Chem. Soc. (C). 2123,(1969).
- 8.- F.DiNino,T.R.Beattie,B.G.Christensen.J. Org. Chem. 42, 2960 (1977).
- 9.- R.A.Volkman,R.D.Carroll,R.B.Drolet,M.L.Elliott,B.S.Moore. J. Org. Chem.  
47 , 3344 (1982).
- 10.- G.Cignarella,G.Pifferi,E.Testa,S.P.A.Lope. J. Org. Chem. 27 , 2668 (1962).
- 11.- I.Mc Millan,R.J.Stoodley. T. Letters 11 ,1205 (1966).
- 12.- J.P.Clayton. J. Chem. Soc. (C) 2123 (1969).
- 13.- I.Mc Millan, R.J.Stoodley. J. Chem.Soc. (C) 2533 (1968).
- 14.- J.Steele,R.J.Stoodley. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2241 (1983)
- 15.- T.E.Gunda,M.Punyiczki. J.Antibiotics 35 , 367 (1982).
- 16.- J.P.Clayton,J.H.C.Nayler,R.Southgate,E.R.Stove. Chem. Commun. 129 (1969).
- 17.- M.J.Loosemore,R.F.Pratt. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75 , 4145 (1978).
- 18.- M.J.Loosemore,R.F.Pratt. J.Org. Chem. 43 , 3611 (1978).
- 19.- W. von Dahene. J. Antibiotics 33 , 451 (1980).
- 20.- D.I.John,N.D.Tyrrell,E.J.Thomas. Tetrahedron 39 , 2477 (1983).
- 21.- B.S.Orlek,P.G.Sammes,V.Knott-Hunziker,S.G.Waley. J. Chem. Soc. Perkin I  
2322 (1980).
- 22.- W.J.Gottstein,L.B.Crast,R.G.Graham,U.J.Haynes,D.N,McGregor. J. Med. Chem.  
24 , 1531 (1981).

- 23.- J.A.Aimetti,E.S.Hamanaka,D.A.Johnson,M.S.Kellog. T. Letters 4631 (1979).
- 24.- H.G.Kuivila. Synthesis 499 (1970).
- 25.- D.H.R.Barton,F.Comer,P.G.Sammes. J. Am. Chem. Soc. 91 , 1529 (1969).
- 26.- R.A.Archer,P.V.DeMarco. Idem 91 , 1530 (1969).
- 27.- R.R.Chauvette, Pennington, y col. J. Org. Chem. 36 , 1259 (1971).
- 28.- C.R.Harrison,P.Hodge. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I , 1772 (1976).
- 29.- W.J.Gottstein, y col. J. Med. Chem. 21 , 240 (1978).
- 30.- E.Roets,A.Vlietinck,H.Vande haeghe. J.Chem.Soc.Perkin I , 704 (1976).
- 31.- S.Adam,W.Arnold,P.Schönholzer. Tetrahedron 39 , 2485 (1983).
- 32.- A.W.Chow,N.M.Hall,J.R.E.Hoover. J.Org. Chem. 27 , 1381 (1962).
- 33.- J.M.Essery,K.Dadabo y col. J. Org. Chem. 30 , 4388 (1965).
- 34.- R.B.Morin,B.G.Jackson,R.A.Mueller,E.R.Lavagnino,W.B.Scanlon,S.L.Andrews.  
J. Am. Chem. Soc. 91 , 1401 (1969).
- 35.- R.G.Micetich,R.Singh,S.N.Maiti. Heterocycles 22 , 531 (1984).
- 36.- R.J.Stoodley,C.M.Pant. J. Chem. Soc.Perkin I 1366 (1978).
- 37.- P.S.F.Mezes,A.J.Clark,G.I.Dimitrienko,T.Viswanatha. Febs. Letters 143 ,  
265 (1982).
- 38.- R.D.G.Cooper,P.V.DeMarco,J.M.Cheng,N.D.Jones. J. Am. Chem. Soc. 91 , 1408  
(1969)
- 39.- T.Durst."Comprehensive Organic Chemistry".Vol.III,Cap.11.Ed.D.Neville Jones  
Pergamon Press. Londres 1980.
- 40.- J.Drabowicz,W.Midura,M.Mikolajczyk. Synthesis 39 (1979).
- 41.- S.Kukulja y col. J. Am. Chem. Soc. 96 , 1609 (1974).
- 42.- S.Kukulja,S.R.Lammert. Idem 94 , 7169 (1962).
- 43.- S.Kukulja y col. Idem 97 , 3192 (1975).
- 44.- R.B.Morin,B.G.Jackson,R.A.Mueller,E.R.Lavagnino,W.B.Scanlon,S.L.Andrews.  
J. Am. Chem. Soc. 85 , 1896 (1963).
- 45.- R.D.G.Cooper,L.D.Hartfield,D.O.Spry. Acc.Chem.Res. 32 (1972).

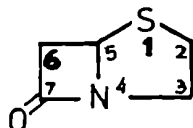


- 46.- J.C.Sheehan,T.J.Commons,Y.S.Lo. J.Org.Chem 42 , 2224 (1977).
- 47.- D.Hauser,H.P.Sigg. Helv.Chim.Acta 50 , 1327 (1967).
- 48.- I.McMillan,R.J.Stoodley. J.Chem.Soc.(C) . 2533 (1968).
- 49.- J.S.Wiering,H.Wynberg. J.Org.Chem. 41 , 1574 (1976).
- 50.- J.C.Sheehan,T.J.Commons. J.Org.Chem. 43 , 2203 (1978).
- 51.- R.M.Sweet,L.F.Dahl. J.Am.Chem.Soc. 92 , 5489 (1970).
- 52.- H.H.Jaffé,M.Orchin."Theory and application of ultraviolet spectroscopy"  
John Wiley & Sons.Inc.New York 1965.
- 53.- G.V.Fazakerky,G.E.Jackson. J.Chem.Soc.Perkin II. 567 (1975).
- 54.- C.M.Dobson,L.O.Ford,S.E.Summers,R.J.P.Williams.J.Chem.Soc.Far.Trans.II.  
1145 (1975).
- 55.- N.L.Allinger,E.L.Elliel."Topics in Stereochemistry" Vol.9. John Wiley &  
Sons.1976.
- 56.- R.D.G.Cooper,P.V.DeMarco,D.O.Spry. J.Am.Chem.Soc. 91 , 1528 (1969).
- 57.- K.Tori,T.Tsushima,Y.Tamura,H.Shigemoto,T.Tsuji,H.Ishitobi,H.Tanida.  
T.Letters 38 , 3307 (1975).
- 58.- R.D.G.Cooper y col. J.Chem.Soc.(C). 340 (1970).
- 59.- H.Günther."NMR Spectroscopy. An Introduction".John Wiley & Sons .1979.
- 60.- L.D.Cama,W.J.Leanza,T.R.Beattie,B.G.Christensen. J.Am.Chem.Soc. 94 ,  
1408 (1972).
- 61.- R.D.G.Cooper,R.A.Archer,P.V.DeMarco,L.F.Johnson. Chem.Commun. 1291 (1970).
- 62.- Ch.J.Chang,S.L.Hem. J.Pharm.Sciences. 68 ,64 (1979).
- 63.- W.Richter,K.Biemann. MhChem. 95 , 766 (1964).
- 64.- F.Moll,M.Hannig . Arch.Pharm. 303 ,321 (1970).
- 65.- D.N.Jones "Comprehensive Organic Chemistry" Vol.III. Pergamon Press.Londres.  
(1980).
- 66.- G.A.Olah, J.Welch. Synthesis 896 (1974).
- 67.- W.von Dahene y col. J.Med.Chem. 13 , 607 (1970).

- 68.- R.G.Pearson,R.G.Parr. J.Am.Chem.Soc. 105 , 7512 (1983).
- 69.- P.Mooney,S.M.Roberts,M.D.Closier,J.E.G.Klemp. Synth. Commun. 12 ,85 (1982).
- 70.- D.J.Sam,H.E.Simmons. J.Am.Chem.Soc. 96 , 2250 (1974).
- 71.- M.R.C.Gerstenberger,A.Haas. Angew.Chem.Int.Ed.Engl. 20 , 647 (1981).
- 72.- C.Walling,,M.J.Mintz. J.Org,Chem. 32 , 1286 (1967).
- 73.- L.Skattebøl,B.Boulette,S.Solomon. J.Org.Chem. 32 , 3111 (1967).
- 74.- J.Kemp,M.D.Closier,S.Narayanaswami,M.H.Stefaniak. T.Letters 21 , 2991 (1980)
- 75.- D.A.Denton,F.J.McQuillin,P.L.Simpson. J.Chem.Soc. 5535 (1964).
- 76.- E.Pretsch,T.Clerc,J.Seibl,W.Simon."Tablas para la elucidación estructural de compuestos orgánicos por métodos espectroscópicos " Ed.Alhambra.Madrid (1980).
- 77.- H.Günther ."NMR Spectroscopy-An introduction."John Wiley & Sons. 1979.
- 78.- M.J.S. Dewar . J. Am. Chem. Soc. 106 , 669 (1984).
- 79.- M.R.Bendall , D.C. Pegg , D.M. Doddrell , D.H. Williams. J.Org.Chem. 47 , 3023 (1982).
- 80.- Fieser y Fieser . Vol. 1 página 566 . John Wiley and Sons. Inc. New York. (1967).

# Resumen

El objetivo general del presente trabajo fué realizar modificaciones químicas de compuestos beta lactámicos , particularmente de las posiciones 1 y 6 del núcleo penam :



Se desarrollaron los siguientes temas :

1.- Revisión bibliográfica .

1.1.- Una introducción que comprende una clasificación de los principales grupos de antibióticos  $\beta$ -lactámicos e inhibidores de  $\beta$ -lactamasas naturales y sintéticos , representando las fórmulas estructurales más importantes.

1.2.- Una descripción de los sistemas de nomenclatura .

1.3.- Un resumen de los métodos de síntesis de 6,6-dihalo y 6-halopenicilاناتos.

1.4.- Un resumen de los métodos de dehalogenación catalítica y con hidruro de tributil estaño , de 6,6-dihalopenicilاناتos .

1.5.- Un resumen de los métodos de oxidación del azufre en derivados del núcleo penam y de la epimerización de sulfóxidos.

1.6.- Un resumen de los principales métodos de síntesis de 6-diazopenicilاناتos.

1.7.- Una descripción de las características espectroscópicas más destacables del núcleo penam en el infrarrojo , ultravioleta y visible , RMN- $^1\text{H}$  , RMN- $^{13}\text{C}$  , de la aplicación del efecto nuclear Overhauser para el estudio de las características tridimensionales en penicilinas , del efecto de la anisotropía del enlace S-O en los sulfóxidos , de los desplazamientos inducidos por solventes aromáticos y espectrometría de masa.

## 2.- Resultados y discusión .

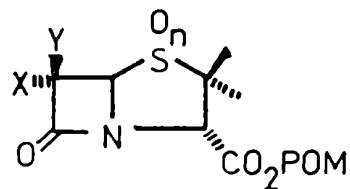
- 2.1.- Se incluye una introducción en donde se justifica la utilidad de ésteres dobles , en particular ésteres de pivaloiloximetilo , y las ventajas de usar como intermediario el 6-diazopenicilanato de pivaloiloximetilo.
- 2.2.- Una descripción detallada de las reacciones que se realizaron en este trabajo de tesis , y la discusión de los resultados obtenidos .

Se ha dividido su tratamiento en cuatro partes :

- 2.2.1.- Síntesis del 6-diazopenicilanato de pivaloiloximetilo.
- 2.2.2.- Síntesis estereoselectiva de 6,6- dihalopenicilanatos mixtos de pivaloiloximetilo . Determinación de la configuración absoluta para los compuestos 73 a 76 por difracción de rayos X en monocristales . Interpretación mecanística de la reacción de dihalogenación.
- 2.2.3.- Discusión de las reacciones de oxidación del átomo de azufre con ácido metacloroperbenzoico para la obtención de sulfóxidos y con permanganato de potasio para la obtención de sulfonas .
- 2.2.4.- Estudio de la quimio y estereoselectividad de las dehalogenaciones de los 6,6-dihalopenicilanatos, y la de sus sulfóxidos y sulfonas, con hidruro de tributilestaño y las dehalogenaciones catalíticas con paladio adsorbido sobre carbonato de calcio .
- 2.3.- Se ha realizado un estudio de la conformación preferida en solución de los penicilanatos 6,6-disustituídos con diferentes estados de oxidación en el átomo de azufre (sulfuro , sulfóxidos y sulfona ) , mediante RMN-<sup>1</sup>H aplicando el efecto nuclear Overhauser
- Todas las estructuras fueron asignadas en base a los datos espectroscópicos de I. R , RMN-<sup>1</sup>H , RMN-<sup>13</sup>C y E M , principalmente .
- La configuración absoluta de los compuestos 73 a 76 se determinó por difracción de rayos X en monocristales y se realizó en la Facultad de Ciencias Exactas de la U.N.L.P. (Dr. A. Podjarny y Dra. G. Punte ) .

- 2.4.- Se realizaron las asignaciones de los espectros de RMN-<sup>1</sup>H , y se estudiaron los apantallamientos producidos por el enlace S-O en los sulfóxidos.
- 2.5.- Se realizaron las asignaciones de las señales de los espectros de RMN-<sup>13</sup>C de los compuestos sintetizados en el presente trabajo y se analizó la influencia de los halógenos y los cambios del estado de oxidación del azufre sobre los desplazamientos químicos de los carbonos del núcleo penam. Fue notorio el desplazamiento químico de la señal del C6 en el 6-diazopenicilanoato de pivaloiloximetilo.(0.7 ppm)
- 2.6.- Se describe por primera vez la absorción en el ultravioleta de los 6,6-dihalopenicilanoatos .
- 2.7.- Se propuso un esquema de fragmentación para los espectros de masa de los compuestos 73 a 76 y 86 .
- 2.8.- Se han sintetizado los siguientes compuestos nuevos :

Compuesto	M	X	Y	n
72		N <sub>2</sub>		0
73		Br	Br	0
74		Br	I	0
75		Cl	I	0
76		Cl	Br	0
78		Br	Br	1α
79		Br	I	1α
80		Cl	I	1α
81		Cl	Br	1α
82		Br	Br	1β
85		Br	H	0



Compuesto	N	X	Y	n
86		Cl	H	0
87		H	Cl	0
88		H	H	0
89		Br	H	1 $\beta$
90		Cl	H	1 $\beta$
91		H	Cl	1 $\alpha$
92		H	H	1 $\beta$
95		Br	Br	2
96		Br	I	2
97		Cl	I	2
98		Cl	Br	2
100		Br	H	2
104		Cl	H	1 $\alpha$
105		Br	H	1 $\alpha$

2.9.- Se han obtenido por nuevos métodos de síntesis los siguientes compuestos ,  
de los cuales los tres últimos son conocidos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas .  
(ver la figura anterior) .

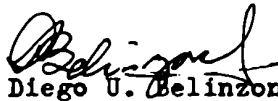
Compuesto	N	X	Y	n
84		$N_2$		1 $\beta$
99		Cl	H	2
101		H	Br	0
107		H	H	2

3.- Parte experimental de la labor desarrollada .

Parte del presente trabajo dió lugar a la siguiente publicación :

- Stereoselective synthesis and X-ray crystallographic analysis of mixed 6,6-dihalopenicillanates . Diego U. Belinzoni , Oreste Mascaretti , Pedro M. Alzari , Graciela Punte , Carlos Faerman and Alberto Podjarny . Canadian Journal of Chemistry , en prensa .

  
Dr. Oreste A. Mascaretti

  
Diego U. Belinzoni .