

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



**DESARROLLO DE NUEVOS SUSTRATOS Y
METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVAS DE
SISTEMAS B-LACTÁMICOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Javier Pérez Castells

Bajo la dirección de los doctores

Benito Alcalde Alañon
Miguel Ángel Sierra Rodríguez

Madrid, 1994

ISBN: 84-669-1341-6

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS
DPTO. DE QUIMICA ORGANICA I



* 5 3 0 9 5 4 9 6 2 7 *

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

DESARROLLO DE NUEVOS SUSTRATOS Y METODOLOGIAS
EN SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE SISTEMAS
 β -LACTAMICOS

TESIS DOCTORAL

JAVIER PEREZ CASTELLS

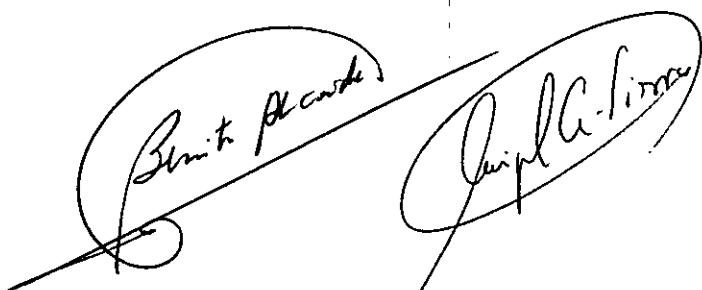
Madrid, 1994

Benito Alcaide Alañón, Catedrático de Química Orgánica y **Miguel Angel Sierra Rodriguez**, Profesor Titular de Química Orgánica, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada **DESARROLLO DE NUEVOS SUSTRATOS Y METODOLOGIAS EN SINTESIS ESTEREOSELECTIVA DE SISTEMAS β -LACTAMICOS**, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad Complutense de Madrid, por el Licenciado en Ciencias Químicas D. **Javier Pérez Castells**, y autorizamos su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 12 de Septiembre, 1994

Two handwritten signatures in black ink. The signature on the left is 'Benito Alcaide' and the signature on the right is 'Miguel A. Sierra'. Both signatures are written in a cursive style and are enclosed within a large, hand-drawn oval.

Fdo: Profs. Benito Alcaide y Miguel A. Sierra

Esta memoria ha sido dirigida por los Profs. Dr. D. Benito Alcaide y Dr. D. Miguel A. Sierra a quienes quiero agradecer sus directrices, su apoyo constante y su confianza. El interés que me han trasmitido siempre por realizar un trabajo cada vez mejor es una de las mejores cosas que me han enseñado. Mi relación con ellos ha ido, muchas veces, más allá de lo profesional y he aprendido mucho de ellos tanto en el aspecto químico como en el humano.

Agradezco al Dr. D. Jose Luis Soto su acogida en el Departamento por él dirigido.

Quiero mostrar mi gratitud también a Miguel Miranda, Belén Sanchez y Concepción Polanco. Trabajaron conmigo en una parte de esta memoria y lo hicieron con ilusión y ganas.

Gema Dominguez y Luis Casarrubios han sido compañeros de trabajo que hoy se han trasformado, como los anteriores, en buenos amigos. Todos ellos han creado un ambiente de trabajo agradable que ha sido de gran ayuda para superar los momentos difíciles y para disfrutar trabajando. Un ambiente al que han contribuido también el resto de los miembros del grupo.

Agradezco también a la Dra. Dña. Angeles Monge y a la Srta. Virginia Pérez la realización de los análisis de difracción de rayos X.

Para que un centro como este funcione muchas otras personas hacen un trabajo esencial que no siempre se agradece. Especialmente quiero agradecer su buen hacer a D. Victor Ayuso y Dña Juana Doñoro que se jubilaron durante estos años.

El trabajo experimental que ha permitido la realización de esta memoria se ha llevado a cabo en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, durante el período comprendido entre 1991-1993, gracias a una beca de Formación de Personal Investigador de la Universidad Complutense de Madrid.

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de esta memoria han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. The Stereoselective Preparation of Mono- and Bis- β -lactams by the 1,4-Diaza-1,3-Diene-Acid Chloride Condensation: Scope and Synthetic Applications *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5921.
2. A Novel Fragmentation of the β -lactam Ring: Stereoselective Entry to Vinyl Ethers by Reaction of *N*-Arylidene- or *N*-Alkylidene Amino-2-azetidiones with Ozone. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 297.
3. 1,3-Iminoketones as new synthons for the stereocontrolled preparation of useful carbapenem intermediates. *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, **1993**, *3*, 2369.
4. Hexacarbonyl dicobalt complexed *N*-propargyl-2-azetidiones: A new entry to *N*-unsubstituted- β -lactams through a Nicholas-type reaction. *J.C.S. Chem. Commun.*, **1994**, 587.
5. 2,3-Diaza-1,3-dienes (Azines) as Substrates for the Staüdinger Reaction. Synthesis, Mechanism of Formation, and Reactivity of *N*-Imino- β -lactams. *J. Org. Chem.*, **1994**, en prensa.

Abreviaturas utilizadas en esta memoria

Ac	Acetilo
An	Anisilo (<i>p</i> -metoxifenilo)
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bu	Butilo
Bz	Bencilo
CAN	Nitrato de Cerio(IV) y amonio
DAM	<i>p,p'</i> -Dimetoxibenzhidrilo
e.d.	Exceso diastereomérico
DME	1,2-Dimetoxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et	Etilo
Ft	Ftalimidilo
Md	Maleimidilo
Me	Metilo
Men	Mentiloxi
MeZi	Metilcinamilo (-MeC=CH-Ph)
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenilo
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TSA	Acido <i>p</i> -toluensulfónico
Zi	Cinamilo (-CH=CH-Ph)

INDICE

INTRODUCCION	3
CAPITULO I. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	13
1. Síntesis de β-lactamas. La reacción de Staüdinge	13
1.1. Aspectos generales	13
1.2. Reacción de Staüdinge asimétrica	16
1.3. Mecanismo de la reacción de Staüdinge	22
1.4. Inducción asimétrica	26
2. El método del sintón β-lactámico	31
2.1. Aperturas del anillo de 2-azetidiona	32
2.2. Fragmentaciones del anillo β -lactámico	34
CAPITULO II. 1,4-DIAZA-1,3-DIENOS EN SINTESIS DE β-LACTAMAS	39
1. Antecedentes	39
2. Síntesis de 4-imino-β-lactamas y 4-formil-β-lactamas	41
3. Síntesis de C4,C4'-bis-β-lactamas	43
4. Reactividad de C4,C4'-bis-β-lactamas	54
CAPITULO III. 2,3-DIAZA-1,3-DIENOS COMO SUSTRATOS EN LA REACCION DE STAÜDINGER	65
1. Antecedentes	65
2. Preparación de N-imino-β-lactamas monosustituidas en C3	68
3. Preparación de N-imino-β-lactamas disustituidas en C3	76

4. Reacciones con difenilcetena	77
5. Curso de reaccion	82
6. Reactividad de las <i>N</i>-imino-β-lactamas	89
6.1. Preparación de <i>N</i> -alquilamino- β -lactamas 9	89
6.2. Preparación de β -hidrazono ésteres 10	90
6.3. Ozonolisis de <i>N</i> -imino- β -lactamas. Síntesis de <i>NH</i> - β -lactamas 11 y de éteres y ésteres vinílicos 12	92
 CAPITULO IV. SINTESIS DE CARBAPENAMS	 105
1. Antecedentes	105
1.1. Síntesis de carbapenems. Generalidades	107
1.2. Métodos de cierre del segundo anillo	108
1.3. Cierre del segundo anillo por condensación aldólica intramolecular.	111
2. Síntesis de iminas derivadas de 1,3-cetoaldehidos 13	113
3. Síntesis de β-lactamas 4-(α,α-dimetil-β-oxoalquil)- sustituidas 14	114
4. Síntesis de 1,1-dimetilcarbapenams 15 y 16	117
 CAPITULO V. SINTESIS DE <i>NH</i>-β-LACTAMAS A PARTIR DE COMPLEJOS DE <i>N</i>-PROPARGIL HEXACARBONIL DICOBALTO, VIA UNA REACCION DE NICHOLAS	 127
1. La reacción de Nicholas	127
2. Resultados y discusión	128
3. Síntesis de <i>N</i>-propargil-β-lactamas 18	130
4 Síntesis de <i>NH</i>-β-lactamas 20	132

PARTE EXPERIMENTAL	139
1. MATERIALES Y METODOS	139
1.1. Disolventes y reactivos	139
1.2. Técnicas analíticas	141
2. SINTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA	142
2.1. Síntesis de diiminas 1	142
2.2. Síntesis de azinas 6	142
2.2.1. Síntesis de azinas aquirales 6a-l	142
2.2.2. Síntesis de azinas quirales 6m-o	147
2.3. Síntesis de 1,3-iminocetonas 13	148
2.4. Síntesis de iminas de propargilamina 17	152
3. 1,4-DIAZA-1,3-DIENOS EN SINTESIS DE β-LACTAMAS	154
3.1. Síntesis de 4-imino-2-azetidionas 2	154
3.2. Síntesis de 4-formil-2-azetidionas 3	157
3.3. Síntesis de C ₄ ,C _{4'} -bis-2-azetidionas 4	159
3.4. Reacciones de apertura de los compuestos 4	172
3.4.1. Síntesis de 2,6-di-(<i>p</i> -anisil)-2,6-diazabicyclo[3,3,0]-octan-3,7-dionas 5	172
3.4.2. Apertura selectiva de las <i>bis</i> - β -lactamas 4t y 4u	174
3.5. Transformaciones en los compuestos 4 y 5	175
3.5.1. Reacciones de <i>N</i> -desarilación con CAN	175
3.5.2. Reacciones de <i>O</i> -desbencilación de los compuestos 4j y 5b por hidrogenación catalítica	177
3.5.3. Reacciones de reducción con H ₄ LiAl del compuesto 5b	178

4. 2,3-DIAZA-1,3-DIENOS COMO SUSTRATOS EN LA REACCION DE STAÜDINGER	180
4.1. Síntesis de <i>N</i> -imino- β -lactamas 7	180
4.2. Reacciones de la difenilcetena con azinas	197
4.3. Síntesis de <i>N1,N1'</i> -bis- β -lactamas 8	198
4.4. Síntesis de productos derivados de intermedios de la reacción de Staüdinger con azinas	203
4.5. Hidrogenación de <i>N</i> -imino- β -lactamas 7: Síntesis de 1-(<i>p</i> -metoxibencil)amino- β -lactamas 9	207
4.6. Apertura de las <i>N</i> -imino- β -lactamas con NaOH / ROH: Síntesis de β -hidrazono ésteres 10	209
4.7. Ozonolisis de las <i>N</i> -imino- β -lactamas 7	212
4.7.1. Síntesis de <i>NH</i> - β -lactamas 11	212
4.7.2. Síntesis de éteres y esteres vinílicos 12	215
4.7.2.1. Síntesis de éteres vinílicos disustituidos	215
4.7.2.2. Síntesis de éteres vinílicos trisustituidos	222
4.7.2.3. Síntesis de 1,1-difenil-2-(<i>p</i> -anisil)eteno	223
4.8. Síntesis de las β -lactamas quirales 11c-d por desarilación con CAN de los compuestos 34	224
4.9. Reacciones de <i>N</i> -Nitrosación de <i>NH</i> - β -lactamas 11	224
4.9.1. Síntesis de β -lactamas de partida	224
4.9.2. Reacciones de <i>N</i> -nitrosación	225
5. SINTESIS DE CARBAPENAMS	227
5.1. Síntesis de β -lactamas 4-(α,α -dimetil- β -oxoalquil) sustituidas 14	227
5.2. Síntesis de dimetilcarbapenams 15 y 16	231

6. SINTESIS DE <i>NH</i>-β-LACTAMAS A PARTIR DE COMPLEJOS DE <i>N</i>-PROPARGIL HEXACARBONIL DICOBALTO, VIA UNA REACCION DE NICHOLAS	234	
6.1. Síntesis de <i>N</i>-propargil-β-lactamas	18	234
6.2. Síntesis de <i>NH</i>-β-lactamas	20	236
RESUMEN Y CONCLUSIONES		241

INTRODUCCION

INTRODUCCION

La idea extendida durante los años 70-80 de que la mayor parte de las infecciones bacterianas eran evitables o al menos controlables con los antibióticos en uso o en desarrollo, y, por tanto, que la investigación en este campo podría ralentizarse, se ha demostrado pocos años después errónea. El abuso de antibióticos ha fortalecido las cepas bacterianas inutilizando muchos de ellos e incluso se empieza a temer que la investigación básica y aplicada en este campo, haya dejado de llevar la delantera frente a la aparición de microorganismos antibiótico-resistentes. Como consecuencia, se ha producido un renovado interés por la búsqueda de nuevos fármacos.

Los antibióticos β -lactámicos representan desde hace 50 años la clase más importante de fármacos en el tratamiento de las infecciones bacterianas.¹ Existe una compleja relación entre la estructura y la actividad que aún hoy precisa una aproximación empírica.² La investigación en este campo se caracteriza por el hecho de que, pese al descubrimiento de miles de nuevos fármacos, sólo unas pocas estructuras básicas se encuentran entre los antibióticos clínicamente importantes (Figura 1). La nomenclatura y numeración comunes y sistemáticas de los esqueletos más importantes de antibióticos β -lactámicos se indican en la figura 2.³

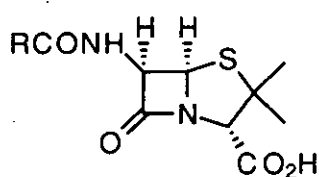
El desarrollo de nuevas aproximaciones sintéticas al anillo de β -lactama, unidad estructural básica de todos estos antibióticos, se justifica porque la síntesis

¹ Revisiones generales sobre síntesis y comportamiento biológico de antibióticos β -lactámicos: (a) Dürckheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 180. (b) *Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics*, Morin, R. B.; Gorman, M., Eds.; Academic Press, New York, **1982**, vols. 1,2 and 3. (c) *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Lucas, G., Ohno, M. Eds.; Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg, **1990**. (d) Hungerbühler, E.; Biollaz, M.; Ernest, I.; Kalvoda, J.; Lang, M.; Schneider, P.; Sedelmeier, G. en *New Aspects of Organic chemistry I*; Yoshida, Z.; Shiba, T.; Ohshiro, Y., Eds.; VCH; Tokyo, **1989**; p 419.

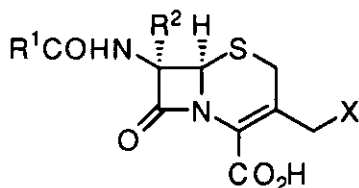
² Imtiaz, U.; Billings, E.; Knox, J. R.; Manavathu, E. K. Lerner, S. A.; Mobashery, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4435, y referencias allí citadas.

³ Los nombres que van seguidos de asterisco en la Figura 2 se refieren a los compuestos con doble enlace en la posición marcada con línea de puntos.

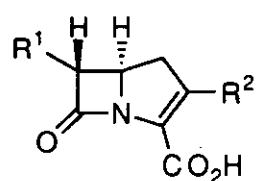
estereoselectiva de un anillo de 2-azetidiona convenientemente funcionalizado es el primer paso en la mayor parte de las síntesis modernas de dichas estructuras biológicamente activas. Además, los rendimientos de fermentación de algunos compuestos con nuevas estructuras y elevada actividad, son bajos, lo que hace su obtención desde fuentes naturales difícil, sobretodo de cara a su empleo clínico. De ahí la necesidad de obtenerlos por síntesis química.



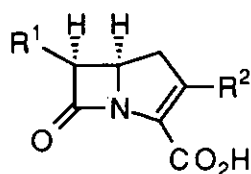
Penicilinas (1929)



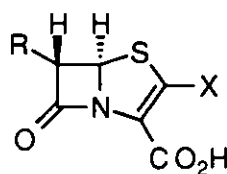
Cefalosporinas: $R^2 = H$ (1945)
 Cefamicinas: $R^2 = OMe$ (1971)
 Quitinovorinas: $R^2 = NHCHO$ (1984)



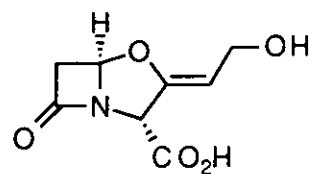
trans-Carbapenems
 Tienamicina (1976)
 PS-5 (1978)
 PS-6 (1980)



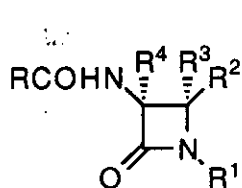
cis-Carbapenems
 Acidos Olivánicos (1976)



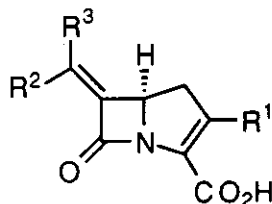
Penems (síntesis, 1976)



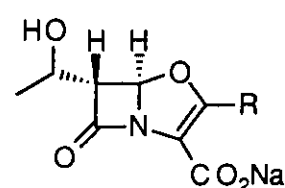
Acido Clavulánico (1976)



Nocardicinas (1976)
 $R^1 = (R)-CH(CO_2H)C_6H_4OH-p$
 Monobactamas (1981)
 $R^1 = SO_3H$

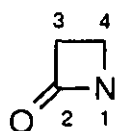


en-Carbapenems
 Asparenomicinas (1982)

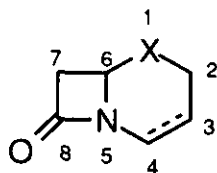


1-Oxapenem (1982)

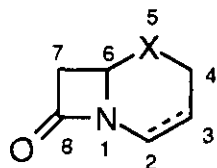
Figura 1



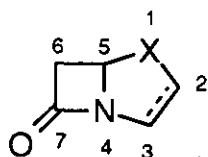
Azetidin-2-ona



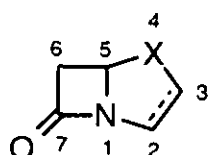
X = S : Cefam, 3-Cefem*
 X = O : 1-Oxacefam, 1-Oxa-3-cefem*
 X = CH₂ : 1-Carbacefam, 1-Carba-3-cefem*



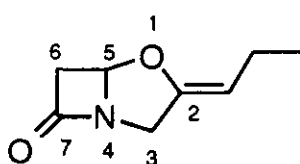
X = CH₂ : 1-azabicyclo[4.2.0]octan-8-ona
 1-azabicyclo[4.2.0]octa-2-en-8-ona*



X = S : Penam, Penem*
 X = NH : 1-Azapenam, 1-Azapenem*
 X = CH₂ : 1-Carbapenam, 1-Carbapenem*
 X = O : 1-Oxapenam, 1-Oxapenem*



X = CH₂ : 1-azabicyclo[3.2.0]heptan-7-ona
 1-azabicyclo[3.2.0]hepta-2-en-7-ona*



Clavam

Figura 2

En este sentido, el desarrollo de nuevas aproximaciones sintéticas para la elaboración de sintones β -lactámicos funcionalizados desde sustratos fácilmente asequibles, mediante estrategias que permitan la introducción de grupos sintéticamente versátiles y el control estereoquímico de los centros quirales en las posiciones 3 y 4 del anillo, es un objetivo prioritario de nuestro grupo de trabajo.⁴

⁴ Véanse por ejemplo: (a) Alcaide, B.; Domínguez, G.; Escobar, G.; Parreño, U.; Plumet, J. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1579. (b) Alcaide, B.; Domínguez, G.; Plumet, J.; Sierra, M. A.

Un aspecto adicional en química de β -lactamas es su versatilidad como sustratos de partida en síntesis orgánica (método del sintón β -lactámico). Su uso⁵ en la preparación de compuestos tales como carbohidratos, alcaloides, aminoácidos etc, proporciona un enorme interés añadido a estos compuestos.⁶

El trabajo recogido en esta memoria pretende contribuir al desarrollo de ambos aspectos. Por una parte, acceder a β -lactamas altamente funcionalizadas, en un número mínimo de etapas sintéticas, a partir de precursores fácilmente asequibles en cantidades de multigramo, y con elevados niveles de control estereoquímico. Por otra parte, aplicar estos precursores β -lactámicos a la síntesis de compuestos más elaborados de naturaleza β -lactámica o no, empleando, siempre que sea posible, metodología desarrollada en nuestros laboratorios.

Para ello, la presente memoria se ha estructurado en cinco capítulos. En el primer capítulo se revisan los principales métodos de síntesis del anillo β -lactámico, centrándonos principalmente en la reacción de Staüdinger, en su mecanismo y las de metodologías que logran inducir asimetría en esta reacción. Asimismo, se resumen las principales aplicaciones de compuestos β -lactámicos como intermedios sintéticos.

En el segundo capítulo se estudian los 1,4-diaza-1,3-dienos (diiminas de glicoxal), **1** como precursores de 4-formil- β -lactamas⁷ **3** y de C4,C4'-bis- β -lactamas **4**, compuestos con estructura desconocida al inicio de este trabajo. En la formación de estos compuestos puede controlarse la estereoquímica relativa y

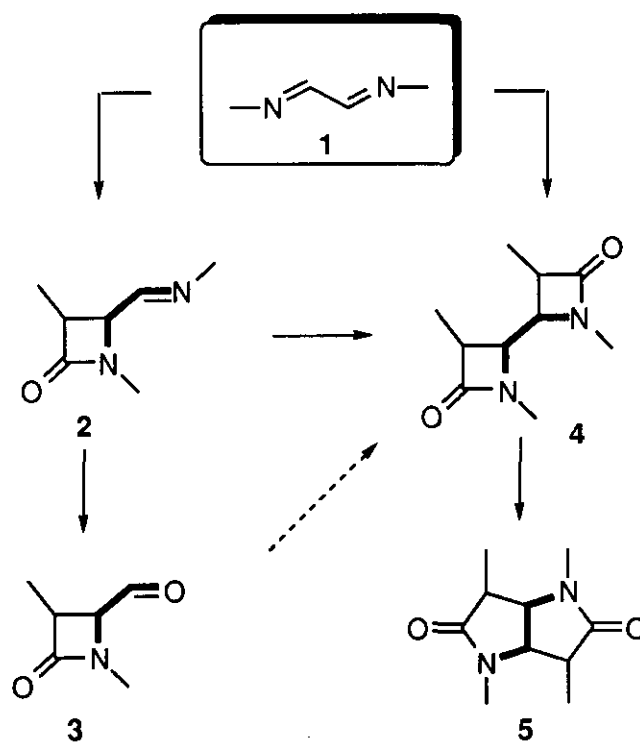
Heterocycles, **1988**, *27*, 1317. (c) Alcaide, B.; Gomez, J.; Plumet, J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2751. (d) Alcaide, B.; Rodríguez-López, J.; Monge, A.; Pérez-García, V. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6799.

⁵ Manhas, M. S.; Amin, S. G.; Bose, A. K. *Heterocycles* **1976**, *5*, 669.

⁶ Véanse, por ejemplo: (a) Mastalerz, H.; Vinet, H. *J. Chem. Commun., Chem. Commun.* **1987**, 1283. (b) Mastalerz, H.; Menard, M.; Vinet, V.; Desidereio, J.; Fung-Tomc, T.; Kessler, R.; Tsai, Y. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1190. (c) Ojima, I.; Chen, H.-J. C.; Qiu, X.; *Tetrahedron*, **1993**, *44*, 5307. (d) Brieva, R.; Crich, J. Z.; Sih, C. J.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1068. (e) Kawamura, S.; Sanemitsu, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 414. (f) Palomo, C. Aizpuru, J. M.; Urchegui, R.; García, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1646.

⁷ Alcaide, B.; Martín-Cantalejo, Y.; Plumet, J.; Rodríguez-López, J.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 803.

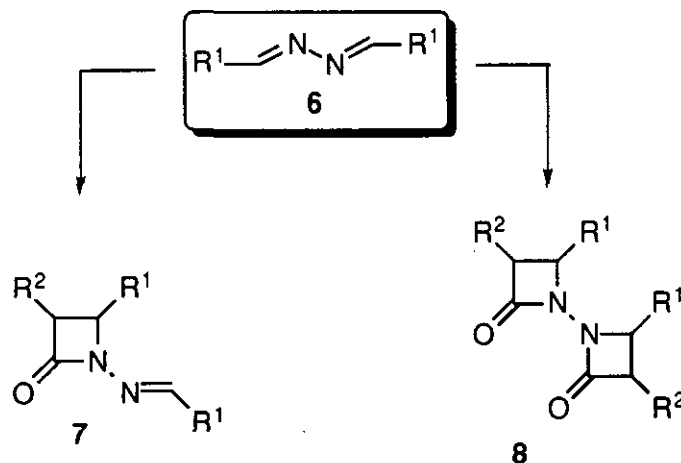
absoluta -con el empleo de diferentes auxiliares quirales- y diferenciar a voluntad las cuatro posiciones de ambos anillos del sistema *bis*- β -lactámico (Esquema 1). Estas *bis*- β -lactamas sirven de sustratos de partida para obtener los sistemas de *bis*- γ -lactamas **5**, que son aza-análogos de ácidos glicéricos. El proceso de obtención de los compuestos **5** representa formalmente la elongación del glicoxal en cuatro carbonos, con formación de cuatro estereocentros contiguos y total estereoselectividad en solo tres o cuatro etapas sintéticas. Se abre así una ruta sencilla y eficaz hacia la síntesis de diversos análogos de aminoazúcares con control total de la estereoquímica.



Esquema 1

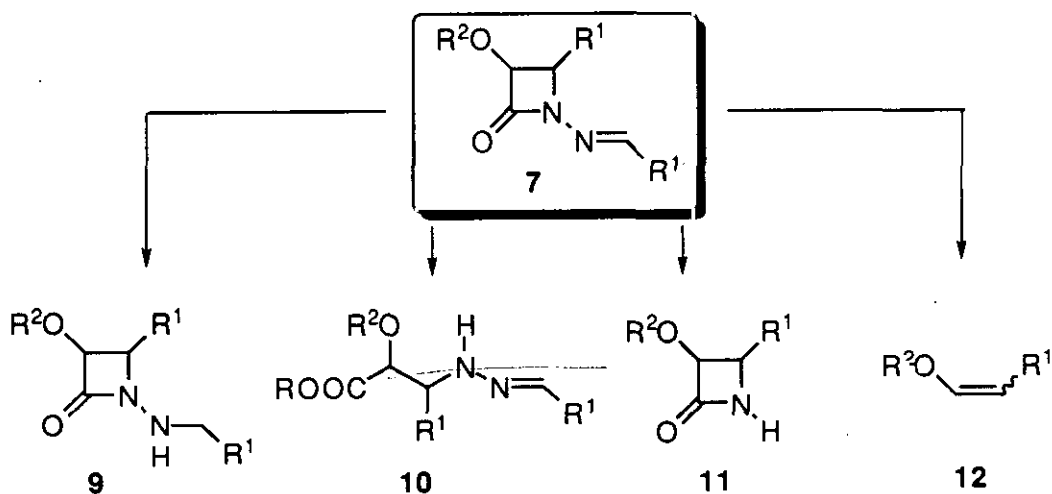
En el tercer capítulo se describe el desarrollo de 2,3-diaza-1,3-dienos (azinas) **6**, como sustratos útiles en la preparación de *N*-imino- β -lactamas **7** y *bis*- β -lactamas **8** (Esquema 2). La reacción de cetenas o precursores ceténicos con azinas, prácticamente sin estudiar con anterioridad, presenta algunas diferencias con la clásica reacción de Staüding. Condiciones experimentales seleccionadas

han permitido aislar algunos productos derivados de intermedios de reacción como hemiaminales, oxadiazoles e hidrazidas.



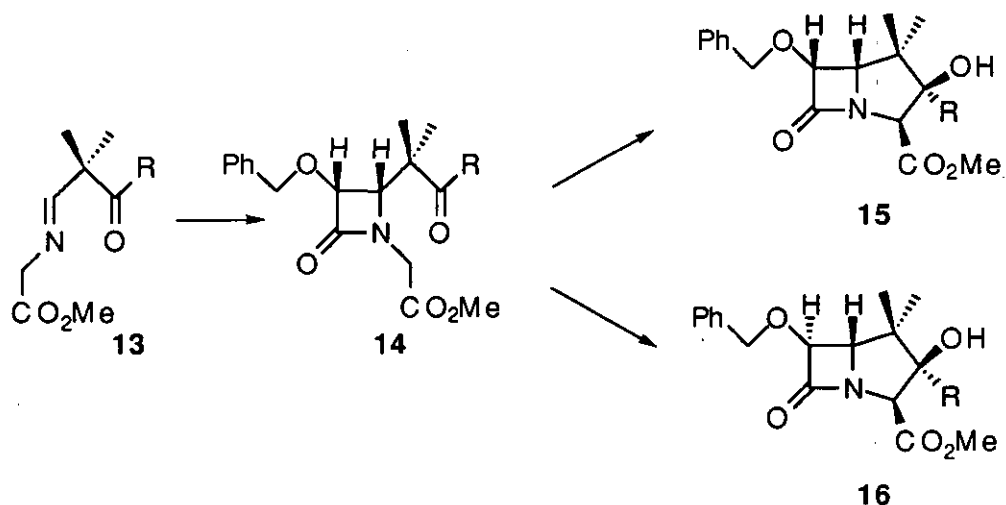
Esquema 2

El estudio de la reactividad de las β-lactamas 7, decisivamente influido por el grupo imínico unido al nitrógeno β-lactámico, ha permitido la obtención de *N*-alquilamino-β-lactamas 9, β-hidrazonoésteres 10, *NH*-β-lactamas 11, y éteres o ésteres enólicos 12. Estos últimos se han obtenido a través de una nueva fragmentación del anillo β-lactámico (Esquema 3).



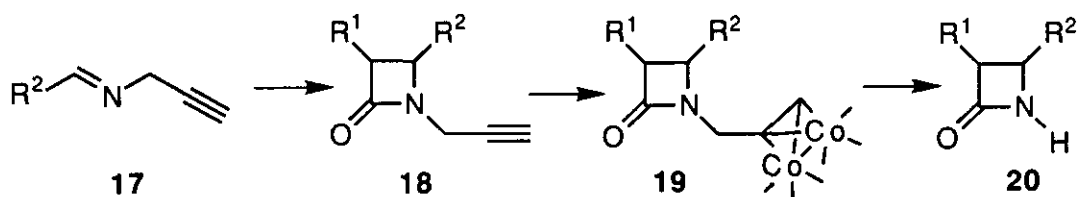
Esquema 3

En el cuarto capítulo se describe una nueva síntesis en dos pasos, eficiente y totalmente estereoselectiva de *cis* y *trans* carbapenams **15** y **16**. El empleo de las 1,3-iminocetonas **13** derivadas de compuestos 1,3-dicarbonílicos en la reacción de Staüdinger, ha permitido obtener las β -lactamas **14** que presentan la funcionalidad adecuada para efectuar el cierre del segundo anillo (Esquema 4).



Esquema 4

Por último, se ha desarrollado un nuevo proceso de obtención de β -lactamas no sustituidas en el nitrógeno amídico a través de una reacción de tipo Nicholas.⁸ Así, los complejos de $\text{Co}(\text{CO})_6$ -alquino **19**, derivados de *N*-propargil- β -lactamas **18** permiten obtener en condiciones neutras las *NH*-2-azetidionas **20**, con buenos rendimientos y con total retención de la estereoquímica de los sustratos de partida (Esquema 5).



Esquema 5

⁸ Nicholas, K. M.; *Acc. Chem. Res.* 1987, 20, 207.

CAPITULO I. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

CAPITULO I. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

1. SINTESIS DE β -LACTAMAS. LA REACCION DE STAÜDINGER

1.1. Aspectos generales

Entre las diferentes rutas de síntesis del anillo β -lactámico las más generales y eficientes son: la ciclación de ácidos β -funcionalizados y sus derivados (A en Esquema 6),⁹ ciclación de enolatos de ester e iminas (B),¹⁰ la cicloadición de cetenas e iminas (C),¹¹ y la aproximación olefina isocianato (D) (Esquema 6).¹² Otros procesos como la ciclación de epoxiamidas,¹³ la ciclación intramolecular de β -halohidroxamatos o β -hidroxihidroxamatos,¹⁴ la transformación de aziridinas en β -lactamas¹⁵ o el uso de diferentes aminoácidos como productos de partida (L-treonina,¹⁶ glicina,¹⁷ etc), entre otros, son, en general, mucho más específicos.

⁹ Véase, por ejemplo: (a) Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9417. (b) Vorbrüggen, H.; Woodward, R. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1625. (c) Kahn, M.; Fujita, K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1137. (d) Fremont, S. L.; Belletir, J. L.; Ho, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2335. (e) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; Iturburu, M.; Ochoa de Retana, A.; Cuevas, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2224. (f) Williams, M. A.; Hsiao, C.-N.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2688. (g) Miyachi, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1975. (h) Corey, E. J.; Decicco, C. P.; Newbold, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5287.

¹⁰ Revisiones recientes sobre la aproximación ester-enolato: (a) Brown, M. J. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2225. (b) Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (d) van der Steen, F.; van Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7503.

¹¹ Revisiones sobre la aproximación cetena-imina: (a) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press, **1991**, vol. 5, p. 90. (b) Govindachari, T. R.; Chinnasamy, P.; Rajewari, S.; Chandrasekaran, S.; Premila, M. S.; Nagarajan, K.; Pai, B. R. *Heterocycles* **1984**, *22*, 585. (c) Shandu, J. S.; Sain, B. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 777. (d) Georg, G. I. Ed. *Organic Chemistry of β -Lactams* VCH, New York, **1992**.

¹² (a) Kametani, T.; Honda, T.; Nakayama, A.; Sasaki, Y.; Mochizuki, T.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1981**, 2228. (b) Buynac, J. D.; Mathew, J.; Narayana Rao, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1571. Revision, ver: Kamai A.; Satur, P.B. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1051.

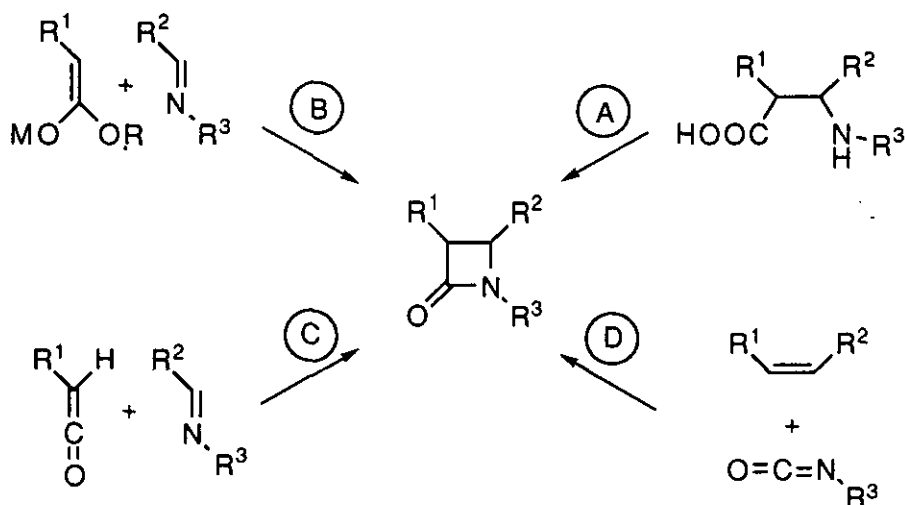
¹³ (a) Hanesian, S.; Bedeshi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1438. (b) Chackalamannil, S.; Fett, N.; Kirkup, M.; Alfonso, A.; Ganguli, A. K.; *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 450. (c) Yoshioka, T.; Watanabe, A.; Issiki, K.; Fukagawa, Y.; Ishikura, T. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4335.

¹⁴ Para una revisión véase: Miller, M. J.; *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49.

¹⁵ Chamchaang, W.; Pinhas, A. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2943.

¹⁶ Hanesian, S.; Bedeschi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1438.

¹⁷ Allmendinger, T.; Rihs, G.; Wetter, H. *Helv. Chim. Acta.*, **1988**, *71*, 395.



Esquema 6

La cicloadición de cetenas e iminas, la venerable reacción de Staüdinger,¹⁸ es probablemente la más general y útil de las aproximaciones al núcleo de 2-azetidionona, si se tienen en cuenta factores tales como versatilidad y estereocontrol. Las cetenas suelen prepararse *in situ* por procedimientos térmicos desde azidocetonas,¹⁹ fotoquímicos desde metalcarbenoides,²⁰ o desde cloruros de ácido y derivados relacionados en presencia de aminas terciarias. Esta aproximación permite preparar β-lactamas mono-,⁵ bi-,⁵ tri-,²¹ y espirocíclicas.²² Los sustituyentes sobre el componente ceténico de la reacción de Staüdinger pueden ser muy variados (alquílicos, arílicos, halogeno, ciano, etc).²³ Especialmente interesantes son aquellas cetenas con sustituyentes amino, puesto que permiten acceder a 3-amino-2-azetidiononas, precursoras de penicilinas²⁴ y

¹⁸ Staüdinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51.

¹⁹ Moore, H. W.; Hughes, G.; Srinivasachar, K.; Fernández, M.; Nguyen, N. V.; Schoon, D.; Tranne, A. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4231.

²⁰ (a) Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Shultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2680. (b) Hegedus, L. S. *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 691.

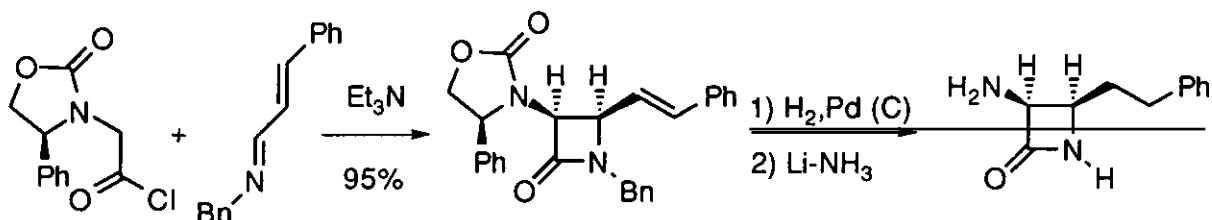
²¹ Carroll, R. D.; Reed, L. L. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *55*, 5110.

²² (a) Aoyama, H.; Sagae, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5951. (b) Skiles, J. W.; McNeil, D. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7277.

²³ Koppel, G. A. en *Small Ring Heterocycles*; Hassner, A., Ed.; Wiley: New York, 1983; Vol. 42, pp. 219-441.

²⁴ Barrett, A. G. M.; Sakadarat, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5110.

cefalosporinas.²⁵ Por eso se han empleado profusamente aminocetas *N*-protegidas. Asimismo, las hidroxicetas *O*-protegidas sitúan un resto hidroxilo en la cadena lateral, trasformable posteriormente en otro amino. Aparte del ácido azidoacético -reacción de Bose-²⁶ y debido a la dificultad de trabajar con éste compuesto, por su carácter inestable y explosivo, se emplean otros grupos amino protegidos, tales como ftalimido ²⁷ *t*-BocNH²⁸ y la sal potásica del ácido (α -metil- β -metoxicarbonil)-vinilaminoacético o "Sal de Dane".²⁹ Los protectores del grupo hidroxilo más habituales son el bencilo, el acetilo,³⁰ y más recientemente carbohidratos.³¹ Un ejemplo de síntesis de 3-amino- β -lactamas es el representado en el Esquema 7.³²



Esquema 7

Los sustituyentes alquílicos en 3 se han convertido en el tercer grupo de sustituyentes más buscado en química de β -lactamas desde el descubrimiento de los carbapenems PS-5 y PS-6.^{1b} La síntesis directa desde precursores de monoalquilcetas tiene un alcance muchas veces limitado, que se ha mejorado

- ²⁵ (a) Mukerjee, A. K.; Singh, A. K. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1731. (b) Hagman, W. K.; O'Grady, L. A.; Ashe, B. M.; Dahlgreen, M. E.; Weston, H.; Maycock, A. L.; Knight, W. B.; Doherty, J. B. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, *24*, 599.
- ²⁶ (a) Bose, A. K.; Anjaneyulu, B. *Chem. Ind. (London)* **1966**, 903. (b) Bose, A. K.; Anjaneyulu, B.; Bhattacharya, S. K.; Manhas, M. S. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 4769.
- ²⁷ (a) Greenlee, M. L.; DiNinno, F. P.; Salzmann, T. N. *Heterocycles*, **1989**, *28*, 195. (b) Bodurow, C.; Carr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4081.
- ²⁸ Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Chawla, H. P. S.; Dayal, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1975**, 1880.
- ²⁹ Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Van der Veen, J. M.; Amin, S. G.; Fernandez, I. F.; Gala, K.; Gruska, R.; Kapur, J. C.; Khajavi, M. S.; Kreder, J.; Mukkavilli, L.; Ram, B.; Sugiura, M.; Vicent, J. E. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2321.
- ³⁰ (a) Bose, A. K.; Lal, B.; Dayal, B.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2633. (b) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3109.
- ³¹ Borer, B. C.; Balogh, D. W. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1039.
- ³² Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783.

con algunos equivalentes sintéticos tales como alquil(feniltio)cetenas.³³ Las β -lactamas vinílicas se han obtenido por cicloadición de cloruro de crotonilo con iminas en presencia de base.³⁴ El resto vinilo puede transformarse en sustituyentes oxoalquilo, presentes en los carbapenems. Por otra parte, las 3-halo-2-azetidionas, utilizadas como intermedios en síntesis de asparenomicinas y de β -lactamas no sustituidas en C3 se obtienen por cicloadición de halocetenas con iminas.³⁵

En cuanto a las iminas que se utilizan en la reacción de Staüdinge, se busca que posean sustituyentes susceptibles de ser transformados fácilmente con posterioridad. Como aldehidos de partida se utilizan, por la versatilidad de los grupos que aportan, el cinamaldehido,³⁶ el fenilgloxal³⁷ y los aldehidos láctico³⁸ y mandélico.³⁹

1.2. Reacción de Staüdinge asimétrica

La finalidad de la aproximación cetena-imina es acceder a intermedios en síntesis de compuestos con actividad biológica enantioméricamente puros. Es necesario pues, controlar el resultado estereoquímico de la reacción de Staüdinge. El esfuerzo de muchos grupos de trabajo se centra en la actualidad en el desarrollo de auxiliares quirales que, unidos a alguno de los componentes que intervienen en la reacción, permitan conseguir elevados excesos diastereoméricos.⁴⁰ En principio la quiralidad puede inducirse desde cualquiera

³³ (a) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4577. (b) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4418.

³⁴ (a) Bose, A. K.; Krishnan, L.; Wagle, D. R.; Manhas, M. S. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5955. (b) Georg, G. I.; Mashava, P. M.; Guan, X. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 581. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; López, M. C.; Aurrekoetxea, N.; Oiarbide, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6425.

³⁵ Fujisawa, T.; Hayakawa, R.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7903.

³⁶ (a) Georg, G. I.; He, P.; Kant, J.; Mudd, J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 451. (b) Alcaide, B.; Dominguez, G.; Plumet, J.; Sierra, M. A. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 1317.

³⁷ Palomo, C.; Ontoria, J. M.; Odriozola, J. M.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 248.

³⁸ Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, Y.; Takashe, M.; Terashima, S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5767.

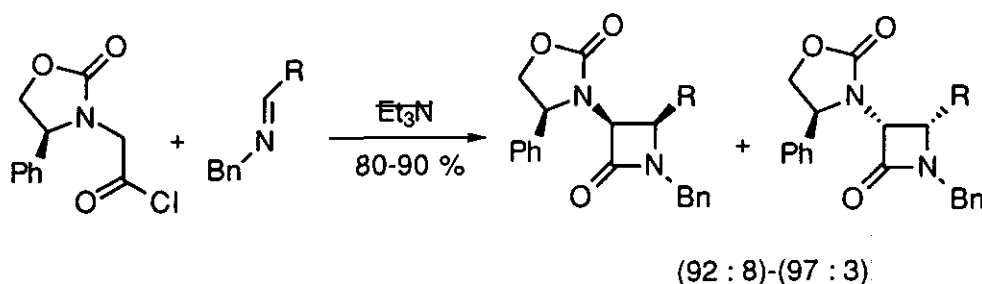
³⁹ Evans, D. A.; Williams, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5065.

⁴⁰ Ver en ref. 1b, Vol 1. p.553.

de los componentes que intervienen en la reacción, es decir, cetenas quirales, iminas derivadas de aldehidos quirales, aminas quirales, y, por último, bases quirales.

Cetenas quirales⁴¹

En principio no parece fácil lograr un control realmente efectivo del resultado estereoquímico de la cicloadición de cetenas e iminas con un auxiliar quiral situado en el componente ceténico. Como se verá más adelante éste se sitúa lejos del centro reactivo en el intermedio zwitteriónico de la reacción. Los primeros intentos realizados con el cloruro de mentiloxiacetilo no produjeron excesos diastereoméricos realmente útiles. El primer auxiliar quiral eficiente y fácilmente asequible se debe a Evans y Sjögren. Estos autores desarrollaron el cloruro de (S)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidin-3-il)acetilo como un auxiliar quiral con elevada selectividad diastereofacial.³² Varios grupos han desarrollado, posteriormente, esta metodología con excelentes resultados en cuanto a generalidad y aplicabilidad.⁴² Un ejemplo se recoge en el Esquema 8.³²



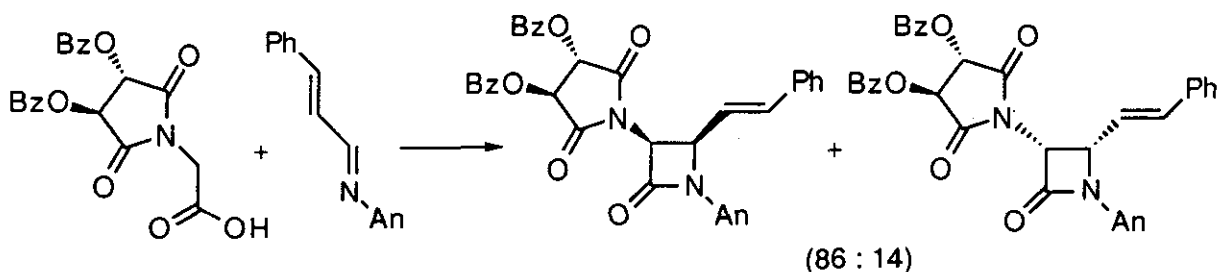
Esquema 8

En general, los restantes auxiliares quirales que proporcionan buena selectividad facial están directamente relacionados con los ácidos

⁴¹ (a) Ghosez, L.; Bogdan, S.; Cérésiat, M.; Frydrych, C.; Marchand-Brynaert, J.; Moya Portuguez, M.; Hubert, I. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 393. (b) Rogalska, E.; Belzecki, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1397.

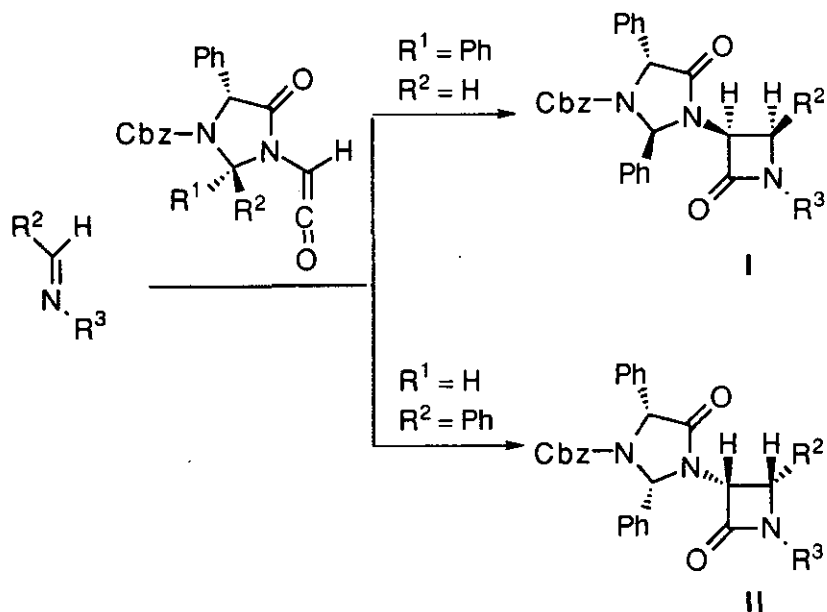
⁴² (a) Ojima, I.; Chen, H.-J. *C. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 625. (b) Boger, D. L.; Myers, J. B. Jr. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5385. (c) Ojima, I.; Shimizu, N.; Qiu, X.; Chen, H.-J. C.; Nakahashi, K. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 649.

oxazolidinilacéticos de Evans. Así, Cooper ha utilizado la oxazolidona derivada de norefedrina obteniendo excesos diastereoméricos superiores al 95%.⁴³ Este mismo autor ha empleado una tartrimidina cuyo centro quiral director está en β respecto al nitrógeno amídico en lugar de en α obteniendo, como es lógico, excesos diastereoméricos más modestos (Esquema 9).⁴³



Esquema 9

La configuración del carbono contiguo al nitrógeno de la cetena gobierna, aparentemente, el sentido de la inducción asimétrica. Así, por ejemplo, en el Esquema 10 se observa que la configuración de los carbonos 3 y 4 de I y II es opuesta, a pesar de que la configuración del átomo contiguo al carbonilo de la imidazolidinona es la misma.⁴⁴

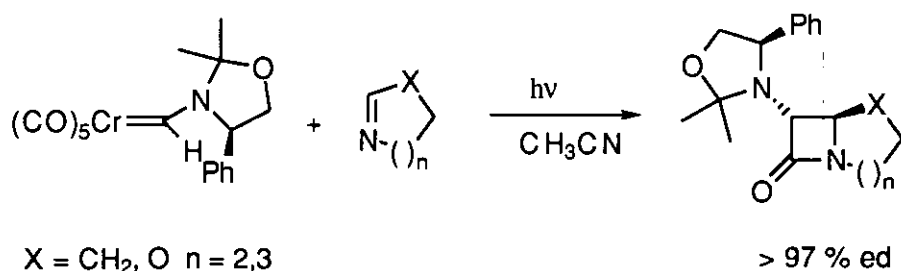


Esquema 10

⁴³ Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. *Proc Appl. Chem.* **1987**, 59, 485.

⁴⁴ Ikota, N.; *Chem. Phar. Bull.* **1990**, 38, 1601.

Auxiliares quirales derivados de los ácidos L(+)-tartárico, glutámico o (S)-serina producen resultados estereoquímicos notablemente inferiores.⁴⁵ Hegedus ha desarrollado complejos cromocarbénoides ópticamente activos para obtener β-lactamas con excelentes rendimientos tanto químicos como ópticos (Esquema 11).⁴⁶



Esquema 11

Iminas derivadas de aldehidos quirales⁴⁷

Con esta aproximación se logra situar un centro quiral director en una posición más próxima al centro reactivo. La inducción asimétrica que se consigue es, por lo tanto, generalmente buena. La primera síntesis asimétrica de β-lactamas que utilizó esta aproximación se debe a Hubschwerlen y Schmid.⁴⁸ Estos autores usaron iminas derivadas del acetónido del (S)-gliceraldehído consiguiendo excesos diastereoméricos superiores al 95% (Esquema 12). Otros autores han publicado estudios utilizando tanto *D*- como *L*-gliceraldehído obteniéndose, en la mayor parte de los casos, total estereoselectividad *cis* y buenos rendimientos químicos y ópticos.⁴⁹ No olvidemos, además, la importancia de la existencia de

⁴⁵ (a) Ikota, N.; Hanaki, A. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2227. (b) Ikota, N. *Chem. Phar. Bull.* **1990**, *38*, 1601.

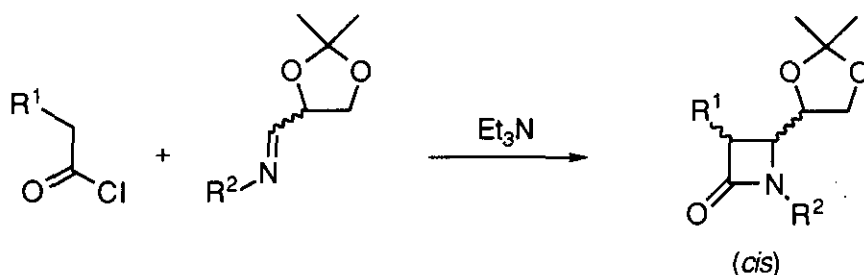
⁴⁶ Algunas referencias sobre la síntesis de β-lactamas quirales con complejos cromocarbénoides son: (a) Narukawa, Y.; Juneau, K.; Snustad, D.; Miller, D. B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5453. (b) Betschart, C.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5010. (c) Thompson, D. K.; Suzuki, N.; Hegedus, L. S.; Satoh, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1461. (d) Hegedus, L. S.; de Weck, G.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2122.

⁴⁷ (a) Thomas, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5239. (b) Aszodi, J.; Bonet, A.; Teutsch, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1579.

⁴⁸ Hubschwerlen, C.; Schmid, G. *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 2206.

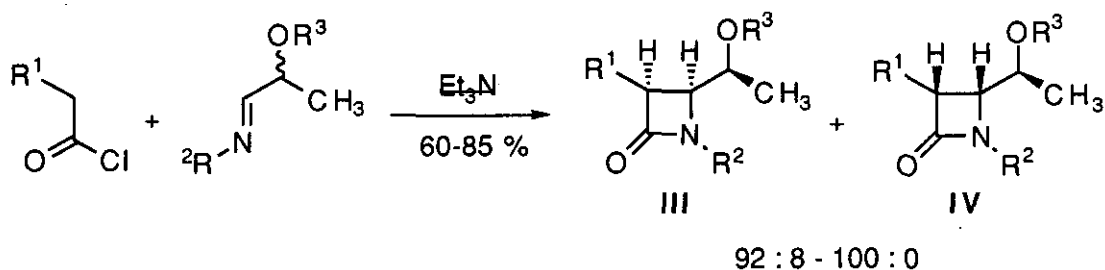
⁴⁹ Bose, A. K.; Hedge, V. R.; Wagle, D. R.; Bari, S. S.; Manhas, M. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 161.

sustratos manejables en sus dos formas quirales para acceder a voluntad a dos diastereómeros distintos, enantiómeros en el anillo de 2-azetidiona.



Esquema 12

Las iminas derivadas del (*S*)-lactaldehido conducen asimismo a buenos resultados de stereocontrol.⁵⁰ Palomo⁵¹ y Brown y Colvin⁵² han utilizado esta aproximación para obtener las β -lactamas III-IV con excelente stereocontrol (Esquema 13).



Esquema 13

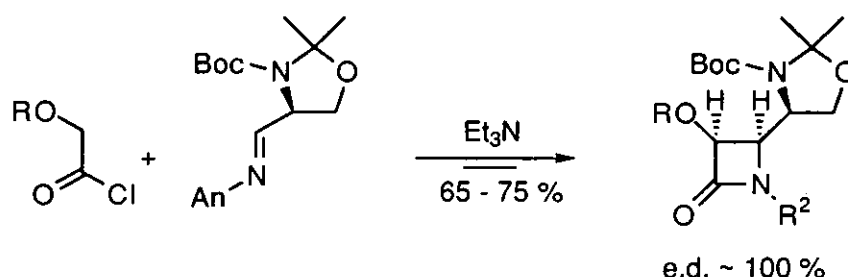
Ejemplos adicionales de esta aproximación son iminas derivadas de α,β -epoxialdehidos quirales,⁵³ y L-serinal-*N,O*-diprotectado, que permiten obtener β -lactamas con estereoselectividades esencialmente totales (Esquema 14).³⁰

⁵⁰(a) Ito, Y.; Kawabata, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5751. (b) Obi, K.; Ito, Y.; Terashima, S. *Chem. Phar. Bull.* **1990**, *38*, 917.

⁵¹ Palomo, C.; Cossio, F. P.; Ontoria, J. M.; Odriozola, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3101.

⁵² Brown, A. D.; Colvin, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5187.

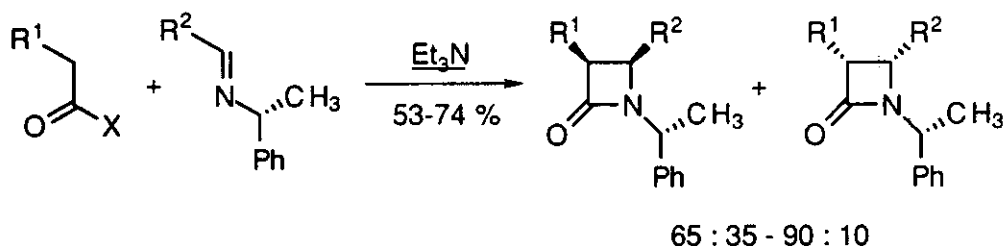
⁵³ Duningan, J.; Weigel, L. O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6225.


Esquema 14

Finalmente señalar un resultado publicado recientemente que describe la obtención de β -lactamas con elevados excesos diastereoméricos induciendo quiralidad desde un centro situado en β respecto de la aldimina, una aproximación que usualmente conduce a pobres excesos diastereoméricos.⁵⁴

*Iminas derivadas de aminas quirales*⁵⁵

Debido a la lejanía entre el centro quiral director y el centro de reacción, esta aproximación es la que peores resultados de inducción asimétrica proporciona. La amina quiral más utilizada, fundamentalmente por su precio, es la α -feniletilamina.^{55a,56} Sin embargo, debido a su bajo coste, estas iminas se pueden emplear como fuente de ambos enantiómeros del anillo de 2-azetidiona en gran cantidad una vez realizada la separación de las mezclas diastereoméricas de reacción (Esquema 15).

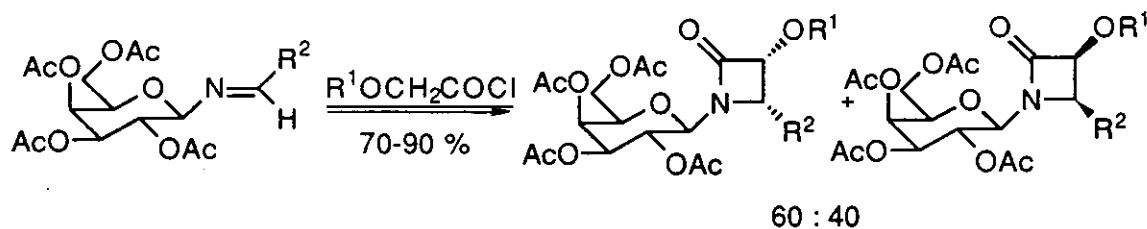

Esquema 15

⁵⁴ Jarayaman, M.; Desmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. *Synlett*, **1992**, 749.

⁵⁵ (a) Kamiya, T.; Oku, T.; Nakaguchi, O.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 5119. (b) Just, G.; Liak, T. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 211. (c) Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 307. (d) Georg, G.I.; He, P.; Kant, J.; Mudd, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 451.

⁵⁶ Ojima, I.; Suga, S.; Abe, R. *Chem. Lett.* **1980**, 853.

Además de la α -feniletilamina, se han utilizado como aminas quirales derivados de alaninol y leucinol con los que se obtienen mezclas de ambos *cis*-diastereómeros (55:45) del anillo β -lactámico.⁵⁷ Recientemente Georg⁵⁸ ha descrito una síntesis diastereoselectiva de *cis*- β -lactamas utilizando 2,3,4-tetra-*O*-acetil- β -*D*-aminogalactosa como auxiliar quiral. De nuevo se obtienen bajos excesos diastereoméricos (60:40) (Esquema 16). El interés de esta síntesis diastereoselectiva del anillo β -lactámico reside en el empleo de sustratos baratos cuando se precisa acceder a cantidades importantes de ambos diastereómeros.



Esquema 16

Bases quirales

Existen pocos estudios que intenten inducir quiralidad en la reacción de Staüdinger empleando una base quiral para generar la cetena. Cooper,⁴³ supuso que el complejo formado por el cloruro de ácido y una base quiral podría atacar a la imina para dar una sal de acilimonio quiral. Sin embargo, no obtuvo ninguna enantioselectividad en variadas condiciones de reacción.

1.3. Mecanismo de la reacción de Staüdinger

A pesar del tiempo transcurrido desde el descubrimiento de la reacción de Staüdinger y de los numerosos estudios realizados sobre la misma, su mecanismo

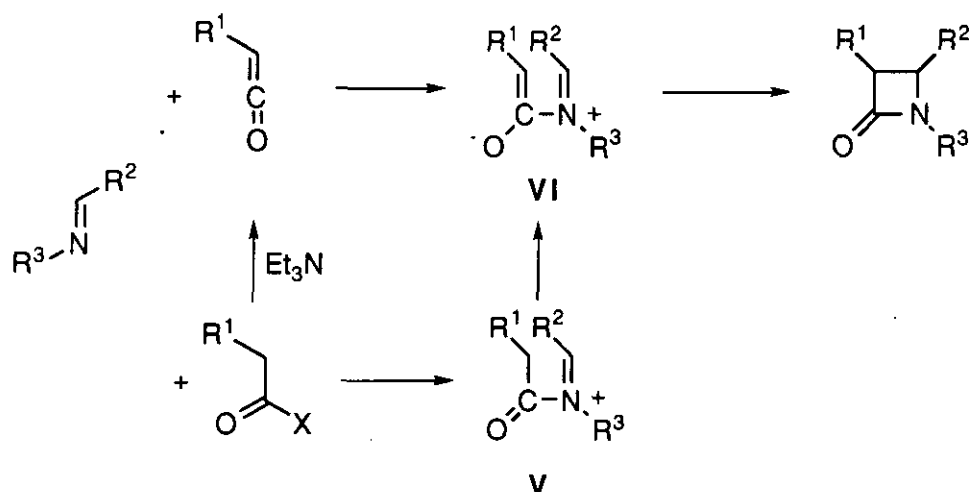
⁵⁷ (a) Hatanaka, N.; Ojima, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 344. (b) Hatanaka, N.; Abe, R.; Ojima, I. *Chem. Lett.* **1982**, 445.

⁵⁸ Georg, G. I.; Mashava, P. M.; Akgün, E.; Milstead, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3151.

no está totalmente esclarecido. Hay numerosos y variados factores que juegan algún papel en la reacción. Además de la estructura y tamaño de los sustituyentes y de que la cetena suele generarse *in situ* introduciendo en el medio una base, la presencia de intermedios cargados hace además que el disolvente sea un factor decisivo. También influyen factores tales como el orden de adición de los reactivos o la temperatura. En la actualidad se acepta que la formación de 2-azetidionas ocurre a través de los zwitteriones con estructura VI (Esquema 17). La formación de estos intermedios puede ocurrir, además, por dos caminos diferentes. Por un lado, el ataque de la cetena formada *in situ* sobre la imina formaría un zwitterión que conduciría a la β -lactama por cierre conrotatorio. Alternativamente, la acilación de la imina por el cloruro de ácido produciría una sal de imonio V que posteriormente evolucionaría al zwitterión VI por acción de la base presente en el medio de reacción. Se ha propuesto que la formación del zwitterión VI, ocurre por aproximación en una disposición ortogonal de la cetena a la imina atacando su orbital LUMO. Este zwitterion sufre posteriormente un cierre conrotatorio [2+2] formando la β -lactama. El segundo estado de transición que da lugar al cierre del anillo parece ser la etapa limitante de la velocidad del proceso. Adicionalmente existe una amplia evidencia en contra de un mecanismo concertado cetena-imina [$\pi_{2s} + \pi_{2a}$] del tipo del propuesto para la cicloadición cetena-olefina.⁵⁹ El grupo de Sordo, en un estudio teórico *ab initio* del mecanismo de la reacción de Staüdinger, llega a resultados coherentes con la existencia de un intermedio zwitteriónico.⁶⁰

⁵⁹ Sordo, J. A.; González, J.; Sordo, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 6249.

⁶⁰ Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 2106.



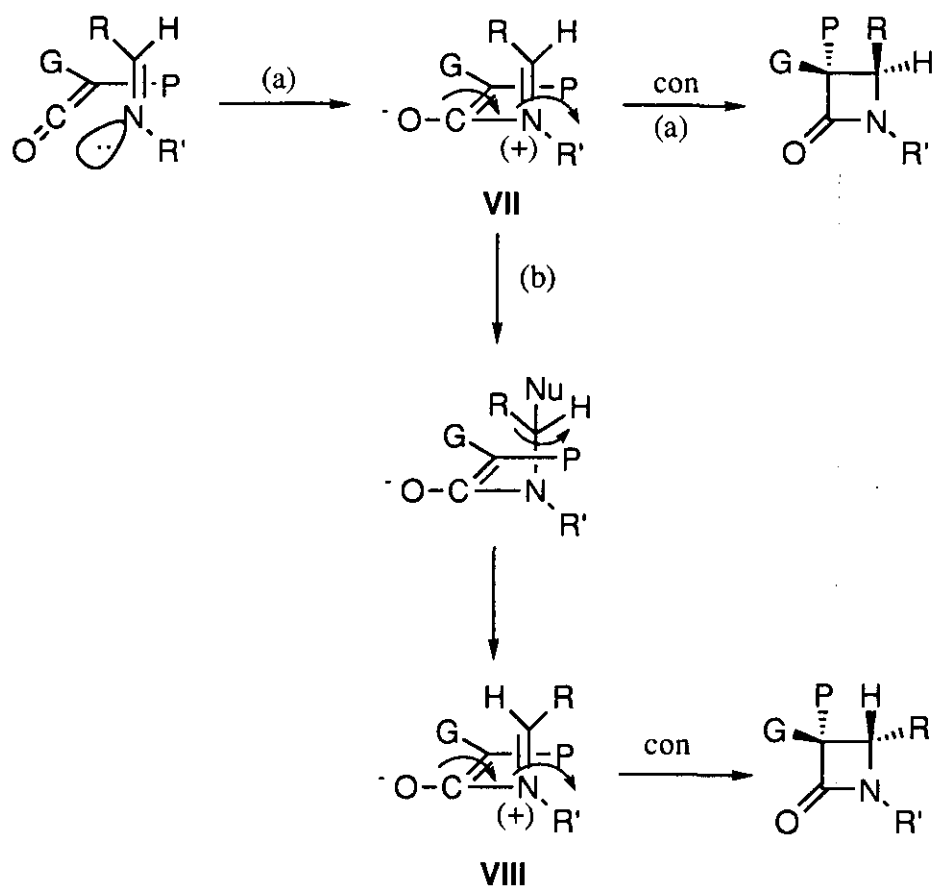
Esquema 17

Lynch ha examinado la reacción de cloruros de ácido e iminas en presencia de bases a baja temperatura por espectroscopía IR de transformada de Fourier.⁶¹ La medida de las constantes de formación de cetena a partir del cloruro de ácido y base, y de su reacción con la imina permitió concluir que las 2-azetidionas proceden de la reacción con la cetena generada *in situ* y no de la acilación directa de la imina por el cloruro de ácido. Según Brady⁶² el ataque nucleófilo de los electrones no enlazantes del nitrógeno de la imina sobre la cetena se da por el lado que determine el volumen de sus sustituyentes. El sustituyente de la imina se sitúa hacia dentro (*inward*), debido a la preferencia por la configuración *trans* de la misma. El lóbulo p del carbono con hibridación sp de la cetena interacciona entonces con el par de electrones sin compartir de la imina.⁶³ El cierre conrotatorio del zwitterion inicialmente formado conduciría a la β -lactama *cis* termodinámicamente más inestable (Esquema 18, camino a).

⁶¹ Lynch, J. E.; Riseman, S. M.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Smith, G. B. Shinkai, I. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3792.

⁶² Brady, W. T.; Gu, Y. Q. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2838.

⁶³ Baigrie, L. M.; Siklay, H. R.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5391.



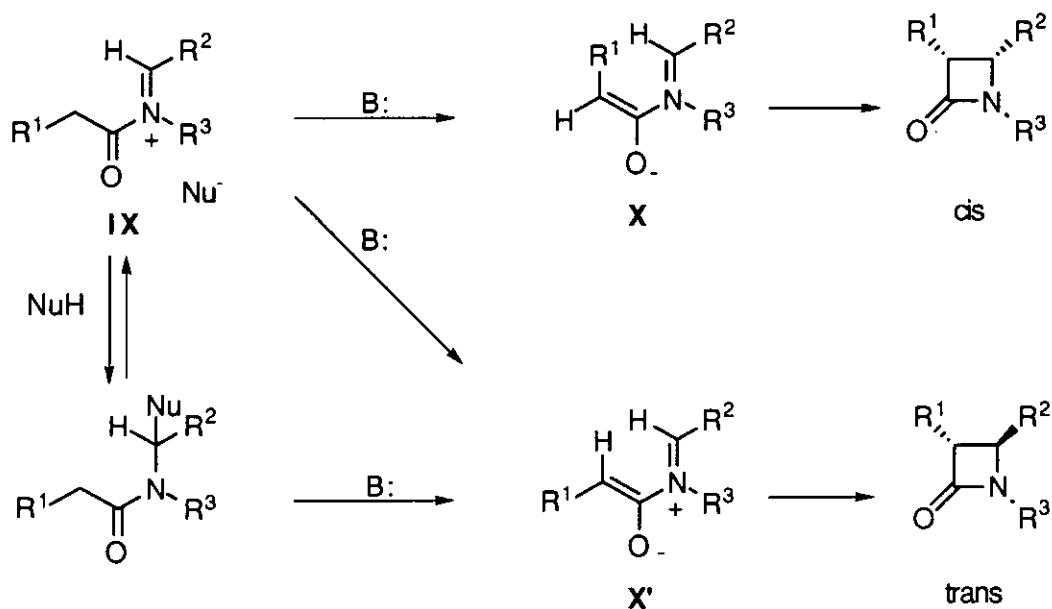
Esquema 18

La formación de β -lactamas *trans* o de mezclas *cis-trans* puede explicarse por dos caminos diferentes. Por un lado, la adición de un nucleófilo al intermedio iónico VII (camino b), permitiría el giro del enlace imínico dando como resultado la isomerización del zwitterion a un nuevo intermedio VIII, que evolucionaría posteriormente a la β -lactama *trans*.⁶⁴ Por otro lado, y para sustratos como los imidatos, algunas C-ariliminas y C-alkiliminas, que tienen preferencia por la formación de producto *trans*, se postula que éstos grupos al estabilizar la carga positiva del zwitterión intermedio, favorecen la isomerización de VII a VIII originando así, tras el cierre conrotatorio, la β -lactama *trans*.

En cuanto al segundo camino de reacción postulado, la acilación directa de la imina por el cloruro de ácido formaría el cloruro de N-aciliminio IX. Este

⁶⁴ Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y. Snustad, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 5784.

intermedio podría evolucionar al zwitterión **X** si la base presente en el medio captura un protón, y éste ciclar conrotatoriamente a la β -lactama. Dependiendo de la geometría del enolato inicialmente formado se obtendrían los productos *cis* o *trans*. Alternativamente, podría producirse la isomerización del enlace imínico por adición-eliminación de un nucleófilo en el zwitterión intermedio **IX** lo que conduciría finalmente al compuesto más estable, la β -lactama *trans*. (Esquema 19).⁶⁵



Esquema 19

De cualquier forma, persiste en la actualidad una amplia controversia sobre cual es el mecanismo que sigue la reacción de Staudinger.

1.4. Inducción asimétrica

En el proceso de cicloadición cetena-imina se generan dos centros quirales en las posiciones 3 y 4 del anillo de β -lactama. La estereoquímica absoluta y relativa de estos centros está directamente relacionada con la actividad biológica

⁶⁵ (a) Arrieta, A.; Lecea, B.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3041. (b) Doyle, T. W.; Belleau, B.; Luh, B.; Ferrari, C. F.; Cunningham, M. P.; *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 468.

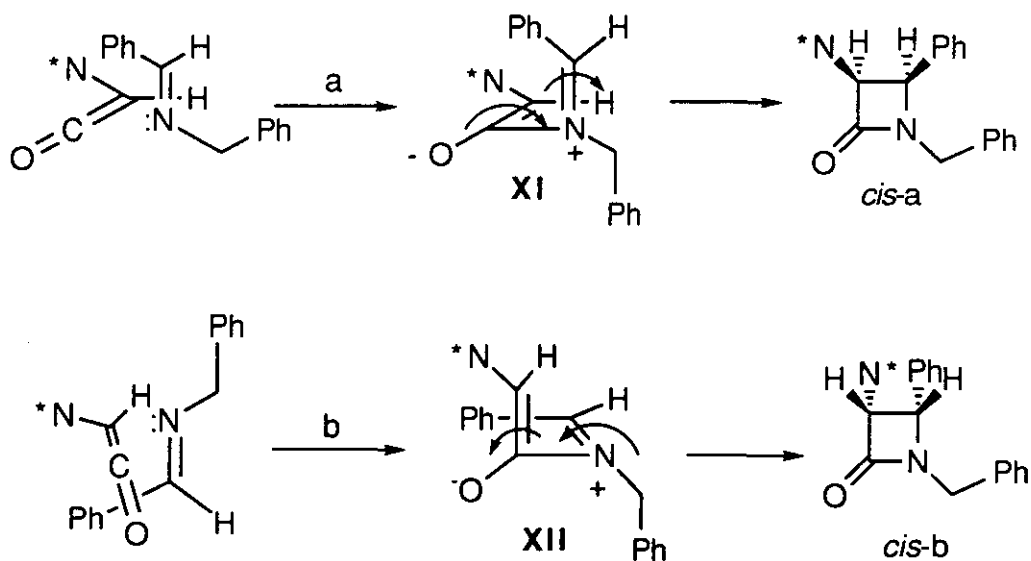
de los compuestos finales. La discriminación quiral en la reacción de Staüdinger puede realizarse en dos puntos diferentes. Primero en la aproximación de la cetena a la imina y, en segundo lugar, en el cierre conrotatorio del zwitterión intermedio, que es la etapa limitante del proceso.

Hay dos versiones ligeramente diferentes que intentan explicar este fenómeno. En primer lugar, Hegedus,⁶⁴ ha estudiado el caso de cetenas quirales en su aproximación a iminas aquirales (Esquema 20). El ataque de la imina a la cara menos impedida de la cetena puede ocurrir con dos topologías perpendiculares diferentes (camino a y b), que dejarían en un caso el sustituyente de la imina por encima del plano de la cetena y en el otro por debajo. Con cetenas quirales se puede dar una alta diferenciación entre las dos aproximaciones y la ciclación del zwitterion formado seguirá más rápida que cualquier isomerización posible, formándose uno solo de los dos posibles isómeros *cis*. La posibilidad de isomerizaciones en los intermedios XI y XII, como ya hemos comentado en la sección anterior, serían las responsables de pérdidas en la estereoselectividad tanto absoluta como relativa.

Este autor postula que el giro conrotatorio solo puede darse en uno de los dos sentidos posibles pues el cierre en el otro sentido haría que los sustituyentes pasaran uno a través del otro. Recientemente se ha acuñado el término torcuoselectividad para este tipo de estereodiferenciación.⁶⁶ Esto no tiene relevancia con sistemas aquirales pero sí en los quirales, en los que los dos posibles cierres conducirían a resultados opuestos en ambos centros. Si se logra controlar la orientación de la imina en su ataque a la cetena, dado que el cierre del zwitterion intermedio se da sólo en un sentido, se obtiene inducción asimétrica. Este modelo insiste pues en el momento del ataque de la cetena a la imina como clave del proceso. Si uno de los dos ataques se da preferentemente, se supone

⁶⁶ Se ha adoptado el término torcuoselectividad para referirnos a la "torcuoselectivity". Véase: (a) Houk, K. N.; Li, Y.; Evanseck, J. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1992, 32, 682. (b) Houk, K. N. en *Strain and its Implications in Organic Chemistry*, de Mejiere, A. Bletcher, S., Eds.; Kluwer: Dordrecht, 1989.

que lo que sucede después no cambia el resultado estereoquímico. Esto implica que la interconversión entre los zwitteriones **XI** y **XII**, es más lenta que la segunda etapa de la reacción.



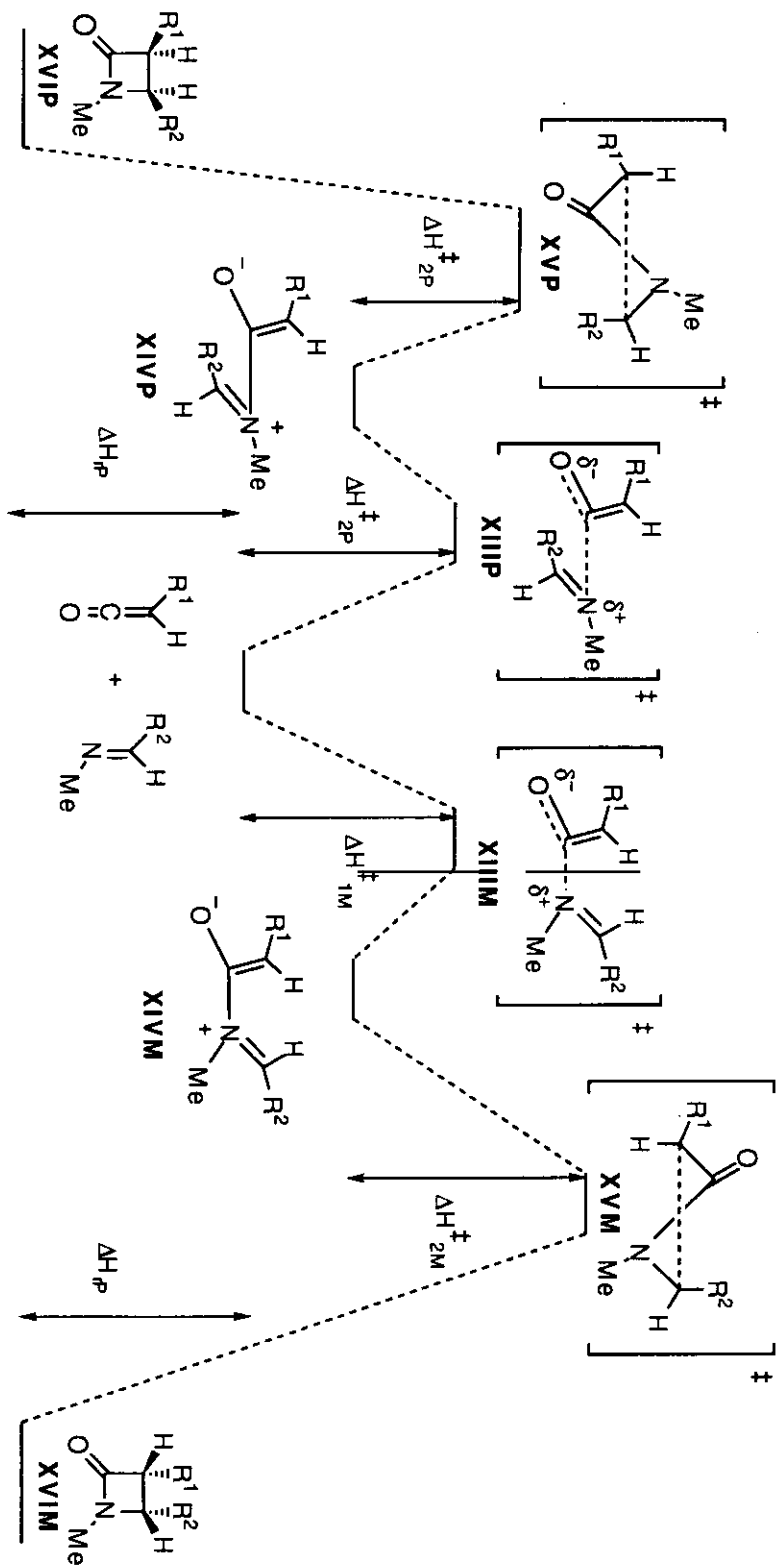
Esquema 20

Cossío, en un reciente trabajo, ha analizado los factores que determinan el resultado estereoquímico de la reacción de Staudinger entre cetenas quirales e iminas aquirales y entre cetenas aquirales e iminas derivadas de aldehidos quirales.⁶⁷ El primer paso de la reacción conduce a través de dos estados de transición enantioméricos **XIII** a los zwitteriones **XIV** (Esquema 21). La diferencia con el trabajo de Hegedus está en que supone la posibilidad de interconversión de los dos intermedios de forma rápida, por lo que no importa en este caso la orientación del ataque de la imina. Por tanto, no cree que las dos aproximaciones topológicas de Hegedus sean las responsables de la inducción puesto que el proceso es, hasta ese momento, reversible. El cierre siguiente sigue en ambos casos las geometrías indicadas en el Esquema 21, similares a las establecidas por Hegedus, que minimizan la torsión de los sistemas π (torcuoselectividad). Cuando R^1 y R^2 son aquirales los dos caminos de reacción son isoenergéticos pero si no,

⁶⁷ Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Lecca, B.; Ugalde, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2085.

se formarán cantidades diferentes de las β -lactamas **XVIP** y **XVIM**, debido al diferente nivel energético de los estados de transición **XVP** y **XVM**. En este caso la explicación de la inducción asimétrica viene dada por la diferenciación energética de los dos segundos estados de transición.

Otra cuestión es la de explicar el motivo de esta diferencia de energía que se da en el segundo estado de transición. Los estudios teóricos realizados hasta ahora son escasos pero apuntan en la dirección de explicar la diastereoselectividad de la reacción de Staüdinger asimétrica por interacciones estereoelectrónicas en este segundo estado de transición del proceso. El cálculo *ab initio* de la energía de la especie **XV**, en el caso de la reacción entre cetenas quirales e iminas quirales derivadas de α -alcoxi- o α -aminoaldehidos homoquirales, predice una interacción entre el orbital atómico del C3 y el enlace Cquiral-X σ -aceptor, siendo X un átomo electronegativo. Con cetenas quirales, derivadas de oxazolidonas quirales e iminas quirales la inducción asimétrica es consecuencia también de la diferencia de energía de los posibles segundos estados de transición, y depende de la orientación relativa del grupo en posición α del nitrógeno situado en la posición 3 del núcleo β -lactámico.



Esquema 21

2. EL METODO DEL SINTON β -LACTAMICO.

Debido a la tensión inherente al ciclo, las β -lactamas tienen tendencia a sufrir rupturas en cualquiera de los enlaces del anillo, acompañadas a veces de transposiciones cuando los sustituyentes lo favorecen. Se han descrito rupturas de cada uno de los cuatro enlaces del anillo (Figura 3).

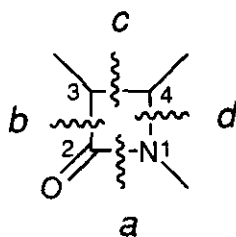
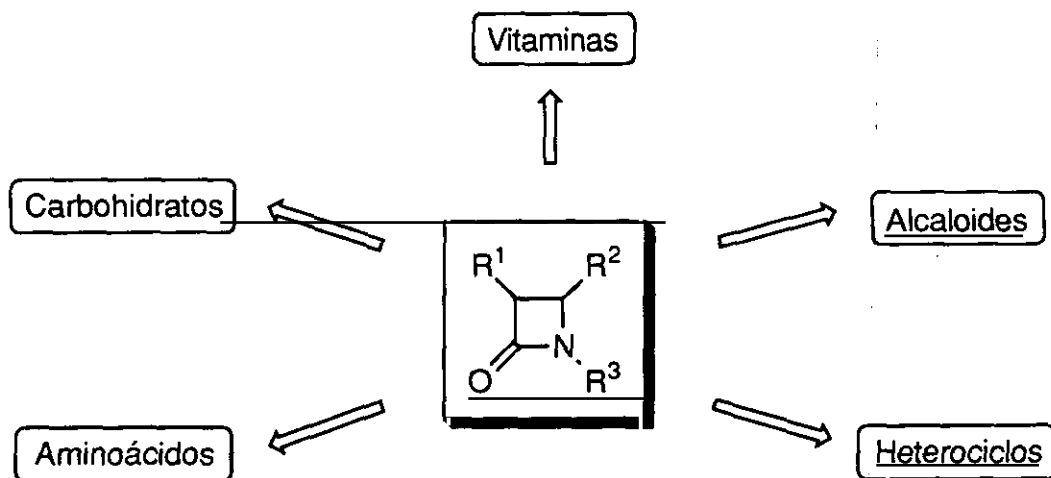


Figura 3

Esta reactividad permite utilizar las β -lactamas como sintones versátiles en la preparación de diferentes compuestos de interés.⁶⁸ Así, se ha podido acceder a una amplia variedad de productos naturales (carbohidratos, alcaloides, oligopéptidos, aminoácidos, vitaminas) a través de β -lactamas adecuadamente funcionalizadas (Esquema 22).



Esquema 22

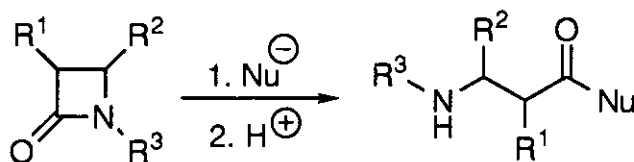
⁶⁸ Para una revisión sobre el tema véase: M. S. Manhas, D. R. Wagle, J. Chiang, A. K. Bose *Heterocycles* 1988, 27, 1755. Ver también: (a) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Park, Y. H.; Sung, C. M.; Brigard, T. *Tetrahedron*, 1992, 33, 7903. (b) Larok, R. C.; Ding, S. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2081. Ver también ref 5.

Adicionalmente, la actividad bactericida de los antibióticos β -lactámicos supone siempre la apertura del anillo de 2-azetidionona, justificándose, por tanto, el interés por el estudio de los diferentes procesos de apertura de anillo.^{1b}

2.1. Aperturas del anillo de 2-azetidionona

Ruptura N1-C2

La ruptura del enlace amídico es, sin lugar a dudas, el proceso más común en este tipo de sistemas.⁶⁹ Adicionalmente, es un hecho conocido que la inhibición selectiva de enzimas esenciales para la síntesis de la pared bacteriana (inhibición a la que se debe la acción biológica de estos compuestos) ocurre casi siempre con ruptura del enlace N1-C2 del sistema β -lactámico.⁶⁸ El enlace amídico se rompe por la acción inter- o intramolecular de nucleófilos, implicando en ocasiones procesos de trasposición molecular (Esquema 23). La ruptura se cataliza en general por ácidos o bases.

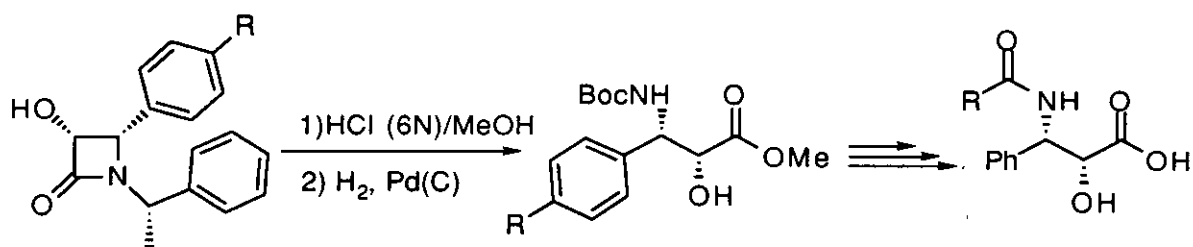


Esquema 23

Un ejemplo reciente de aplicación de esta metodología puede ser preparación de α -hidroxi- β -aminoácidos no proteínogénicos, componentes estructurales del taxol y bestatina.⁷⁰ (Esquema 24)

⁶⁹Véase por ejemplo: (a) Stoodley, R. J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2321. (b) Sammes, P. G. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 113. (c) Issacs, N. S. *Chem. Soc. Rev.* **1976**, *5*, 181. (d) Labia, R.; Morin, C. J. *Antibiotics* **1984**, *37*, 1103. (e) *Topics in Antibiotic Chemistry*, ed. Sammes, P. G. John Wiley, New York, **1980**, Vol. 3 and 4.

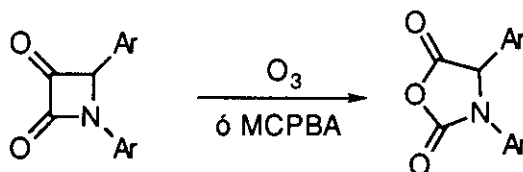
⁷⁰(a) Bourzat, J. J. D.; Commercon, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6049. (b) Ojima, I.; Habus, J.; Zhao, M.; Zucco, M.; Park, Y.H.; Sem, C.; Brigand, T.X. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6985. (c) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchegui, R.; García, J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1646



Esquema 24

Ruptura C2-C3.

Los procesos de ruptura del enlace C2-C3 son menos frecuentes.⁷¹ Un ejemplo interesante es la obtención de *N*-carboxianhídridos a partir de 3-oxo-2-azetidionas, en un proceso de tipo Baeyer-Villiger promovido por perácidos o por ozono (Esquema 25).^{71c}



Esquema 25

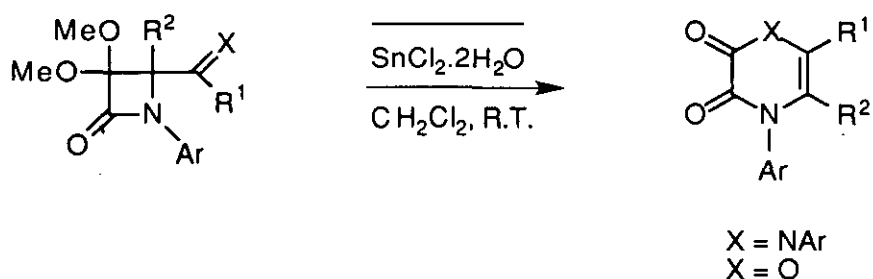
Ruptura C3-C4

Los procesos de ruptura C3-C4 son todavía menos frecuentes, produciéndose fundamentalmente en sustratos con la posición 4 sustituida por heteroátomos.⁷² La fragmentación del enlace C3-C4 en 4-acil- o 4-imino-3,3-dimetoxi- β -lactamas, promovida por SnCl_2 , descrita recientemente por nuestro grupo de trabajo es un ejemplo de este tipo de fragmentación, en un proceso que ocurre sin necesidad de la presencia de heteroátomos sobre C4. (Esquema 26).⁷³

⁷¹(a) Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Oiarbide, M.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *28*, 3133. (b) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Rubiales, G.; Aparicio, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3115. (c) Bateson, J. H.; Kaura, A. C.; Southgate, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2065.

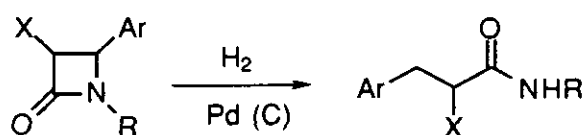
⁷²(a) Bird, C.W.; Twibell, J.D. *J. Chem. Soc.(C)* **1971**, 3155. (b) Bird, C.W. *Tetrahedron* **1966**, *22*, 2489. (c) Bird, C.W. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 609. (d) Bose, A. K.; Kugajevsky, I. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 957.

⁷³Alcaide, B.; Martín-Cantalejo, Y.; Rodríguez-López, J.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4767.


Esquema 26

Ruptura N1-C4

La ruptura del enlace N1-C4 es un proceso muy interesante en química de β -lactamas.⁷⁴ La preparación de aminoácidos no proteínogénicos descrita por Ojima por hidrogenación de 2-azetidionas con sustituyentes arilo en C4 es un ejemplo de este tipo de procesos (Esquema 27).⁷⁵


Esquema 27

2.3. Fragmentaciones del anillo β -lactámico.

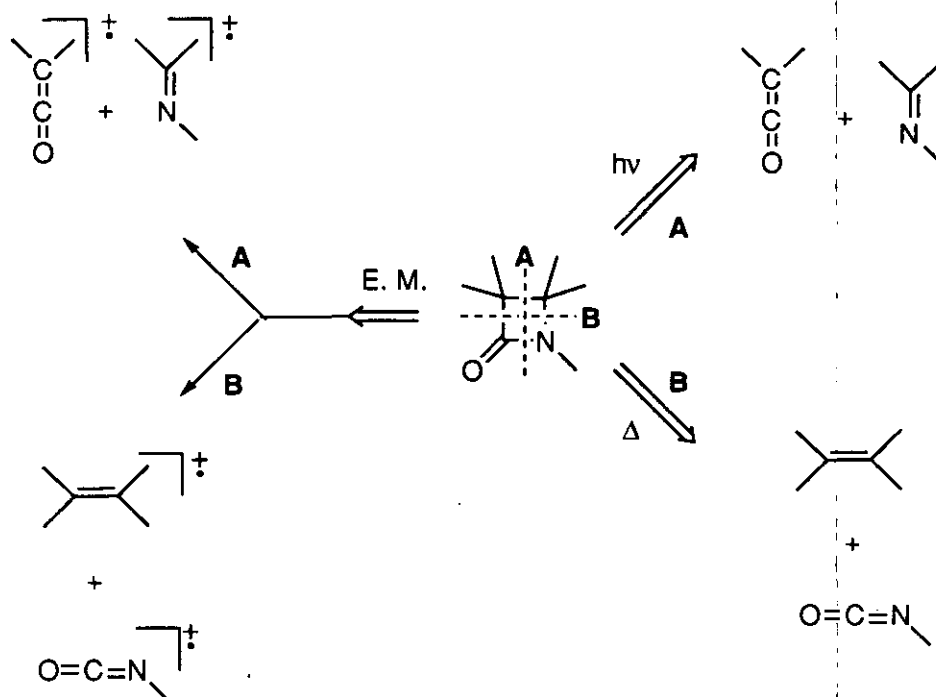
Además de las rupturas de enlace señaladas con anterioridad, existe la posibilidad de fragmentar el anillo de β -lactama en los dos sentidos posibles indicados en el Esquema 28. Ambos modos de escisión se han detectado por espectrometría de masas de impacto electrónico.⁷⁶ La fragmentación de tipo A genera una cetena y una imina, mientras que la de tipo B genera una olefina y un isocianato. La importancia relativa de ambos fragmentos se utiliza como un test para analizar β -lactamas, ya que depende del grado y el tipo de sustitución del

⁷⁴ (a) Ojima, J.; Suga, S.; Abe, R.; *Chem. Lett.* **1980**, 853. (b) Ojima, J.; Qiu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6537. (c) Ojima, Zhao, M.; Yamato, T.; Nakahashi, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5263. (d) Ojima, I.; Nakahashi, K.; Brandstater, S.M.; Hatanaka, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1789. (e) Ojima, I.; Shimizu, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3100.

⁷⁵ Ojima, I.; Chen, H.; Nakahashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 278.

⁷⁶ Bourgeois, G.; Picard, J.P.; Cossío, F.P.; Palomo, C. *Mass Spectrom.* **1988**, *23*, 283.

anillo de 2-azetidiona. Asimismo se ha descrito⁷⁷ que la fotólisis del anillo de 2-azetidiona promueve su fragmentación según el camino A, en tanto que la termólisis⁷⁸ favorece el camino B. Este último proceso ocurre con total retención de la estereoquímica de los productos de partida.



Esquema 28

⁷⁷ Fisher, M. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2669.

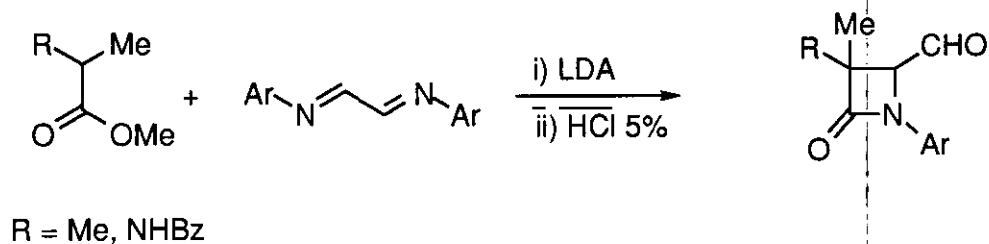
⁷⁸ Paquette, L.A.; Wyvrat, M.J.; Allen, G.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1763.

CAPITULO II. 1,4-DIAZA-1,3-DIENOS EN SINTESIS DE β -LACTAMAS

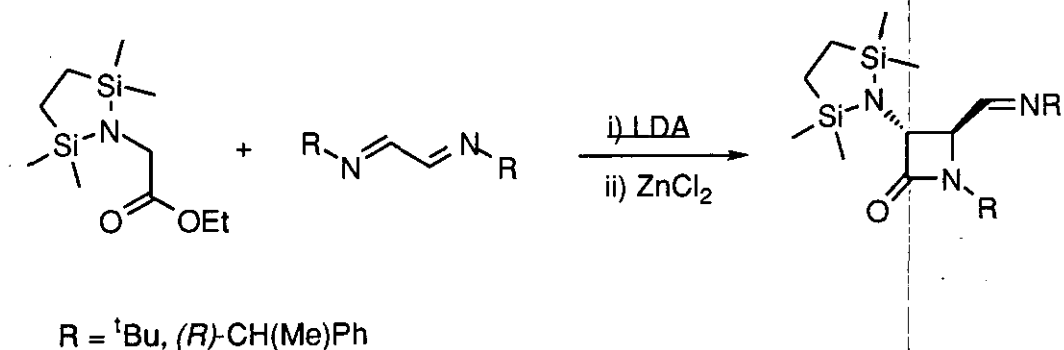
CAPITULO II. 1,4-DIAZA-1,3-DIENOS EN SINTESIS DE β -LACTAMAS

1. Antecedentes

Como se ha comentado anteriormente, uno de los objetivos fundamentales de este trabajo es el desarrollo de nuevos sustratos imínicos en síntesis de β -lactamas. Recientemente introdujimos los 1,4-diaza-1,3-dienos como productos de partida en síntesis de 4-imino y 4-formil- β -lactamas.⁷ El uso de 1,4-diaza-1,3-dienos como sustratos imínicos en síntesis de 4-formil-2-azetidionas utilizando enolatos de éster, se describió originalmente en nuestro grupo de trabajo^{4c} (Esquema 29) y, posteriormente, por otros autores, (Esquema 30).⁷⁹



Esquema 29

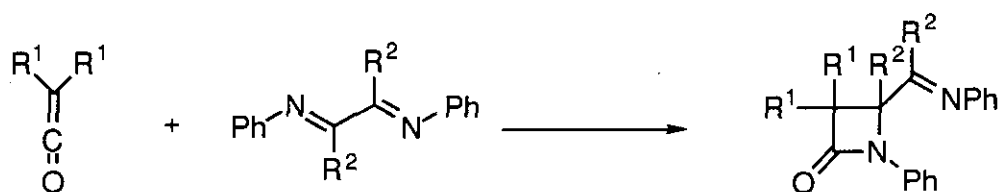


Esquema 30

En contraste con el elevado número de estudios sobre la reacción de cetenas e iminas simples, 1-aza y 2-aza-1,3-dienos, los 1,4-diaza-1,3-dienos relacionados se han estudiado muy poco. Sólo existe un antecedente sobre el empleo de 1,4-diaza-1,3-dienos como componentes imínicos en la reacción de

⁷⁹ (a) F. H. van der Steen, H. Kleijn, A. L. Spek, G. van Koten *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 503. (b) F. H. van der Steen, A. L. Spek, G. van Koten *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5868.

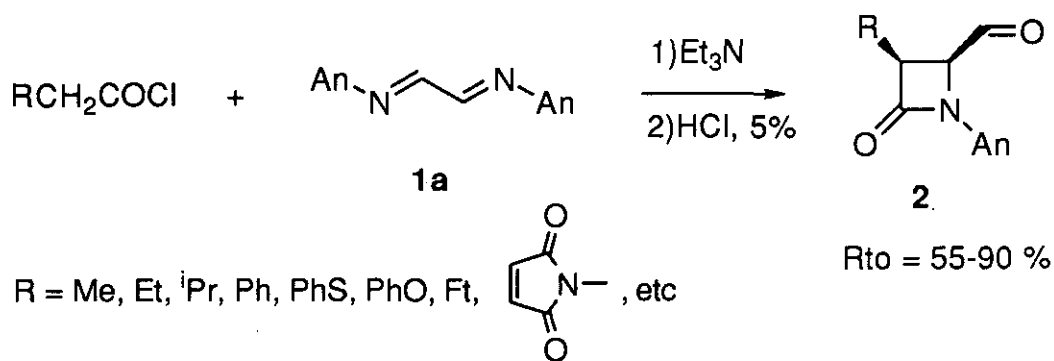
Stäudinger, en concreto el aislamiento de β-lactamas polisustituídas por reacción de dimetil y difenilcetena con α-diiminas derivadas de bencilo y diacetilo (Esquema 31).⁸⁰ Estas β-lactamas 3,3-dialquil- o 3,3-diarilsustituídas son de escaso interés en síntesis de compuestos β-lactámicos activos. Por otra parte, la utilización de cetenas no proquirales no aporta ningún dato sobre la estereoquímica de esta reacción, ni sobre el efecto que ejerce el doble enlace C=N adicional en el curso de la misma.



R¹, R² = Ph, Me

Esquema 31

Como ya hemos comentado, en nuestro grupo de trabajo, se demostró la viabilidad de los 1,4-diaza-1,3-dienos como precursores en síntesis de 4-formil- y 4-imino-β-lactamas empleando la diimina de *p*-anisidina y glicoxal. Este proceso es extremadamente versátil en cuanto a la variedad de restos en C3 accesibles desde el precursor ceténico y tiene lugar con un excelente control estereoquímico (selectividad *cis* total) en todos los casos estudiados (Esquema 33).



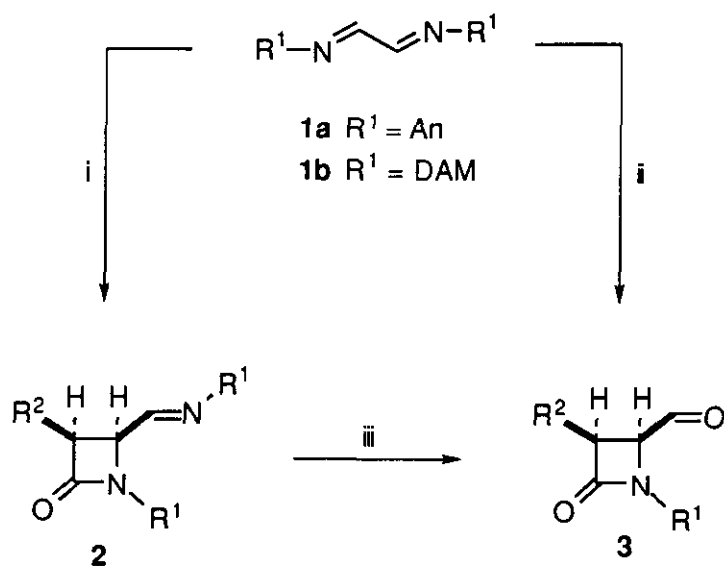
Esquema 32

⁸⁰ M. Sakamoto, K. Miyazawa, Y. Ishihara, Y. Yomimatsu *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* 1974, 22, 1419.

2. Síntesis de 4-imino- β -lactamas y 4-formil- β -lactamas

En esta memoria se ha ampliado el estudio de la síntesis de 4-formil- β -lactamas a otras diiminas alifáticas (como la de la (*p,p'*-dimetoxibenzhidril)amina (DAM), o la de la α -feniletilamina). Con ello se pretende aumentar el alcance de esta síntesis y modificar las propiedades de las moléculas objetivo. Además el grupo *p*-anisilo presenta en ocasiones dificultades de eliminación. Sin embargo, un resto como el que proporciona la DAM tiene más posibilidades de manipulación.⁸¹ La preparación de 4-formil- β -lactamas **2** se realizó en un solo paso, por reacción de la diimina de glioxal y DAM, en tolueno a temperatura ambiente. Las correspondientes 4-imino- β -lactamas **2** que se obtienen, pueden aislarse y emplearse como productos de partida para obtener *bis*- β -lactamas, o bien hidrolizarlas *in situ* añadiendo HCl acuoso (5%) (Esquema 33). Las formil- β -lactamas se obtienen puras por cromatografía siendo los rendimientos algo inferiores a los obtenidos con *p*-anisilo (Tabla 1). La síntesis en dos pasos, aislando la imino- β -lactama e hidrolizándola posteriormente produce rendimientos globales inferiores. Esto se explica por la inestabilidad de las imino- β -lactamas que en algunos casos descomponen parcialmente al ser cromatografiadas. Compárese el rendimiento del compuesto **2c** (65%), con el de su correspondiente formil derivado **3b** (80%). La fase de hidrólisis independiente ocurre, sin embargo, con rendimientos esencialmente cuantitativos.

⁸¹ La eliminación del grupo DAM se ha descrito con buenos rendimientos. Ver ref 37



i) $R^2C H_2COCl/Et_3N/Tolueno$. ii) 1. $Et_3N/Tolueno$; 2. HCl . iii) HCl

Esquema 33

Tabla 1. Síntesis de 4-imino y 4-formil- β -lactamas 2 y 3

	R^1	R^3	R^2	Rto(%) ^a	pf (°C) ^b
2a	An	H	Me	51	131-133
2b	An	H	Ph	82	122-124
2c	DAM	H	PhO	65	Aceite
2d	An	H	PhCH ₂ O	35	175-177
2e	An	H	PhS	60	65 (dec.)
3a	DAM	H	Me	75	Aceite
3b	DAM	H	PhO	80	Aceite
3c	DAM	H	PhS	66	Aceite
3d	DAM	H	Pht	59	Aceite

^a Desde la diimina 1 en producto puro con datos analíticos correctos ^b Recristalizado de mezclas EtOAc/hexano.

Se observa de nuevo la compatibilidad del proceso con restos de diferente naturaleza en el componente ceténico. Incluso el cloruro de propionilo dió buenos rendimientos y selectividad *cis* total, a pesar de su naturaleza alquílica.

En todos los casos se obtuvieron exclusivamente *cis*- β -lactamas. La asignación de la estereoquímica se hizo a través de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ (4.8-6.3 Hz), que están de acuerdo con valores admitidos previamente para *cis*- β -lactamas.⁸² El resto de los datos analíticos y espectroscópicos (¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR) se recogen en la Parte Experimental.

Estas 4-formil- β -lactamas **3** se han utilizado como sustrato de partida en la síntesis de carbapenems (PS-5,⁸³ PS-6,³³ asprenomicina, tienamicina⁸⁴). Además se han empleado como precursores de monobactamas⁸⁵ y de O-2-isocefem.^{86,5a} Las diversas rutas sintéticas utilizadas para acceder a estos compuestos suponen bien degradación oxidativa o bien transformaciones múltiples de grupos funcionales a partir de diferentes β -lactamas 4-sustituidas.⁸⁷

3. Síntesis de C4,C4'-*bis*- β -lactamas

La presencia de un doble enlace imínico adicional en los 1,4-diaza-1,3-dienos debería, en principio, hacer posible procesos de doble cicloadición para formar *bis*- β -lactamas. El acceso a esta nueva clase de compuestos podría hacerse también desde las imino- β -lactamas **2**. Una nueva cicloadición sobre el grupo imino en C4 conduciría a las correspondientes *bis*- β -lactamas **4**.

⁸²Ver, por ejemplo: Descases, J.; Luche, J. L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3661..

⁸³D. J. Hart, C. S. Lee *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *106*, 6054.

⁸⁴G. I. Geog, J. Kant, H. S. Gill *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1129.

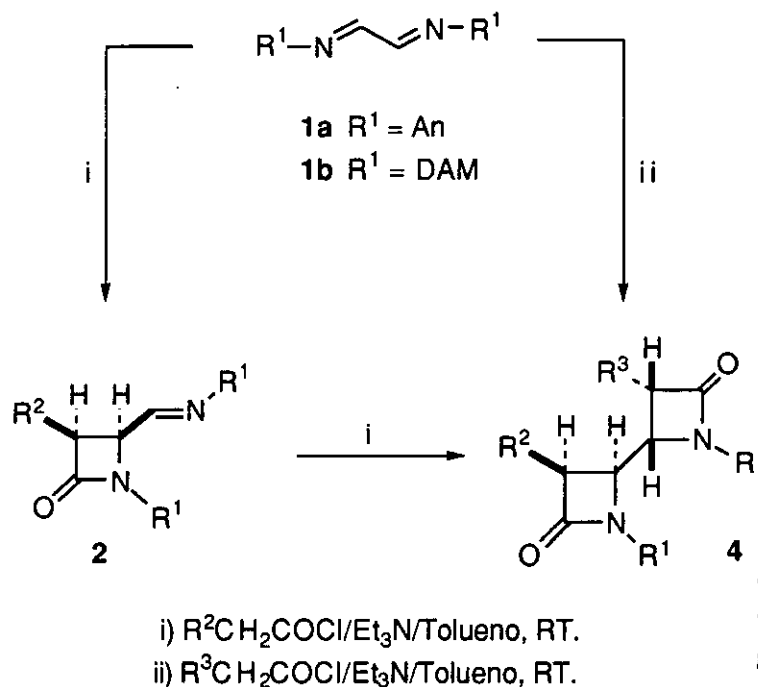
⁸⁵C. Hubschwerlen, G. Schmid *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 218.

⁸⁶H. Mastalerz, M. Menard, V. Vinet, J. Desidereio, T. Fung-Tomc, R. Kessler, Y. Tsai *J. Med. Chem.* **1984**, *31*, 1190.

⁸⁷(a) D. J. Hart, D.-Ch. Ha *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5493. (b) G. Cainelli, M. Panunzio, T. Basile, A. Bargini, D. Giacomini *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2637. (c) H. Moore, G. Hughes, K. Srinivasachar, M. Fernandez, N. Nguyen, D. Schoon, A. Tranne *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4231. Véanse también ref. 5 y 7.

La reacción de las diiminas **1** con cloruros de ácido precursores de cetenas activadas (cloruros de alcoxiacetilo, maleimidilo o ftalimidilo), en proporción cloruro de ácido / imina **2** : **1**, permite acceder directamente a las *bis*- β -lactamas **4**, como únicos productos de reacción, con rendimientos esencialmente cuantitativos (Esquema 34 / Tabla 2). Asimismo, la reacción de 4-imino- β -lactamas **2** con cloruros de alcoxiacetilo permite obtener limpiamente los correspondientes compuestos **4** de forma prácticamente cuantitativa. La aproximación secuencial en dos etapas a los compuestos **4** permite, además, introducir todo tipo de sustituyentes en la posición 3 del primer anillo de β -lactama, como se ha indicado anteriormente. Sin embargo, la segunda cicloadición solo ocurre cuando se emplean cloruros de ácido precursores de cetenas activadas. La reacción de los compuestos **2** con cloruros de alquilacetilo o arilacetilo a temperatura ambiente no ocurre, recuperándose el producto de partida inalterado o bien, cuando se fuerzan las condiciones de reacción (por ejemplo, reflujo de benceno o tolueno), se obtienen mezclas complejas de productos de naturaleza desconocida. Esta limitación en lo que se refiere al empleo de cloruros de ácido precursores de cetenas no activadas, se observó también en el proceso directo desde las diiminas **1**. Así, la reacción de las diiminas **1** con un exceso de cloruro de alquil- o fenilacetilo, forma las 4-imino- β -lactamas **2**, o mezclas de reacción complejas si se fuerzan las condiciones de reacción.

Las *bis*- β -lactamas **4** se obtuvieron en todos los casos como un único diastereómero, y con estereoquímica *cis* en ambos anillos, independientemente de la ruta empleada.



Esquema 34

La identificación de los compuestos **4**, se realizó por datos analíticos y espectroscópicos, principalmente por sus espectros de RMN e IR. Las bandas carbonílicas de los anillos de β -lactama se observan entre 1740 y 1760 cm^{-1} , valores que se encuentran en el intervalo habitual para sistemas similares. Las señales de los protones situados sobre los carbonos lactámicos aparecieron entre 4.0-6.0 ppm. La estereoquímica *cis* de ambos anillos se asignó de nuevo por las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ (4.8-5.4 Hz) y $J_{3',4'}$ (3.3-5.4 Hz) en sus espectros de 1H RMN. Los carbonos lactámicos se observan entre 160 y 170 ppm, en los correspondientes espectros de ^{13}C RMN.

Tabla 2. Síntesis de C4,C4'-bis- β -lactamas **4**

	R ²	R ³	R ¹	Rto(%) ^a	pf (°C) ^b
4a^c	Me	PhO	An	90	239-241
4b^c	Me	PhO	DAM	40	Aceite
4c^c	Ph	PhO	An	76	188-190
4d^d	MeO	MeO	An	85	177-178
4e^d	PhO	PhO	An	90	>250
4f^d	PhO	PhO	DAM	64	159-161
4g^c	PhO	PhS	An	70	206-208
4h^c	PhO	Md	An	70	210 (desc.)
4i^c	PhO	Cl	An	85	229-231
4j^d	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	An	80	166-168
4k^d	PhCH ₂ O	PhCH ₂ O	DAM	56	Aceite
4l^c	PhS	Ft	An	62	229-231
4m^d	Md	Md	An	82	>250
4n^d	Ft	Ft	An	89	>250
4o^d	Ft	Ft	DAM	44	>250

^a En producto puro con datos analíticos correctos. ^b Recristalizado de mezclas EtOAc/hexano. ^c Preparado desde 4-imino- β -lactamas **2**. ^d Preparado desde la diimina **1**.

En las *bis*- β -lactamas igualmente sustituidas en las posiciones C3 y C3', **4d-f**, **4j-k** y **4n-o**, sólo se observan la mitad de las señales tanto en sus espectros de ¹H RMN como de ¹³C RMN, debido a la simetría de la molécula. En cuanto a la estereoquímica del sistema *bis*- β -lactámico, los compuestos **4** se obtuvieron siempre como un único estereoisómero, siendo las configuraciones iguales independientemente de la ruta empleada. Sin embargo, la elección entre las dos posibles configuraciones *cis-cis* diastereoméricas **4A** y **4B** representadas en la Figura 4, no se pudo realizar solo con datos espectroscópicos. Por ello se realizó

un análisis de difracción de rayos X del compuesto **4e** confirmando inequívocamente la configuración **B** (*sin* nitrógeno) ($3S^*$, $4R^*$, $3'R^*$, $4'S^*$ para los compuestos **4d-o**, y $3S^*$, $4S^*$, $3'R^*$, $4'S^*$ para los compuestos **4a-c**) (Figura 5).

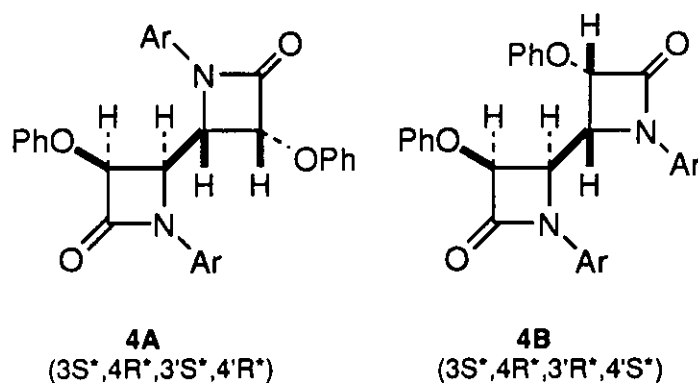


Figura 4

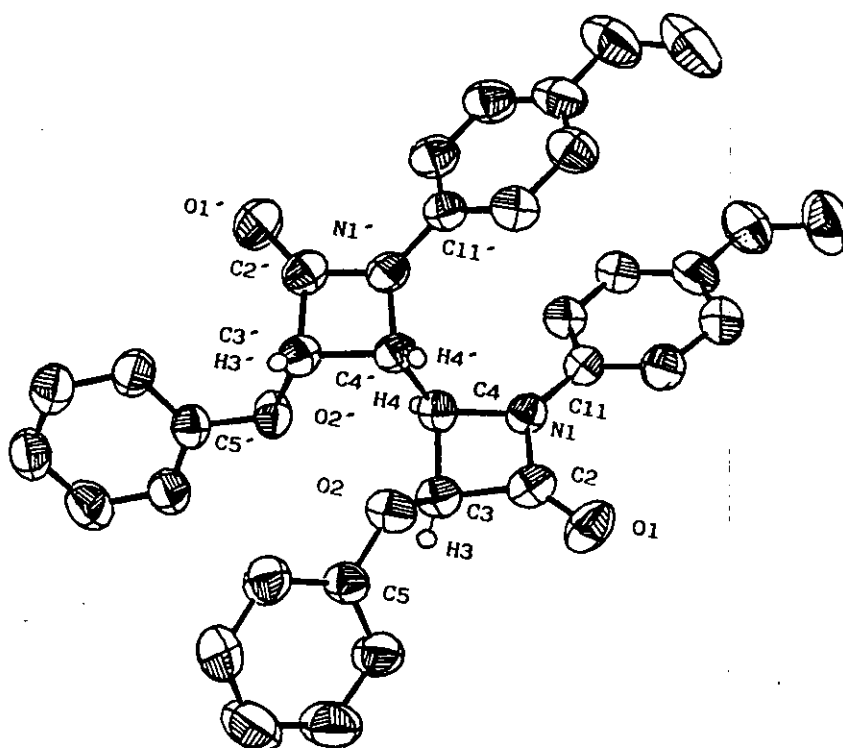
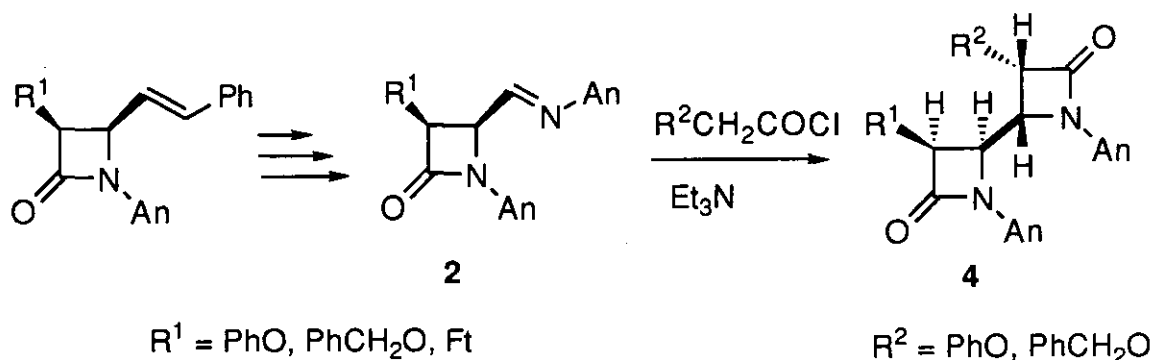


Figura 5. Diagrama ORTEP del compuesto **4e**

Durante la realización de este trabajo Bose describió la síntesis de algunas $C4, C4'$ -bis- β -lactamas **4** (Esquema 35). La aproximación de Bose a $C4, C4'$ -bis- β -lactamas parte de 4-vinil- β -lactamas que se transforman en 4-formil- β -lactamas por

ozonolisis. Sobre estas, se forman nuevas bases de Schiff con la misma amina, llegando a estructuras similares a nuestros compuestos **2**, tras 3 etapas, con rendimientos moderados. Estas 4-imino- β -lactamas conducen finalmente a *bis*- β -lactamas, por una segunda cicloadición, si bien con ínfimos rendimientos. El número de ejemplos es muy reducido y no establece el alcance del proceso. Casualmente, Bose establece la estereoquímica de los compuestos **4** por difracción de rayos X del compuesto **4e**, y sus resultados confirman los nuestros.⁸⁸ El método descrito por nosotros plantea ventajas claras respecto a la síntesis de Bose. Así, obtenemos para **4e** un rendimiento del 90% en producto puro y en un solo paso mientras que el rendimiento global descrito por Bose no supera el 4 % en producto crudo.

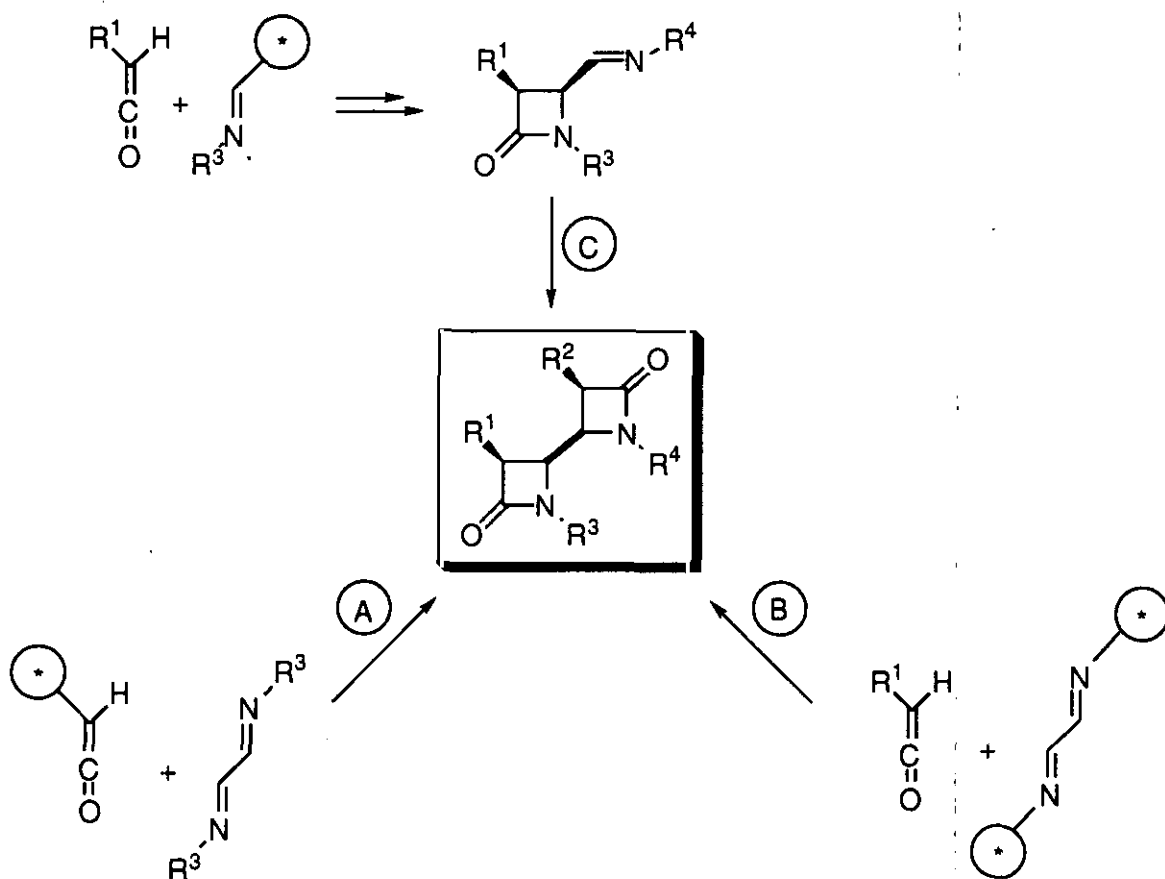


Esquema 35

La total selectividad observada esta de acuerdo con el hecho, bastante general, de que las iminas derivadas de aldehidos quirales con heteroátomos en α dan una elevada inducción en la reacción de Staüdingier.

Por último, para completar nuestra aproximación a estos sistemas de C4,C4'-*bis*- β -lactama se abordó la síntesis asimétrica de algunos de estos compuestos. Para ello se han utilizado tres aproximaciones diferentes (Esquema 36).

⁸⁸ Bose, A. K.; Womelsdorf, J. F.; Krishnan, L.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Shelly, D. C.; Manhas, M. *Tetrahedron*, 1991, 47, 5379.



Esquema 36

La primera aproximación (A en Esquema 36), emplea el cloruro de (*S*)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidin-3-il)acetilo como agente quiral. Al tratarse de un precursor de cetena activada la reacción desde la diimina **1a** en proporción 2 : 1 condujo a la *bis*- β -lactama con un rendimiento del 80% y como un único diastereómero (de > 95%). De hecho con este cloruro de ácido es difícil obtener la 4-imino- β -lactama quiral por su gran tendencia a formar la *bis*-2-azetidiona.⁸⁹ La identificación del compuesto **4r** se realizó por las técnicas espectroscópicas habituales. Sin embargo a temperatura ambiente dos o varios confórmeros se encuentran en coalescencia observándose el espectro de ^1H -RMN que se representa en la Figura 6. Cuando se registra el espectro a temperaturas sucesivamente más altas, el producto va ofreciendo espectros cada vez mejor resueltos siendo el mejor el obtenido en DMSO- d_6 a 150°C (Esquema 37 y Figura 6).

⁸⁹ Yolanda Martín-Cantalejo, tesis doctoral.

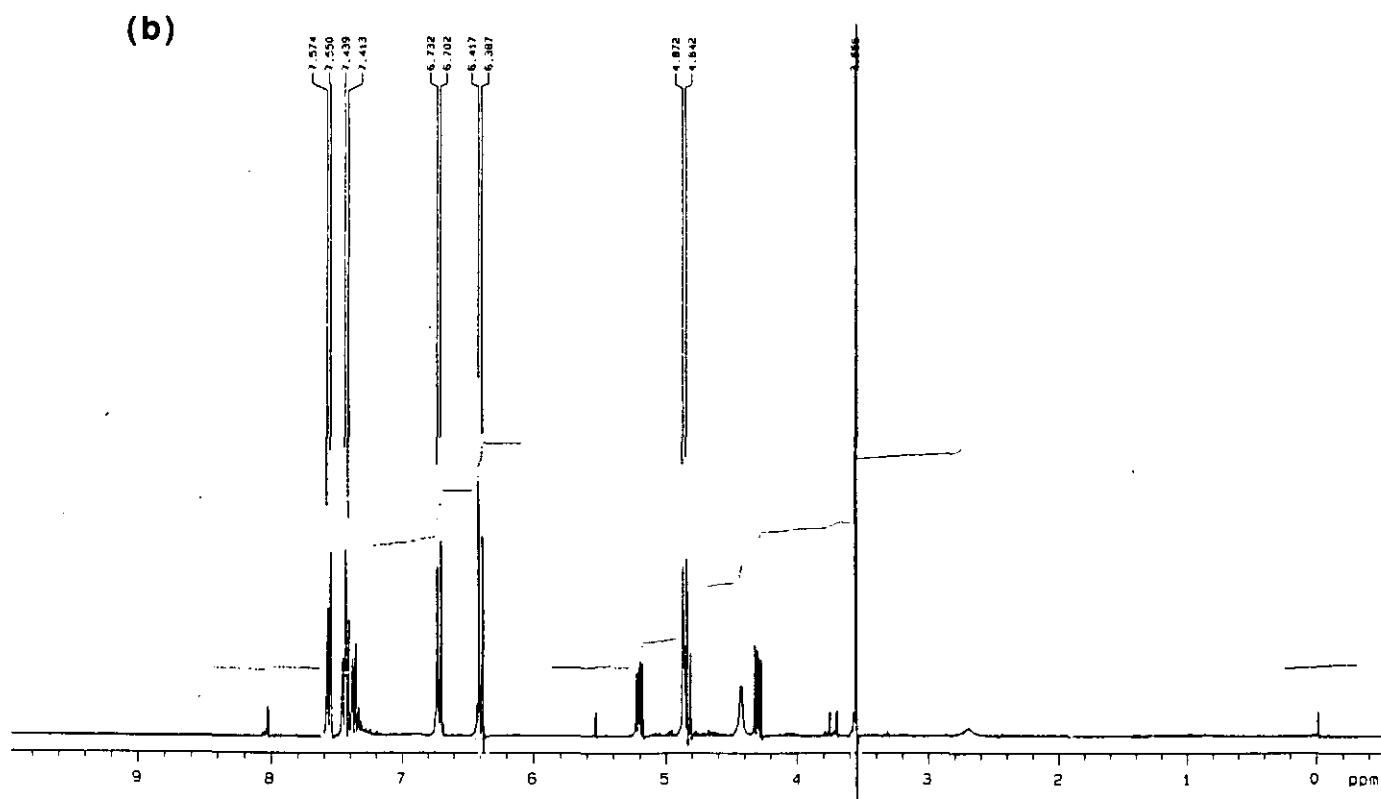
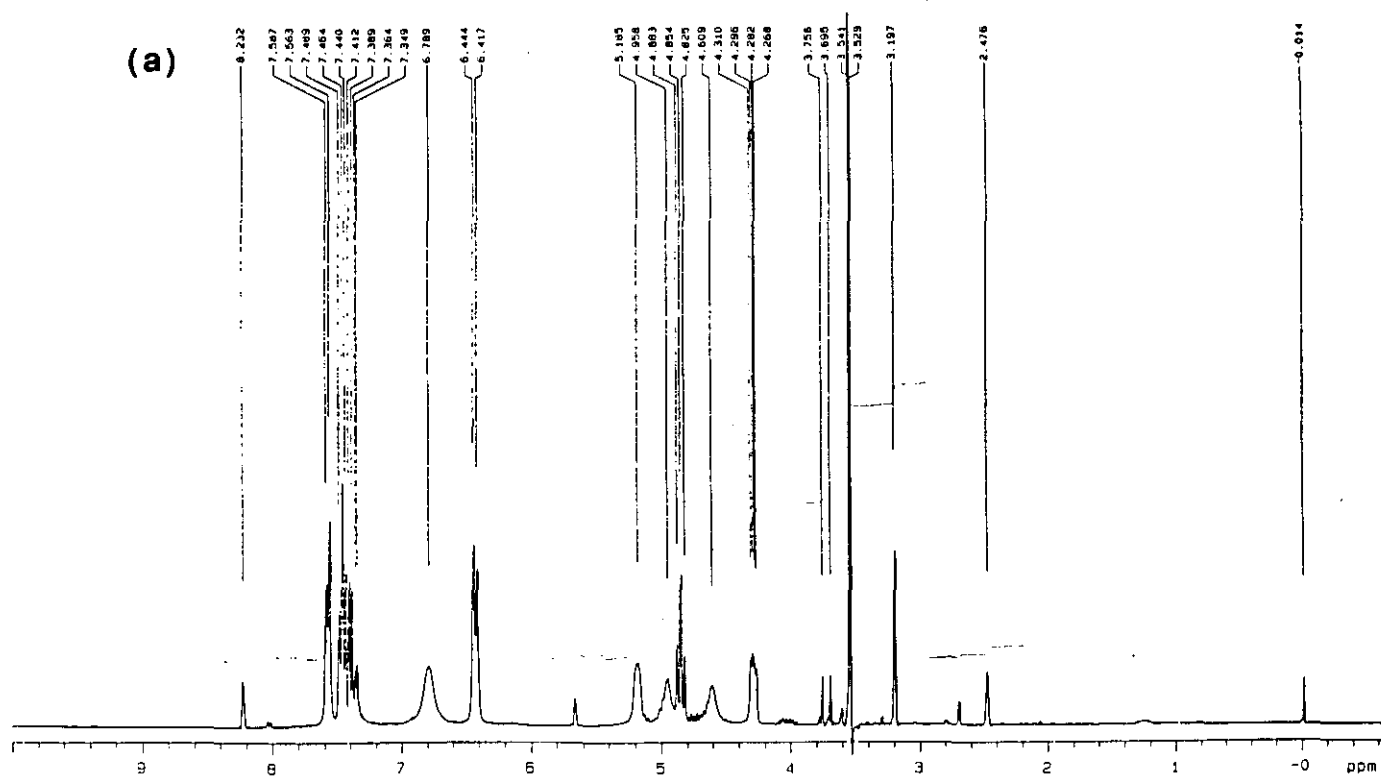
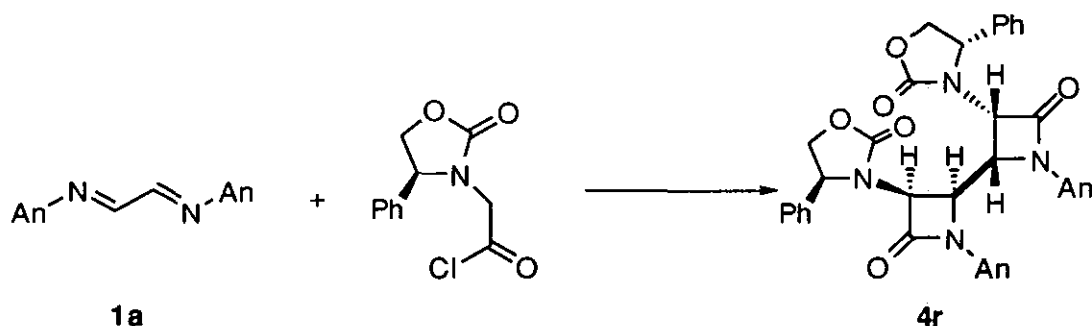
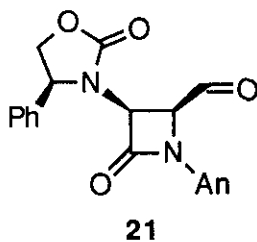


Figura 6. Espectros de ^1H RMN del compuesto 4r.

(a) temp = 25°C . (b) temp = 150°C


Esquema 37

La estereoquímica absoluta de **4r** es la representada en el Esquema 37. En nuestro grupo se había elucidado previamente la estructura del compuesto **21** (Figura 7), por difracción de rayos X.⁹⁹ Asumiendo que la segunda cicloadición siga la misma estereoselectividad que en el resto de las *bis*- β -lactamas, es decir, que conduzca a una estructura *sin* nitrógeno con la estereoquímica relativa de los cuatro centros quirales β -lactámicos $3S^*,4R^*,3'R^*,4'S^*$, el compuesto **4r** sería el representado en el Esquema 37, con una estereoquímica $3S,4R,3'R,4'S$. Este resultado sería además coherente con los modelos comentados, que predicen una estereoquímica $3R,4S$ en el anillo de β -lactama formado, cuando el centro quiral director, situado en la imina posee una configuración *R*. Dicho centro en este caso es el C4 del anillo primeramente formado pues los demás estereocentros del auxiliar quiral no deben influir en el resultado estereoquímico.


Figura 7

En la segunda aproximación (Esquema 38), la inducción de quiralidad se hizo empleando iminas quirales, en concreto, la diimina derivada de la (*S*)- α -feniletilamina **1c**. Como ya se ha comentado, la inducción que se logra desde una imina quiral derivada de una amina quiral no suele ser buena dada la distancia entre el centro quiral director y el centro reactivo. En nuestro caso, la reacción con los cloruros de acetoxi- y benciloxiacetilo, condujo a mezclas prácticamente equimoleculares de diastereómeros *cis-cis* (Esquema 38). Sin embargo, la separación los dos diastereómeros (enantiómeros en el sistema de β -lactama), por cromatografía en columna, ha permitido acceder en cantidades de multigramo a ambos diastereómeros *cis-cis* de forma sencilla y barata lo que en la práctica puede ser muy interesante. Para determinar la estereoquímica absoluta de los compuestos **4q** se realizó un análisis de rayos X de uno de los diastereómeros (Figura 8) obteniéndose una estereoquímica 3R,4S,3'S,4'R en los anillos.

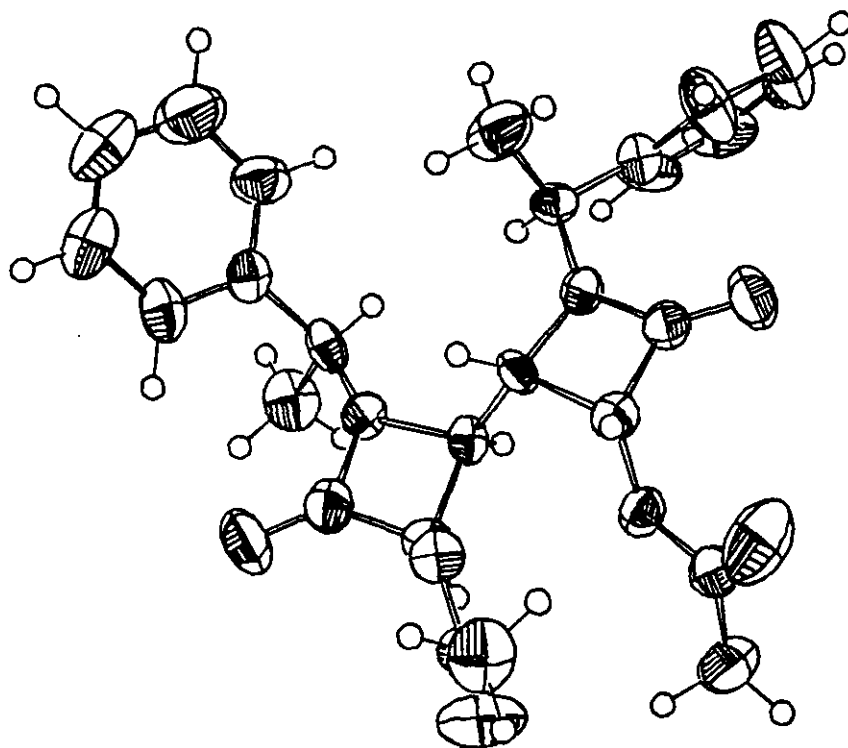
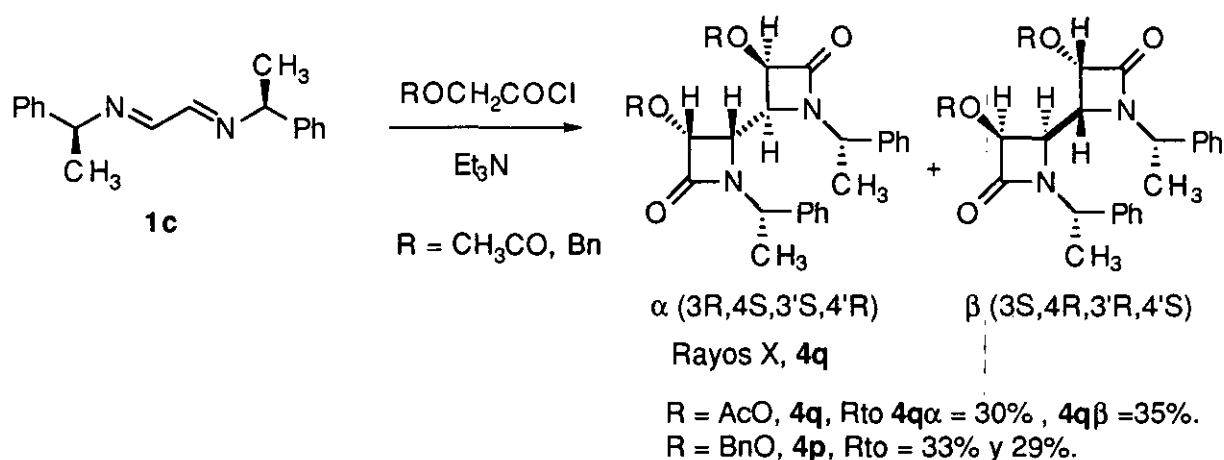


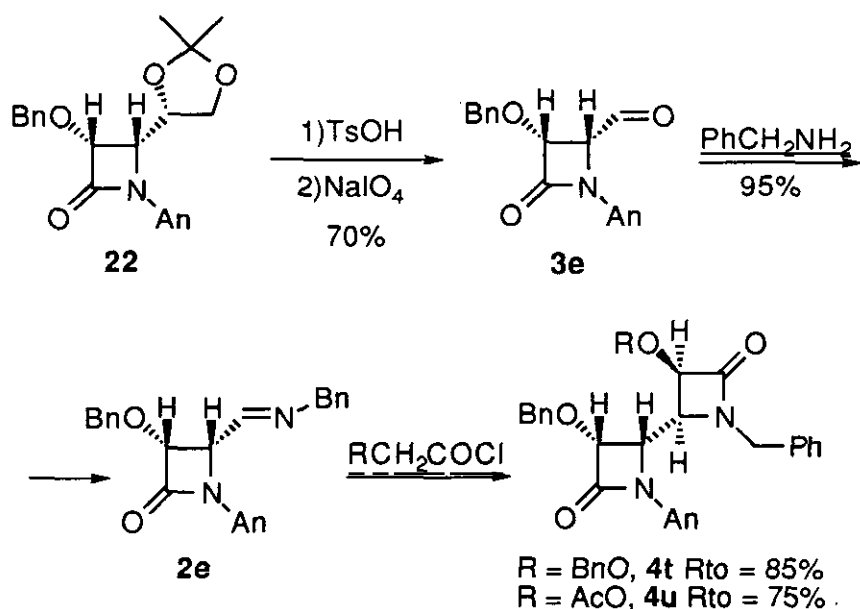
Figura 8. Diagrama ORTEP del compuesto **4q α** .



Esquema 38

La última aproximación asimétrica al sistema C4,C4'-bis- β -lactama estudiada, tiene la ventaja de permitir la preparación de compuestos homoquirales diferenciados a voluntad en las cuatro posiciones posibles de los anillos. Para ello realizamos la síntesis secuencial de las bis- β -lactamas, **4t-u**, por pasos a partir de la formil- β -lactama homoquiral **3e** (Esquema 39). Empleando iminas homoquirales derivadas de *D*-gliceraldehído protegido pueden obtenerse las β -lactamas **22** como únicos diastereómeros y con estereoquímica 3R,4S.⁹⁰ A partir de ella se obtiene en dos etapas la formil- β -lactama **3e**. Por condensación con distintas aminas se obtienen sin racemización las imino- β -lactamas **2e**. La cicloadición con un nuevo cloruro de ácido permite ya acceder a los productos **4t-u** como un único enantiómero (ee > 95%). Los rendimientos globales son aceptables (50-60%, desde **22**). La estereoselectividad de la segunda cicloadición vuelve a ser total, llegando a los diastereómeros *sin*-nitrógeno que, análogamente al compuesto **4r**, deben tener una estereoquímica 3R,4S,3'S,4'R. En todos los casos señalados para la síntesis de compuestos quirales, se obtienen siempre estereoquímicas *cis,cis* en los anillos de β -lactama.

⁹⁰ Wagle, D. R.; Garai, C.; Chiang, J.; Monteleone, M. G.; Kurys, B. E.; Strohmeyer, T. W.; Hedge, V. R.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4228.



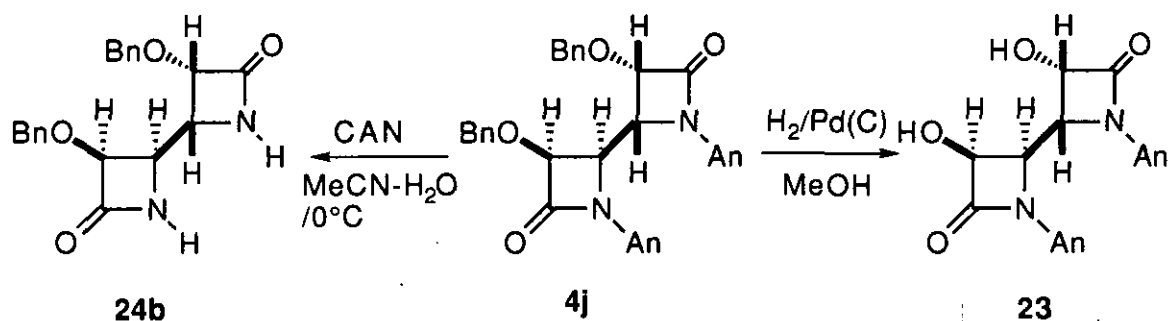
Esquema 39

Con estas aproximaciones se demuestra la posibilidad de acceder a los sistemas de $C4,C4'$ -*bis*- β -lactama homoquirales, pudiendo inducir la quiralidad desde cualquiera de las posiciones del anillo. La tercera aproximación, permite diferenciar además de las posiciones 3 y 3', los sustituyentes en los dos nitrógenos lactámicos. Esto permite a su vez diferenciar la reactividad de los dos anillos y posibilita la realización de transformaciones diferentes en cada uno de ellos. Actualmente estamos desarrollando nuevas rutas de acceso a diversos productos de interés aprovechando esta metodología.

4. Reactividad de $C4,C4'$ -*bis*- β -lactamas

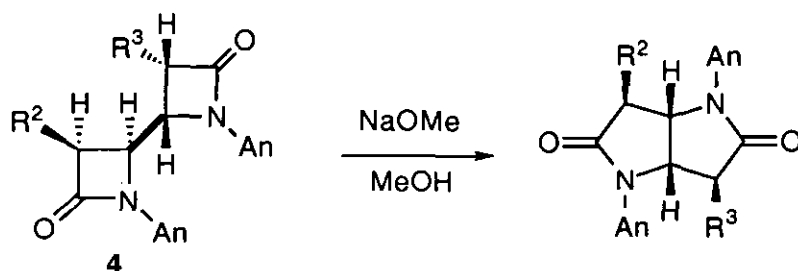
La síntesis sencilla de $C4,C4'$ -*bis*- β -lactamas, nos ha permitido estudiar su reactividad, especialmente las posibilidades de manipulación selectiva de los grupos unidos a las diferentes posiciones del sistema, por dos motivos fundamentales: en primer lugar, mostrar que la naturaleza bicíclica de los compuestos **4** no impide realizar en ellos las manipulaciones habituales de grupos

protectores que se realizan en β -lactamas monocíclicas, y en segundo lugar, utilizar estas reacciones en la síntesis estereo- y enantioselectiva de azúcares modificados (*vide infra*). En primer lugar se exploró la desprotección selectiva de los grupos benciloxi por hidrogenación con Pd (C) (10%) lo que permitió obtener la *bis*(hidroxi- β -lactama), **23** con rendimiento prácticamente cuantitativo (92%). Por otra parte la ruptura oxidativa (CAN), del grupo *p*-anisilo unido al nitrógeno permitió obtener *bis*- β -lactamas N,N' no protegidas **24** con buenos rendimientos, (56-70%) (Esquema 40). Ambas reacciones transcurren con total retención de la estereoquímica de los productos de partida. Se demuestra así que, independientemente de su naturaleza bicíclica, los compuestos **4**, son susceptibles de las mismas manipulaciones estandar de grupos protectores que las monolactamas.



Esquema 40

La reacción más interesante, a nuestro juicio, de las estudiadas en los sistemas de *bis*- β -lactama **4**, es la que se da con metóxido sódico en metanol anhidro. En estas condiciones se produce una transformación limpia y prácticamente cuantitativa a nuevos sistemas de *bis*- γ -lactama **5**, derivados de 2,6-diazabicyclo[3.3.0]octano-3,7-diona o 2,5-dioxopirrol[3,2-b]pirrol (Esquema 41). La transformación de los compuestos **4** en los compuestos **5** ocurre con retención total de la configuración en todos los casos estudiados.



- 5a** $R^2 = R^3 = \text{PhO}$ (80 %)

5b $R^2 = R^3 = \text{PhCH}_2\text{O}$ (87 %)

5c $R^2 = \text{PhO}$, $R^3 = \text{Me}$ (70 %)

5d $R^2 = \text{PhO}$, $R^3 = \text{Cl}$ (77 %)

Esquema 41

La estructura de bis- γ -lactama fusionada se determinó en estos sistemas por sus datos de espectroscopía de RMN (^1H y ^{13}C), e IR. La absorción amídica en IR aparece entre 1690 y 1710 cm^{-1} , claramente desplazada a menores longitudes de onda respecto de las β -lactamas precursoras. Los espectros de resonancia de los compuestos **5a** y **5b**, simétricamente sustituidos, son simples observándose sólo dos señales correspondientes a protones alifáticos (una debida a H4 y H8, y la otra a los protones unidos a los carbonos cabeza de puente). Esto refuerza la idea de que la transformación de las *bis*- β -lactamas en las *bis*- γ -lactamas debe producirse con total retención de la configuración. Si se produjera epimerización en el proceso, aunque solo fuese parcial, se rompería la simetría diferenciándose los dos anillos y complicándose el espectro de resonancia, hecho este que no se produce. Las señales observadas en el espectro de ^{13}C RMN, corresponden asimismo a la mitad de los seis carbonos del sistema bicíclico. Es razonable concluir, por tanto, que la estereoquímica del producto de partida se ha transferido inalterada al nuevo sistema bicíclico. Para confirmar esta hipótesis, se realizó, además, el análisis de difracción de rayos X del compuesto **5a**, demostrando así inequívocamente, que la apertura inducida por base de los anillos de β -lactama y la ciclación subsiguiente al sistema de *bis*- γ -lactama ocurre con retención de la estereoquímica. La Figura 9 muestra un diagrama ORTEP de la estructura del compuesto **5a**.

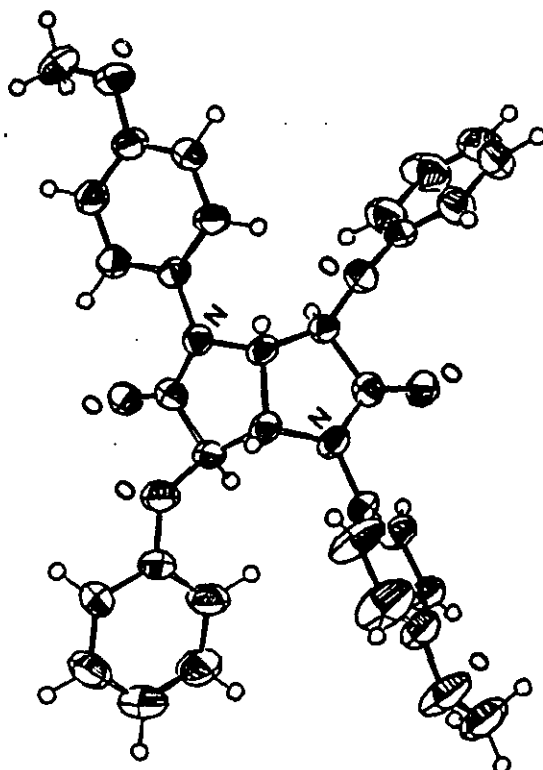
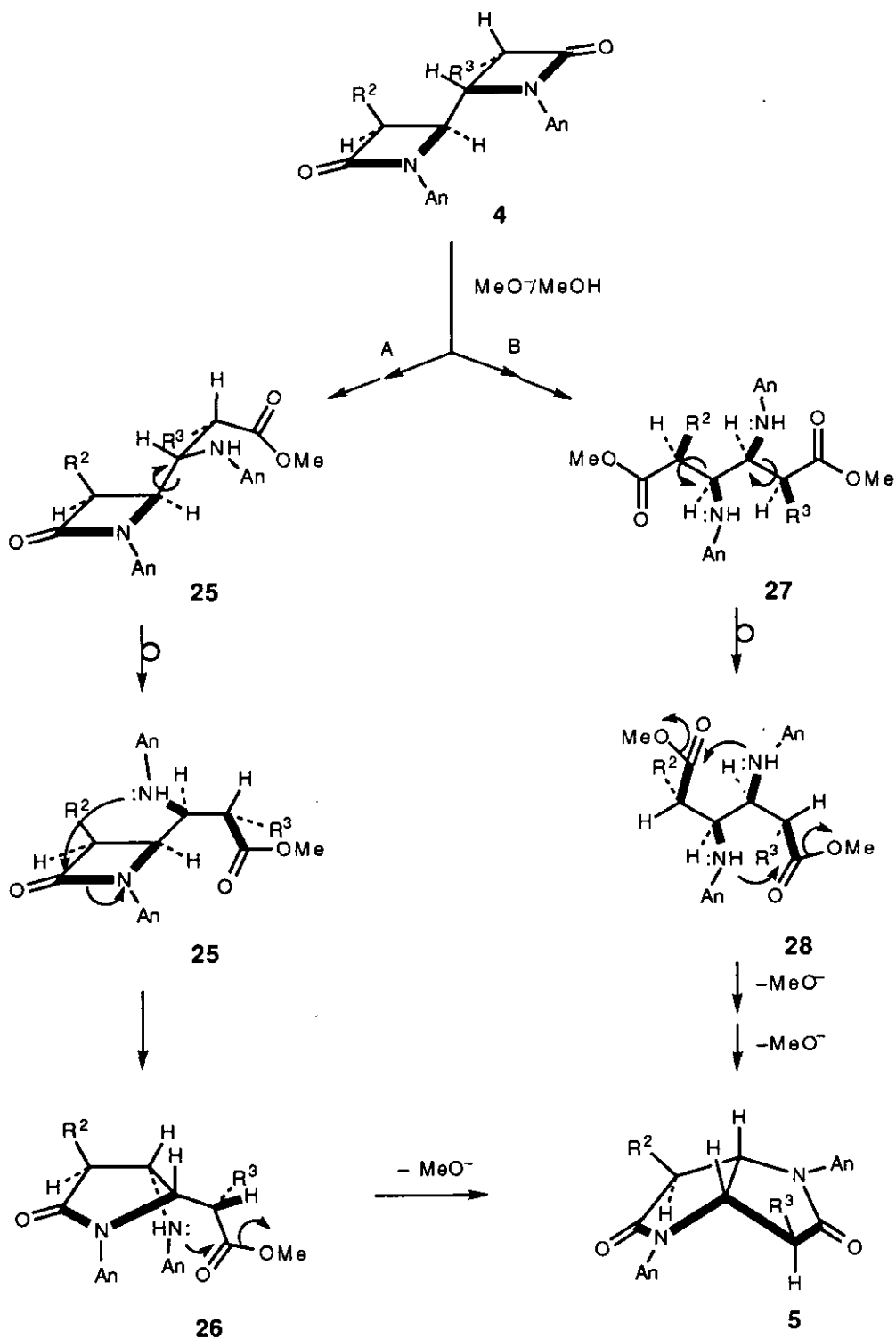


Figura 9. Diagrama ORTEP del compuesto 5a

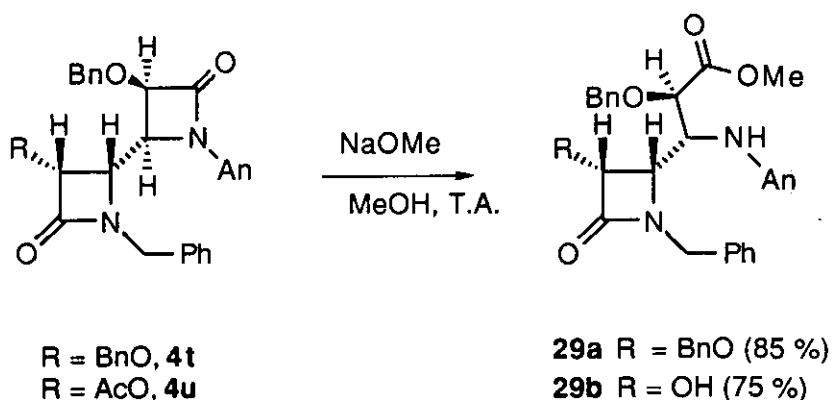
El reordenamiento *bis*- β -lactamas **4** \rightarrow *bis*- γ -lactama **5** podría ocurrir, en principio por dos posibles caminos de reacción (Esquema 42). El camino A supondría la apertura inicial de uno de los anillos β -lactámicos por acción del nucleófilo para formar el intermedio monocíclico **25**. Sobre este intermedio se produce una expansión de ciclo por ataque nucleófilo sobre el carbonilo β -lactámico para formar la γ -lactama **26**. Este nuevo intermedio evolucionaría a la *bis*- γ -lactama final via aminólisis intramolecular. Alternativamente, podría ocurrir una doble apertura del anillo por acción del nucleófilo para dar el diéster acíclico, **27**. La doble aminólisis intramolecular en **27** conduciría al compuesto **5**, a través de la conformación reactiva **28**. En ambos casos, la estereoquímica final queda fijada por los centros quirales en C4 y C4', del producto de partida. Por tanto, el reordenamiento de los compuestos **4** en los compuestos **5** es un proceso estereoespecífico. Si se produjera cualquier epimerización en el proceso de expansión de anillo, el resultado estereoquímico no sería el obtenido. Se puede

descartar, por tanto, toda epimerización parcial o total, tanto en el producto de partida **4** como en el producto final **5**.



Esquema 42

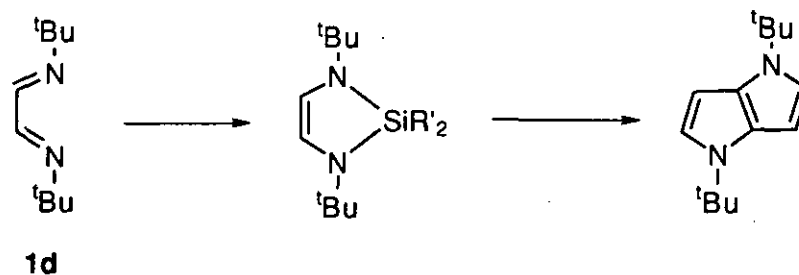
La presencia del grupo *p*-anisilo unido al nitrógeno lactámico parece favorecer la apertura inicial del anillo. Así, las *bis*- β -lactamas homocirales **4p** y **4q**, sometidas a las mismas condiciones de reacción, permanecieron inalteradas incluso después de largos tiempos de reacción. Esto, además, confirma la ausencia de epimerizaciones del producto de partida en este proceso. Los compuestos **4t-u**, que poseen un grupo *p*-anisilo y uno bencilo en los nitrógenos β -lactámicos, sufren en estas condiciones, la apertura del anillo que porta el resto anisilo, obteniéndose un compuesto similar al intermedio **25** que hemos formulado en el curso de reacción. Estos productos monolactámicos funcionalizados **29**, son intermedios sintéticos muy interesantes que estamos investigando en la actualidad para la síntesis de diversos compuestos biológicamente activos (Esquema 43). En el caso de la apertura del compuesto **4u**, se produce simultáneamente la pérdida del grupo acetilo en 3'.



Esquema 43

El proceso diimina **1** \rightarrow *bis*- β -lactama **4** \rightarrow *bis*- γ -lactama **5** supone, formalmente, la elongación del glioxal en cuatro carbonos, con formación de cuatro estereocentros de manera sencilla y totalmente estereoselectiva. Los compuestos **5** se obtienen, en general, con rendimientos buenos o excelentes y esta metodología sintética permite situar variados restos en las diferentes posiciones del sistema bicíclico. El único proceso relacionado con la obtención de un sistema fusionado de pirrolo[3,2-b]pirrol a partir de diiminas de glioxal es el descrito por

tom Dieck, que obtuvo un sistema relacionado con **5** por calefacción del derivado silanizado cíclico de la diimina **1d** (Esquema 44).⁹¹



Esquema 44

Los compuestos **5** son análogos de ácidos aminoglicéricos con una estructura de ácido idárico. Los aminoazúcares tanto naturales como sintéticos son inhibidores de enzimas asociadas con el metabolismo de carbohidratos.⁹² Compuestos con esqueleto de *bis*- γ -butirolactona, análogos oxigenados de los compuestos **5**, son inhibidores competitivos de la proteína quinasa C (PK-C).⁹³ Además, se han empleado 2-oxo-6-aza análogos de los compuestos **5**,⁹⁴ para la síntesis de la lactona de Geissman-Waiss, que juega un papel clave en la síntesis de alcaloides de indolicina.⁹⁵

Dado que existen productos con estructuras relacionadas con **5** pero sin la funcionalidad de amida, que son interesantes intermedios sintéticos o tienen otras actividades biológicas, exploramos algunas reacciones sobre el grupo carbonílico y la posibilidad de desprotección secuencial de los grupos unidos al nitrógeno y al oxígeno en el sistema bicíclico (Esquema 45). La oxidación con CAN del compuesto **5b** formó la de *bis*- γ -lactama **30** sin sustituyentes en el nitrógeno. Este producto se obtuvo también desde **24b**, por tratamiento con TMDSCI / metanol⁹⁶

⁹¹ tom Dieck, H.; Verfürth, U.; Dibilitz, K.; Ehlers, J.; Fendesak, G. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 129.

⁹² Liu, K. K.-C.; Kajimoto, T.; Chen, L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C-H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6280, y referencias allí citadas.

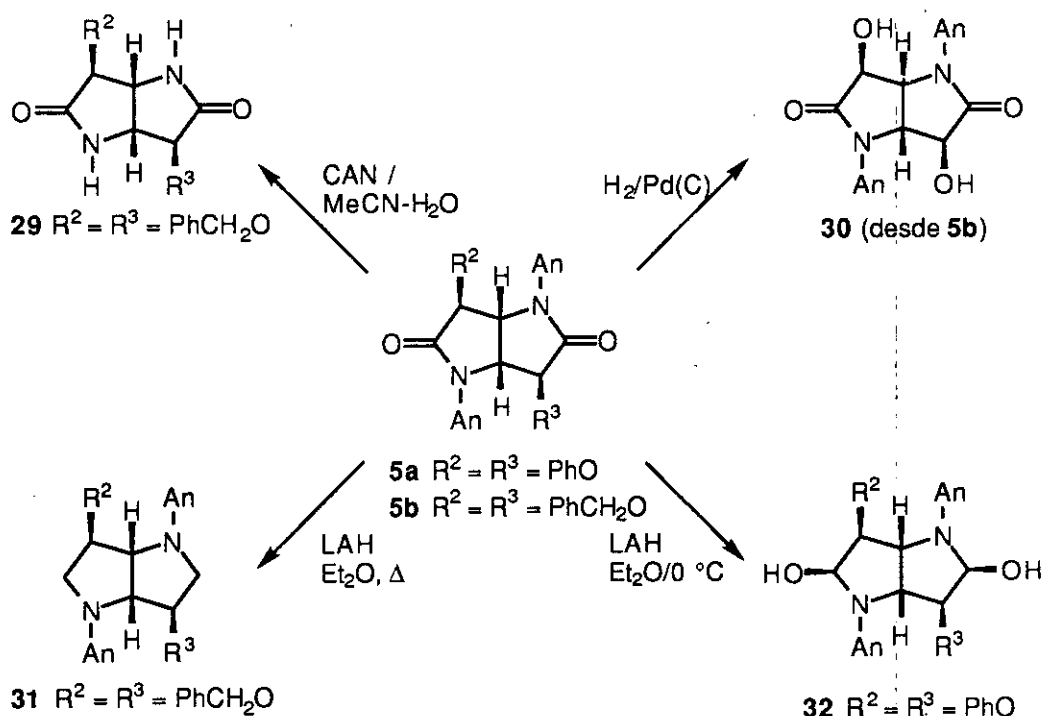
⁹³ (a) Lee, J.; Marquez, V. E.; Lewin N. E.; Blumberg, P.M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4313. (b) Lee, J.; Marquez, V. E.; Bahador, A.; Kazaniets, M. G.; Blumberg, P.M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4317.

⁹⁴ Nagao, Y.; Dai, W.-M.; Ochiai, M.; Shiro, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5211.

⁹⁵ Vease, por ejemplo: Robins, D.J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 235; **1985**, *2*, 213, 391; **1986**, *3*, 297.

⁹⁶ Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C.; Odriozola, J. M.; Ontoria, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4827

con rendimiento prácticamente cuantitativo. Esta última reacción demuestra que la expansión *bis*- β -lactama \rightarrow *bis*- γ -lactama puede hacerse en condiciones neutras. Por otra parte, la hidrogenación catalítica de **5b** (Pd sobre carbono), permitió obtener el diol **31**. Además, la reducción con hidruro de litio y aluminio en éter a reflujo, proporcionó el 4,8-*bis*(benciloxi)-2,6-diazabicyclo[3.3.0]octano, **31**. Cuando el producto **5b**, se hizo reaccionar en las mismas condiciones pero a 0 °C, se obtuvo el diol **32**, como un único epímero. La estereoquímica mostrada en el Esquema 45 para el compuesto **32** procede del ataque del hidruro por la cara menos impedida del sistema bicíclico, es decir por el lado contrario a los grupos fenoxi. Los compuestos **31** y **32** son aza análogos del isosorbide,⁹⁷ un potente diurético, y de algunos derivados de furo[3,2-b]pirrol con actividad broncodilatadora.⁹⁸ Estas transformaciones muestran el potencial de los compuestos **5** como intermedios en síntesis de azaanálogos de compuestos con actividad biológica reconocida.



Esquema 45

⁹⁷ The Merk Index. 9th edn.; Windholz, M. Ed.; Merck, Rahway, N. J., 1976.

⁹⁸ Beecham Group Ltd., Jpn. Kokai Tokkyo Koho 80 55,190; *Chem. Abstr.* 1980, 93, 853 (Abstr. 239387*vi*).

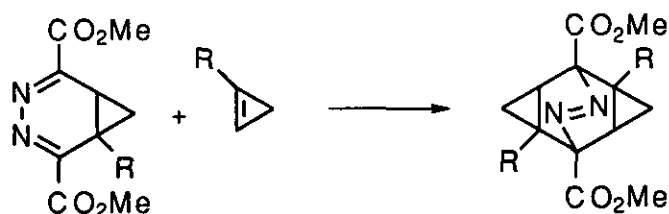
CAPITULO III.

**2,3-DIAZA-1,3-DIENOS COMO SUSTRATOS
EN LA REACCION DE STAÜDINGER**

CAPITULO III. 2,3-DIAZA-1,3-DIENOS COMO SUSTRATOS EN LA REACCION DE STAÜDINGER

1. Antecedentes bibliográficos

El segundo grupo de diazadienos como sustratos en la reacción de Staüdinger estudiado en este trabajo son los 2,4-diaza-1,3-dienos (azinas). De nuevo, estos compuestos se preparan fácilmente en cantidades de multigramo por condensación del correspondiente aldehído o cetona con hidrazina.⁹⁹ El empleo de azinas como productos de partida en síntesis orgánica está bien documentado,¹⁰⁰ habiéndose utilizado ampliamente como sustratos de partida para la síntesis de hidrazonas sustituidas,¹⁰¹ así como de diversos compuestos heterocíclicos.¹⁰² Sin embargo su participación como componentes en reacciones de cicloadición es limitado. Los escasos ejemplos en los que se emplean azinas como componentes 4π en reacciones Diels-Alder se limitan a azinas cíclicas confinadas a una conformación *s-cisoides* (Esquema 46).¹⁰³



Esquema 46

El resultado habitual de estas reacciones de cicloadición son productos de adición a uno de los enlaces imínicos, o bien productos de tipo criss-cross. Estos últimos son el resultado de una cicloadición [3+2] característica de las azinas.¹⁰⁴ Un ejemplo típico de esta cicloadición es la reacción de la azina de benzaldehído

⁹⁹ Henoeh, E.; Hampton, G.; Hauser, C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 676.

¹⁰⁰ Para una revisión general sobre síntesis, química y utilidad sintética de azinas véase: Tennant, G. en *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D., Ollis, W. D., eds., Pergamon Press, **1979**, vol 2, pp 455-465.

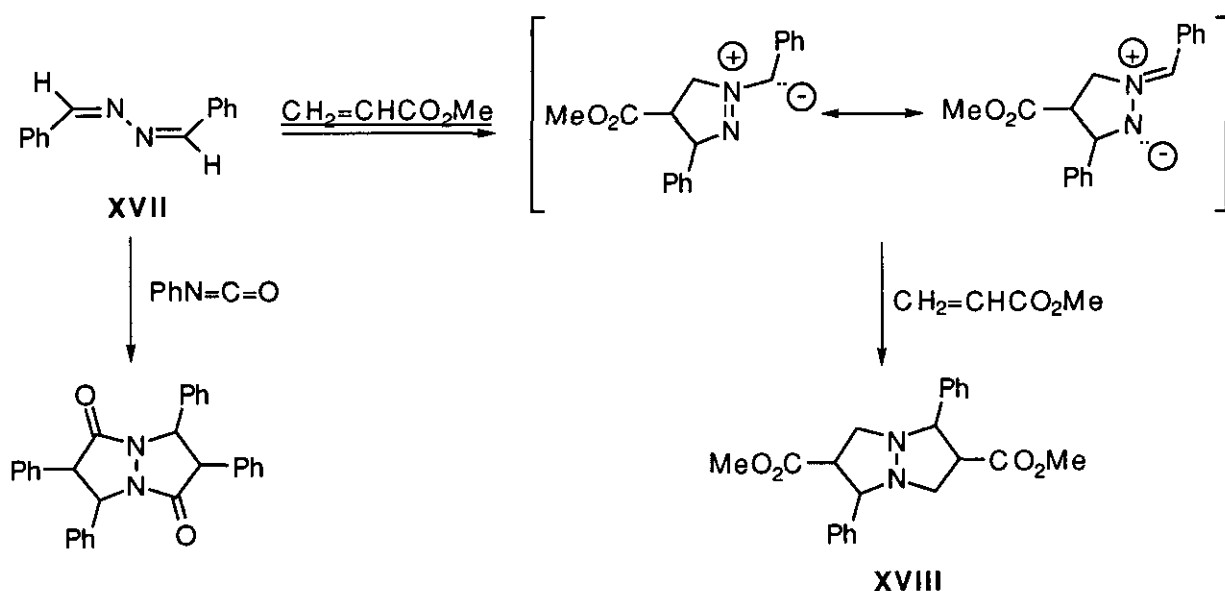
¹⁰¹ Bartuenga, J.; Muñiz, L.; Iglesias, M. J.; Gotor, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 611.

¹⁰² Véase, por ejemplo: Schweizer, E. E.; Cao, Z.; Hayes, J. E.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1687 y referencias allí citadas.

¹⁰³ Dittmar, W.; Heinrichs, G.; Steigel, A.; Troll, T.; Saver, J. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1623.

¹⁰⁴ Wagner, T. *Synthesis*, **1976**, 349.

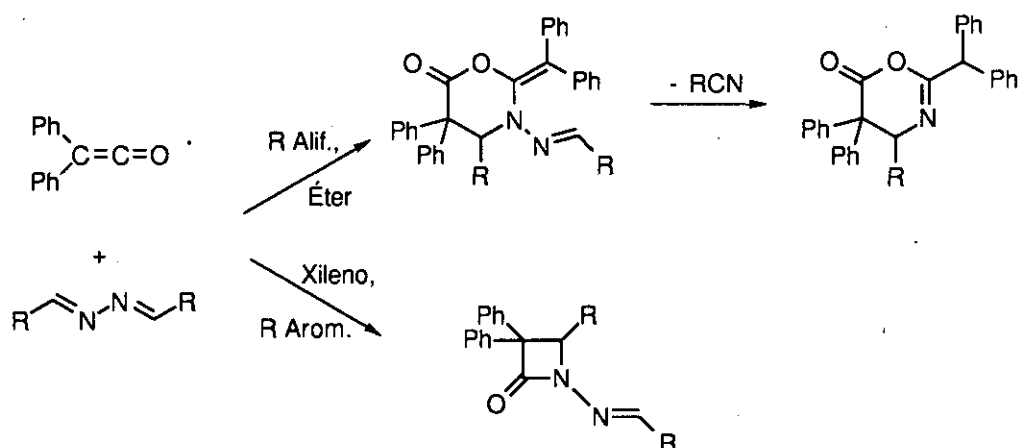
XVII con acrilato de metilo para dar el compuesto bicíclico **XVIII**. También se produce esta reacción con dobles enlaces carbono-nitrógeno como sucede con la misma azina de benzaldehído y el fenilisocianato. Formalmente, estas cicloadiciones "criss-cross" son en realidad el resultado de dos cicloadiciones [3+2] sucesivas (Esquema 47). Recientemente, se ha descrito una reacción de este tipo con compuestos organometálicos, en concreto con complejos metal-carbino.¹⁰⁵



Por lo que se refiere a las cicloadiciones [2+2] de las azinas, son procesos poco estudiados en general, que se consideran más bien como excepciones. La participación de azinas en síntesis de β -lactamas se reduce a dos antecedentes aislados. El primero de ellos describe la reacción de la difenilcetena con diferentes azinas derivadas de aldehídos aromáticos y alifáticos (Esquema 48).¹⁰⁶ La naturaleza de los productos de reacción depende del tipo de azina de partida. Así, las azinas alifáticas no forman *N*-imino- β -lactamas, sino 4,5-dihidro-1,3-oxazin-6-onas (aductos cetena-azina 2:1), mientras que las azinas derivadas de aldehídos aromáticos originan las correspondientes *N*-imino- β -lactamas.

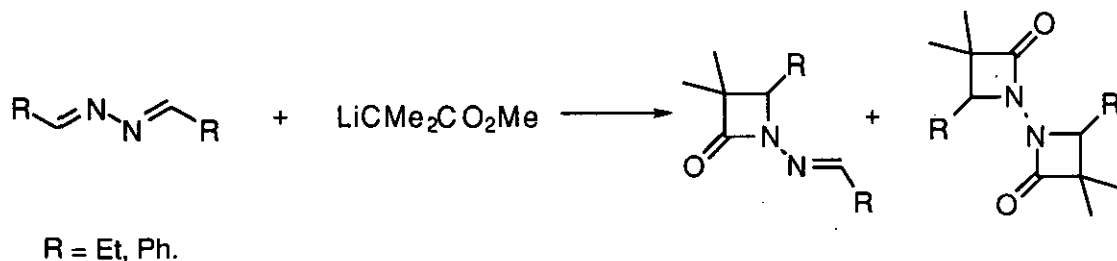
¹⁰⁵ Kelley, C.; Mercado, L. A.; Terry, M. R.; Lugan, L.; Geoffroy, G. L.; Xu, Z.; Rheingold, A. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1053.

¹⁰⁶ Satsumabayushi, S.; Motoki, S.; Nagao, H. *J. Org. Chem.* **1976**, *23*, 677.


Esquema 48

Sin embargo, como se discutirá más adelante, estas reacciones son difícilmente reproducibles en las condiciones descritas por estos autores, formándose, en ocasiones, productos diferentes de las β -lactamas esperadas, que en ciertas condiciones de reacción llegan incluso a ser mayoritarios. Además, dado que se utilizan cetenas no proquirales, no se aporta ningún dato sobre la estereoquímica de la reacción.

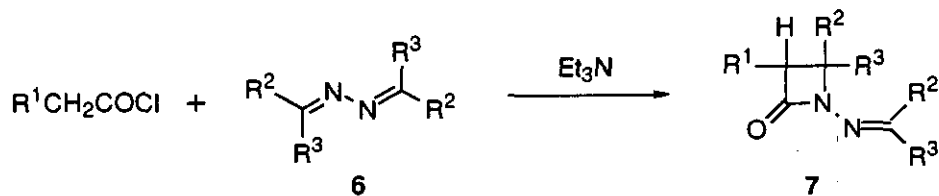
El segundo antecedente describe la síntesis de *N*-imino- β -lactamas por reacción de las azinas derivadas de propanal y benzaldehído con litio isobutirato de metilo.¹⁰⁷ Esta reacción conduce, dependiendo del tiempo de reacción y de la proporción de reactivos, a cantidades variables de mono- y *bis*- β -lactama (Esquema 49).


Esquema 49

¹⁰⁷ Komatsu, M.; Yakamoto, S.; Ohshiro, Y.; Agarra, T. *Heterocycles* 1985, 23, 677.

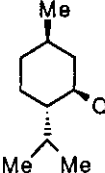
cloruros de ácido precursores de cetenas menos activadas. Así, los cloruros de alquil-, aril-, cloro-, y maleimidil-acetilo no reaccionaron con azinas, a pesar de las diferentes condiciones de reacción empleadas, incluyendo modificaciones en el orden de adición de los reactivos, en el disolvente y en la temperatura. Sólo el cloruro de ftalimidil-acetilo reaccionó con la azina **6h**, para dar una mezcla de *cis* y *trans*-*N*-imino- β -lactamas **7q**, con buenos rendimientos (Tabla 3). En la Tabla se puede observar cómo en algunos casos se obtuvieron mezclas *cis-trans* de β -lactamas. Hay que señalar que, si bien el tiempo de reacción no afectó al resultado estereoquímico, sí lo hicieron, como veremos más adelante, factores como la velocidad de adición del cloruro de ácido y la temperatura. La variación en el resto de la azina no planteó problemas de reactividad pudiendo obtenerse las correspondientes 3-alcoxi- β -lactamas con todas las azinas ensayadas. Los resultados obtenidos en estas reacciones se resumen en la Tabla 3. La disminución de la reactividad respecto de las diiminas de glicoxal podría deberse a la interacción entre los pares de electrones sin compartir de los átomos de nitrógeno contiguos, que debe hacerlos menos básicos, y de ahí la necesidad de utilizar cetenas más activadas para formar β -lactamas.

La obtención de los productos **7** en forma pura se consiguió por cristalización de los crudos de reacción de mezclas EtOAc / hexano o, en los casos en que se obtuvieron mezclas de isómeros *cis-trans* o aceites, por cromatografía flash sobre gel de sílice. En el caso del compuesto **7s** con un resto mentiloxi quiral en posición 3 se obtuvo una mezcla de ambos diastereómeros *cis* en proporción 3.8 : 1, inseparables en todas las condiciones ensayadas. El diastereómero mayoritario pudo aislarse puro por recristalizaciones sucesivas de la mezcla en etanol.



Esquema 51

Tabla 3. Síntesis de *N*-imino- β -lactamas 7

Azina	Prod.	R ¹	R ²	R ³	cis-trans ^a	Rto (%) ^b	
						cis	trans
6 a	7 a	MeO	An	H	89:11 ^c	48	17
6 a	7 b	PhO	An	H	66:44 ^c	60	20
6 a	7 c	BnO	An	H	86:14 ^c	70	8
6 a	7 d	<i>t</i> -BuO	An	H	100:0	74	
6 e	7 e	BnO	Ph	H	100:0	98	
6 g	7 f	BnO	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	100:0	87	
6 f	7 g	BnO	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	H	100:0	90	
6 h	7 h	BnO	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	100:0	60	
6 b	7 i	BnO	2-Furil	H	100:0	94	
6 c	7 j	BnO	Zi	H	100:0	51 ^d	
6 d	7 k	BnO	MeZi	H	100:0	48 ^d	
6 d	7 l	PhO	MeZi	H	100:0	75	
6 j	7 m	BnO	<i>i</i> -Pr	H	1:2 ^c	15	37
6 k	7 n	BnO	<i>t</i> -Bu	H	100:0	74	
6 a	7 o	MeCO	An	H	0:100		60
6 f	7 p	MeCO	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	H	100:0		
6 l	7 q	BnO	Ph	Me	100:0 ^e	75	
6 d	7 r	Ft	MeZi	H	65:35	38	34
6 a	7 s		An	H	100:0 ^f	90 ^l	

^aDeterminado por integración de las señales correspondientes a H3-H4 en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^b En producto puro con datos analíticos y espectroscópicos correctos. ^c La relación *cis-trans* es variable. Las relaciones que se indican corresponden a las condiciones detalladas en la parte experimental. ^d Obtenido junto con la correspondiente *bis*- β -lactama. ^e Debido a la complejidad del espectro no es posible descartar que se obtengan trazas del isómero *trans*. ^f Mezcla de dos diastereómeros *cis*.

A la vista de los resultados anteriores puede decirse que la reacción de Staüdinger de azinas es general en cuanto al sustrato azínico pero no así en cuanto al cloruro de ácido a utilizar, que debe ser precursor de una cetena activada (alcoxicetas generalmente).

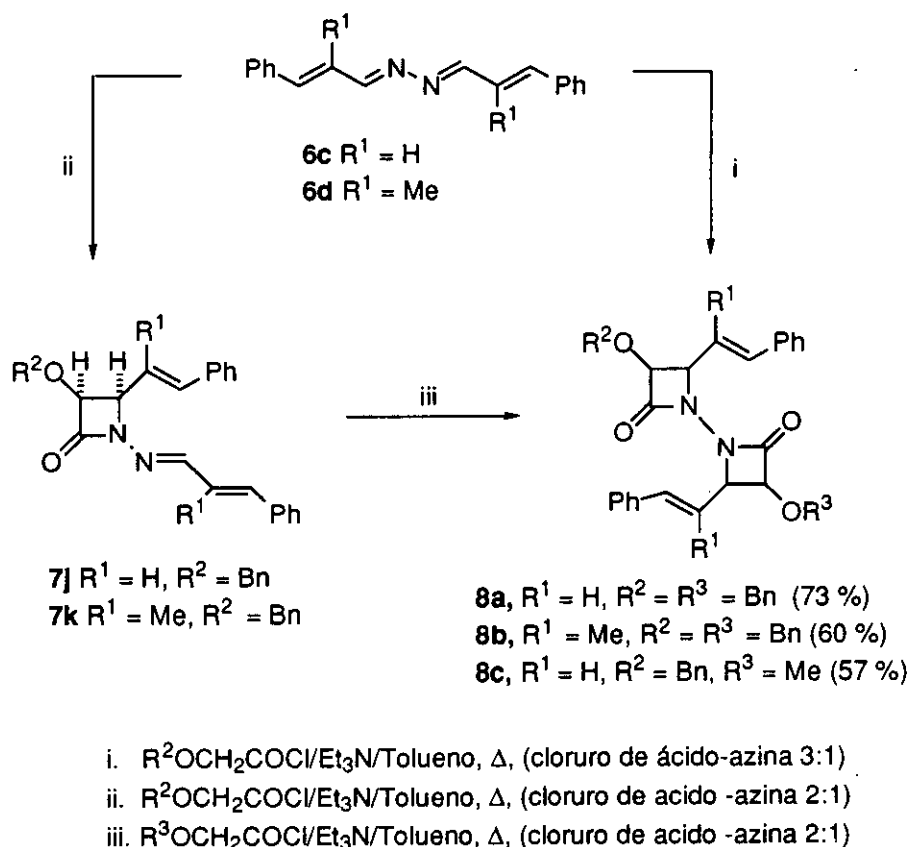
La caracterización de los diferentes compuestos se llevó a cabo por sus datos analíticos y espectroscópicos. En el caso de la β -lactama **7q** la asignación estereoquímica se hizo por medida del efecto n.O.e entre el metilo en C4 y el protón en C3. En los espectros de IR se observa la banda de tensión carbonílica entre 1740-1770 cm^{-1} , en el rango típico de las β -lactamas. La posición de las señales de los protones lactámicos se encuentra en el intervalo comprendido entre 4.0-6.0 ppm. En cuanto a los espectros de ^{13}C -RMN, la posición de las señales correspondientes a los carbonilos β -lactámicos se da entre 160.0 y 165.0 ppm, valores habituales para las β -lactamas. Los carbonos imínicos se sitúan en torno a las 145.0 ppm. Otros datos particulares para cada compuesto se detallan en la Parte Experimental. A modo de ejemplo, en la Figura 9 se muestran los espectros ^{13}C y ^1H RMN del compuesto **7s**.

La proporción de isómeros que se indica en la Tabla se obtuvo por medida cuidadosa de las integrales de señales bien resueltas en los correspondientes espectros de ^1H RMN de los crudos de reacción.

Obtención de bis- β -lactamas

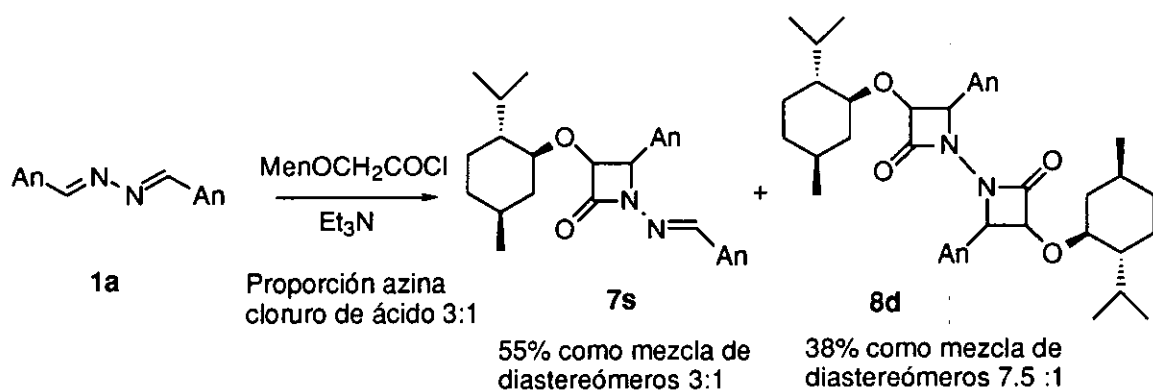
El segundo enlace imínico resultó ser inerte frente a una nueva cicloadición excepto en el caso de las azinas **6g** y **6h**. En estos casos, con las azinas de cinamaldehído y α -metilcinamaldehído, se obtuvieron, en las condiciones experimentales usuales, es decir, a reflujo de tolueno y con una proporción de cloruro de ácido/azina de 2 : 1, cantidades apreciables de las correspondientes bis- β -lactamas **8**. Cuando se añadió un exceso de cloruro de ácido (proporción cloruro de ácido / azina 3:1), las bis- β -lactamas fueron los productos principales.

Los intentos de lograr una segunda cicloadición desde otras azinas o desde sus correspondientes *N*-imino- β -lactamas utilizando grandes excesos de cloruro de ácido y diferentes condiciones de reacción, fueron inútiles. Alternativamente, las *bis*- β -lactamas **8** se prepararon desde las *N*-imino- β -lactamas **6j** y **6k** por reacción con cloruro de benciloxiacetilo obteniéndose conversiones y selectividades similares a las del proceso directo. La síntesis secuencial de los compuestos **8** permitió preparar el compuesto no simétrico **8c**, sin mas que variar el segundo cloruro de ácido. En todos los casos se observa total estereoselectividad *cis* en ambas cicloadiciones, como se deriva del valor de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ (4.5-6.0 Hz). Los compuestos **8a** y **8c** se obtuvieron como mezclas de los dos posibles diastereoisómeros *cis,cis* mientras que **8b** se obtuvo como un solo diastereómero. Desafortunadamente el alto grado de simetría interna de estas estructuras impide su identificación por métodos espectroscópicos (Esquema 52).



Esquema 52

Por otro lado, en la reacción del cloruro de mentiloxiacetilo con la azina **6a**, derivada de *p*-anisaldehído, en proporción cloruro de ácido / azina 3 : 1, se obtuvo, junto a la imino- β -lactama **7s** (mezcla de diastereómeros *cis* en proporción 3 : 1), producto mayoritario de la reacción, una cantidad significativa de *bis*- β -lactamas **8d**. Este último compuesto se preparó como una mezcla de diastereómeros *cis-cis* en proporción 7.5 : 1 (Esquema 53).



Esquema 53

La estructura de los compuestos **8**, se determinó por las técnicas espectroscópicas habituales, observando que las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ y $J_{3',4'}$ están comprendidas entre 4.8 y 5.3 Hz, lo que indica una estereoquímica *cis* de ambos anillos. El alto grado de simetría interna que se observa en ambos diastereómeros y que se manifiesta en sus espectros no permite diferenciar entre las dos estructuras diastereómeras *cis,cis* representadas en la Figura 10. Ninguno de los compuestos **8** permitió realizar un análisis de rayos X de sus estructuras pues o bien eran aceites o cuando se trataba de sólidos la cristalización en los disolventes utilizados no dió cristales adecuados. Las características espectroscópicas, por otro lado son similares a las de las β -lactamas de partida en cuanto a la posición de la banda carbonílica, las señales de resonancia de los protones en 3 y 4 del anillo, o las de los carbonos amídicos.

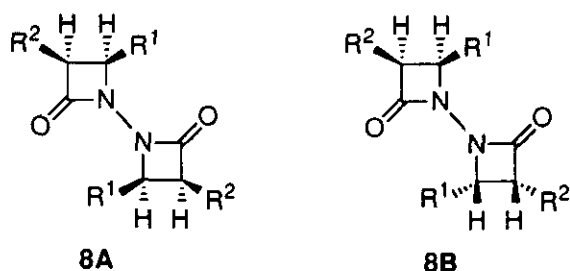
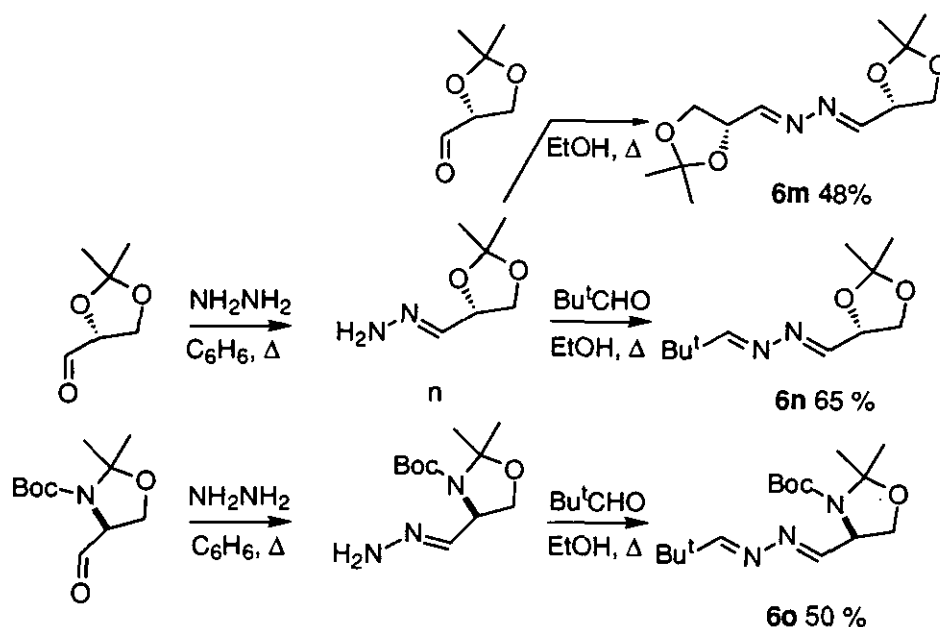


Figura 10

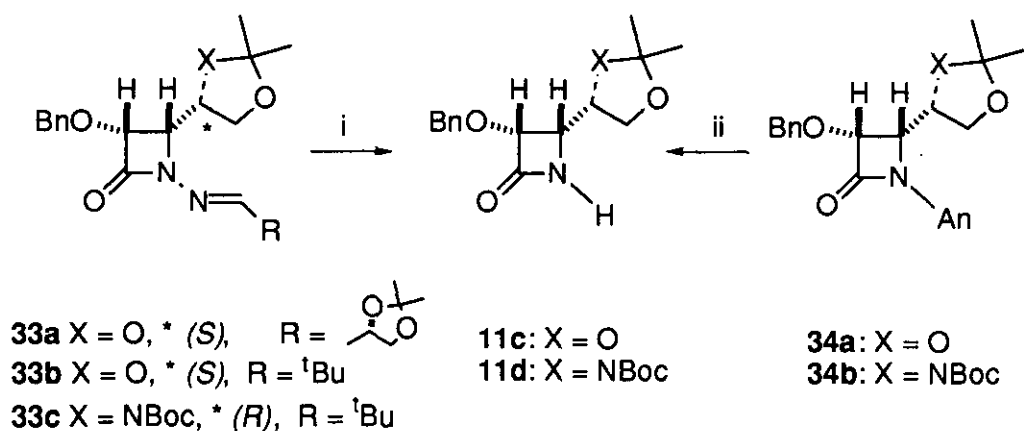
Obtención de N-imino- β -lactamas homoquirales.

Para la obtención de los sistemas β -lactámicos **7** homoquirales, se sintetizaron previamente las tres azinas quirales **6m-o**. Para ello, se utilizaron como aldehidos quirales el 2,3-O-(isopropiliden)-D-gliceraldehido y el [(2-*tert*-butiloxycarbonil)-(3,3-dimetil)-2-aza-4-oxaciclopentenil]-(*S*)-carboxaldehido. Además de la azina simétrica **6m**, se prepararon las azinas mixtas de estos dos aldehidos con pivalaldehido **6n** y **6o**. Dado que el objetivo era obtener *N*-imino- β -lactamas homoquirales, cuyo uso en síntesis requiere a menudo eliminar el grupo unido al nitrógeno imínico, se introdujo un resto aquiral que, al mismo tiempo, asegurara por su volumen estérico el ataque de la cetena al otro enlace imínico unido al auxiliar quiral. Para la síntesis de estas azinas se prepararon previamente las hidrazonas quirales correspondientes por reacción de los aldehidos con exceso de hidrazina a reflujo de benceno, y luego se hicieron reaccionar estos con pivalaldehido en etanol a reflujo utilizando catálisis ácida (Esquema 54).


Esquema 54

Las azinas quirales produjeron también las correspondientes *N*-imino- β -lactamas con buenos rendimientos y selectividades. Así, la azina **6m**, condujo a la correspondiente *N*-imino- β -lactama **33a** con un 53 % de rendimiento y como un solo diastereómero *cis* (e.d > 95%). En el caso de las azinas mixtas **6n** y **6o**, el resultado fue también el esperado obteniéndose los compuestos **33b-c** con buenos rendimientos, como un solo diastereómero *cis* y de forma totalmente regioselectiva. El grupo *tert*-butilo es un buen director de la cicloadición en el sentido deseado, esto es, en el enlace imínico que porta el auxiliar quiral. La identificación de las *N*-imino- β -lactamas quirales se llevó a cabo, en primer lugar, por sus espectros de resonancia e infrarrojo. La asignación de las señales de los protones, correspondientes a los anillos de β -lactama y de dioxolano, u oxazolidina respectivamente, se hizo por desacoplamiento selectivo de las señales en la zona comprendida entre 4 y 6 ppm. La determinación de la configuración absoluta de estos compuestos no pudo efectuarse por análisis de difracción de rayos X debido a que no fue posible obtener cristales adecuados de ninguno de los productos. Por ello, las *N*-imino- β -lactamas **33** se correlacionaron químicamente con las *NH*- β -lactamas de estereoquímica bien establecida (Esquema 55). Así, los compuestos

33 se hicieron reaccionar con ozono (véase más adelante), seguido de tratamiento reductor con Zn/AcOH para obtener las *NH*- β -lactamas **11**. Los datos espectroscópicos y de rotación óptica fueron idénticos a los de los compuestos preparados por reacción de la β -lactamas **34** con nitrato de cerio(IV) y amonio (CAN), confirmando la estereoquímica absoluta de las *N*-imino- β -lactamas **33**. Estas β -lactamas **34** se prepararon por los métodos descritos por Bose⁸⁸ (**34a**), y Palomo¹⁰⁸ (**34b**)



i. 1) O₃/Cl₂CH₂, -78°C 2) Zn/AcOH, t.a.
 ii. CAN, MeCN/H₂O, 0 °C

Esquema 55

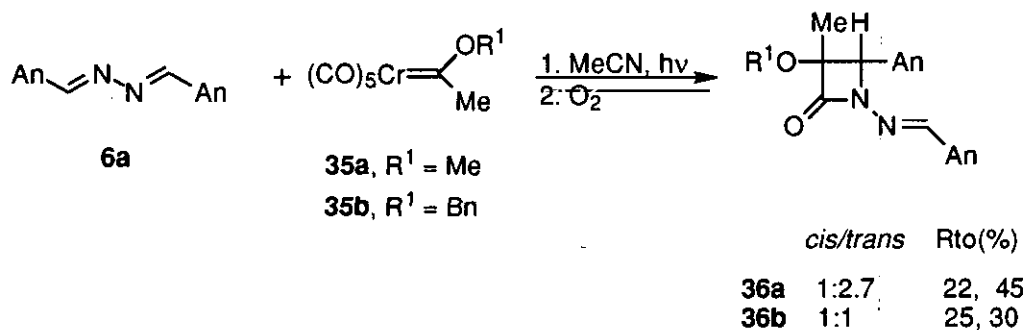
3. Preparación de *N*-imino- β -lactamas disustituidas en C3.

A partir de complejos cromoalcoxicarbena como precursores ceténicos se ha podido completar la preparación de *N*-imino- β -lactamas con algunos compuestos disustituidos en C3, así como comprobar las posibilidades de utilizar esta aproximación empleando azinas como sustratos imínicos. Así, la irradiación de los complejos **35a** y **35b** con la azina **6a**, (luz visible, lámpara de media presión de Hg de 400 W con filtro de Pyrex), condujo a la formación de las *N*-imino- β -lactamas **36a-b** como mezclas *cis-trans* y con buenos rendimientos (Esquema

¹⁰⁸ Palomo, C.; Cossio, F. P.; Cuevas, C.; Lecea, B.; Mielgo, A.; Román, P.; Luque, A.; Martínez-Ripoll, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9360

56). La selectividad del proceso es mucho menor ahora probablemente por la menor diferenciación de las dos caras diastereotópicas de la cetena a la hora de la aproximación ortogonal de la azina, dada la similar demanda estérica de sus sustituyentes.

Los isómeros se aislaron puros por separación cromatográfica y su estereoquímica se estableció por medida del efecto n.O.e entre el protón situado en C4 y el metilo en C3 en los isómeros *cis*. Así, la irradiación del metilo a 1.67 ppm en el compuesto *cis*-**36a** condujo a un incremento n.O.e del 5% en el H4 a 4.87 ppm. Análogamente, al irradiar H4 a 4.99 ppm en el compuesto *cis*-**36b** se produjo un incremento del 8% en el metilo a 1.77 ppm. Experimentos análogos en los isómeros *trans* no mostraron incrementos n.O.e.

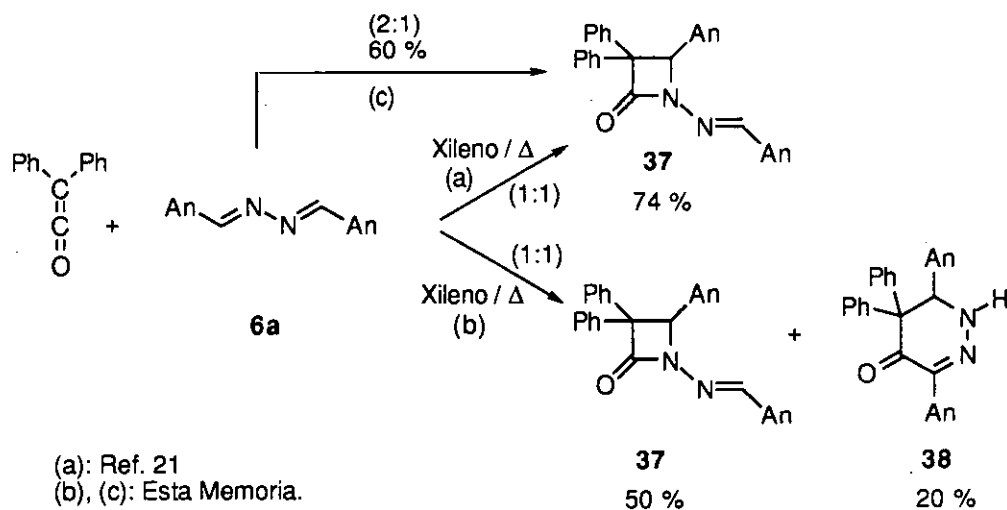


Esquema 56

4. Reacciones con difenilcetena

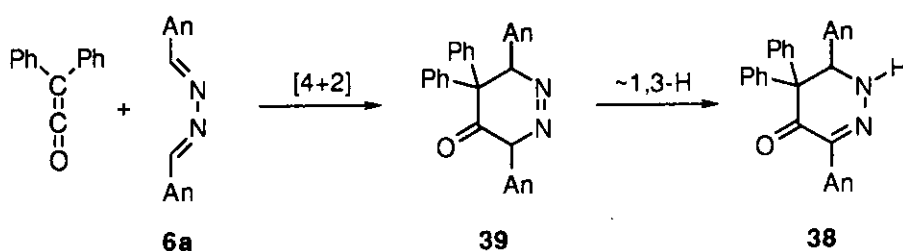
Para completar el estudio de la viabilidad de las azinas como sustratos en la reacción de Staüdinger examinamos su reactividad frente a difenilcetena. En principio, de acuerdo con los resultados bibliográficos, la preparación de 3,3-difenil-*N*-imino- β -lactamas era posible con azinas aromáticas. Así, la reacción de cantidades equimoleculares de difenilcetena con la azina **6a**, debería proporcionar un 75% de *N*-imino- β -lactama **37** por simple recristalización de CCl_4 del crudo de reacción (Esquema 57). En nuestras manos, el tratamiento del crudo con CCl_4 produjo un residuo insoluble junto con una disolución que contenía azina sin

reaccionar, dímero de la cetena y la *N*-imino- β -lactama **37**. El residuo sólido (20%) se identificó como la piridazin-4-ona **38** según se dedujo de sus datos espectroscópicos y analíticos. En la Figura 11 se representan los espectros de RMN del compuesto **38**.



Esquema 57

La formación del compuesto **38** podría explicarse por una reacción de Diels-Alder entre la difenilcetena y el diazadieno para dar el aducto **39** seguida de una prototropía 1,3 (Esquema 58).



Esquema 58

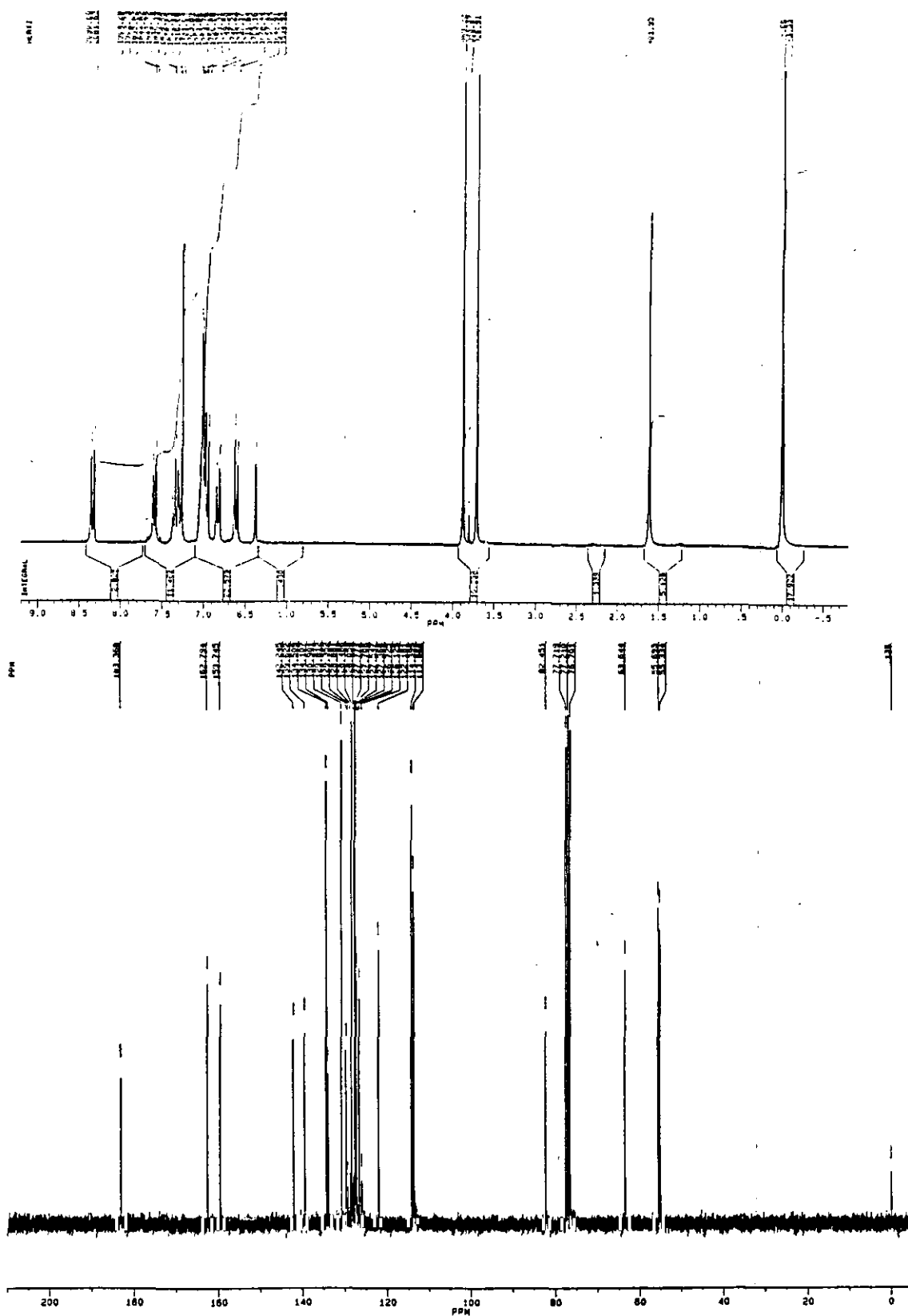


Figura 11. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN de la piridazin-4-ona 38

Por otra parte, la *N*-imino- β -lactama **37** se obtuvo con un rendimiento del 60% en producto puro sin más que utilizar una proporción cetena/azina de 2:1 en las mismas condiciones. En este caso solo se aislaron trazas del aducto **38**. Este resultado anómalo nos llevó a reinvestigar el comportamiento de la difenilcetena frente a azinas alifáticas que, de acuerdo con los antecedentes, debería conducir a aductos 2:1 (véase Esquema 48). Cuando realizamos la reacción de la difenilcetena con la azina de isobutiraldehído **6i**, en eter a reflujo y en proporción molar 2:1, obtuvimos, en contra de lo descrito, mezclas de reacción complejas siendo la azina sin reaccionar el único producto identificable. Sin embargo, cuando la reacción se realizó en benceno a reflujo y con cantidades equimoleculares de ambos reactivos se obtuvo un nuevo compuesto no β -lactámico (51% en producto puro por cromatografía), cuyos datos espectroscópicos se ajustaban a la estructura de *N*-acildiazadieno **40**. En la Figura 12 se muestran los espectros de RMN del compuesto **40**. La formación de **40** podría explicarse por evolución desde el zwitterión intermedio **41** formado según el mecanismo habitual de la reacción de Staüdinger. En este caso, en lugar de producirse el cierre conrotatorio que llevaría a la β -lactama, podría darse una abstracción del hidrógeno en β por parte del oxígeno del enolato para formar el enol **42** que, finalmente, conduciría al producto observado por prototropía 1,3. Este proceso implica un nuevo modo de evolución de un intermedio de la reacción de Staüdinger. Una explicación alternativa sería la acilación por la cetena en el tautómero enamínico **43** de la azina **6i**, para dar el producto observado. Sin embargo, dado que no se observan productos análogos a **40** en las diferentes reacciones entre cloruros de ácido y azinas que hemos expuesto con anterioridad, parece razonable asumir que el intermedio **42** es el precursor del dieno **40** (Esquema 59).

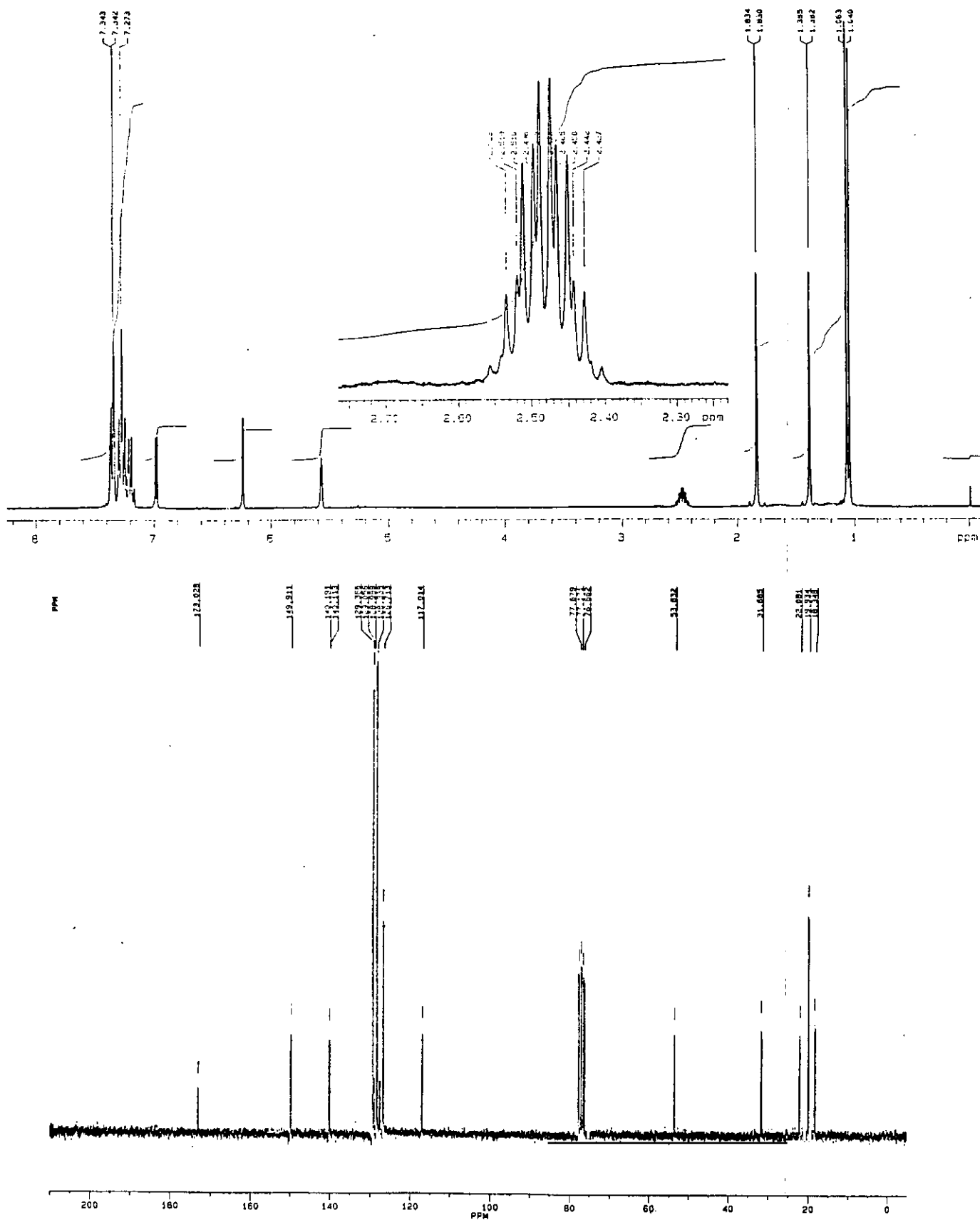
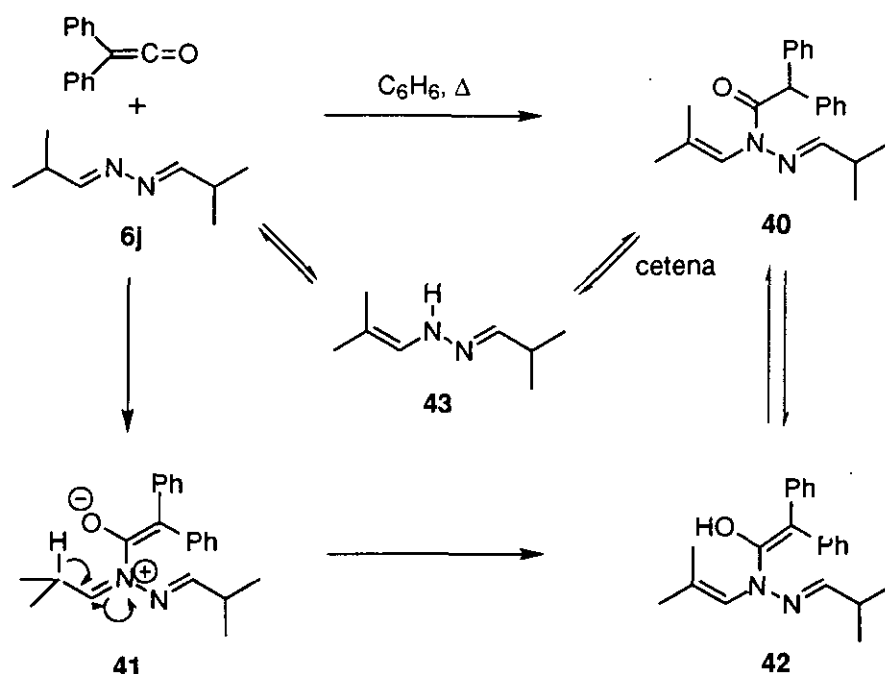


Figura 12. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN del N-acildiazadieno 40



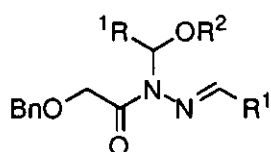
Esquema 59

5. Curso de la reacción

Los experimentos preliminares de síntesis de 2-azetidionas demuestran que el resultado estereoquímico de la reacción es independiente del tiempo de reacción y, en general, poco dependiente del disolvente. Este último es, sin embargo, decisivo para obtener crudos de reacción limpios. Así, cuando se realizaron las reacciones de la azina **6j**, con el cloruro de benciloxiacetilo en THF, DCM o acetonitrilo a reflujo y durante 3 horas, se obtuvieron mezclas *cis-trans* observándose ligeras variaciones en el resultado estereoquímico de la reacción (DCM, 1:1.5; MeCN, 1:2.25; THF, 1:1.7). En estos casos, no obstante, o bien los crudos de reacción no eran limpios o las conversiones no eran totales (50% de azina sin reaccionar con DCM, por ejemplo). Al comenzar el estudio de estas reacciones nos sentimos un tanto desorientados por los erráticos e irreproducibles resultados estereoquímicos obtenidos en la reacción de las azinas **6a** y **6j** con cloruro de benciloxiacetilo. Había otros factores que no eran ni el disolvente, ni la temperatura ni el orden de adición de los reactivos y que influían de manera muy importante en este resultado. Después de un estudio cuidadoso de las condiciones

experimentales se llegó a la conclusión de que la velocidad de adición del cloruro de ácido ejercía una influencia en el resultado estereoquímico del proceso.

Para determinar la influencia del segundo nitrógeno azínico en el curso del proceso, estudiamos la reacción en diferentes condiciones experimentales, del cloruro de benciloxiacetilo con las azinas de isobutiraldehído **6j** y de *p*-anisaldehído **6a**, que se tomaron como modelos de azina alifática y aromática respectivamente. se varió el orden de adición de los reactivos, la temperatura, la ausencia o presencia de trietilamina y el período de tiempo entre la adición de la base y el final de la reacción. Se repitieron al menos dos veces cada uno de los experimentos para asegurar su reproducibilidad. Estos experimentos dieron como resultado el aislamiento y/o detección de al menos cuatro tipos diferentes de productos derivados de posibles intermedios, además de las *N*-imino- β -lactamas **7** (Figura 13).¹⁰⁹

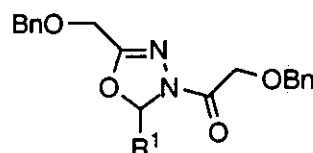


44a R² = Me, R¹ = *i*-Pr

44b R² = Et

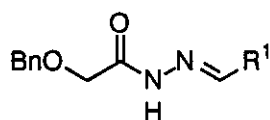
44c R² = H

44d R² = H, R¹ = An

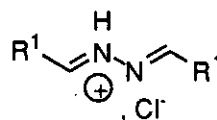


45a R¹ = *i*-Pr

45b R¹ = An



46 R¹ = *i*-Pr



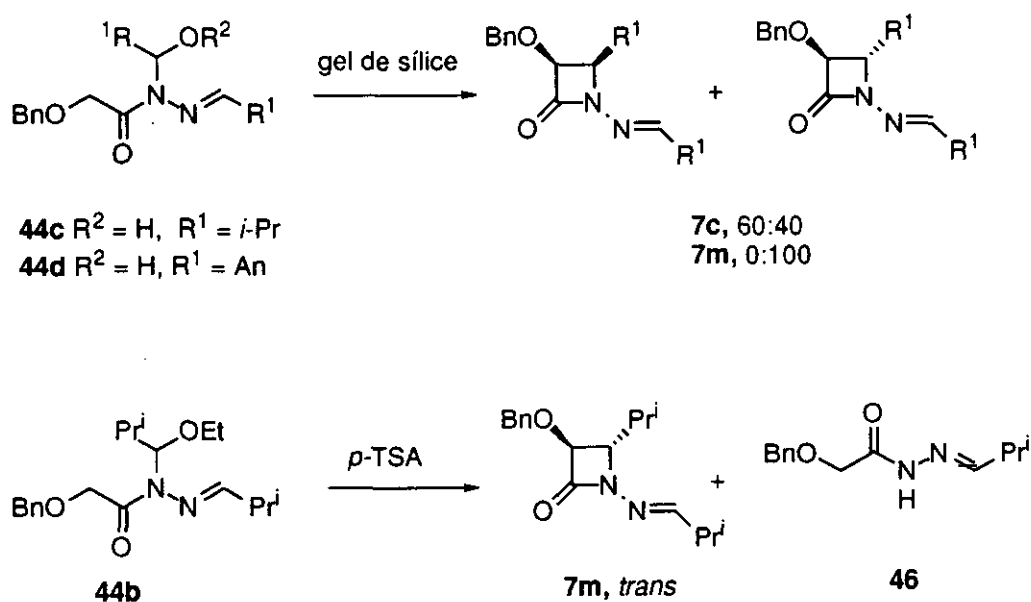
6a · HCl

R¹ = An

Figura 13

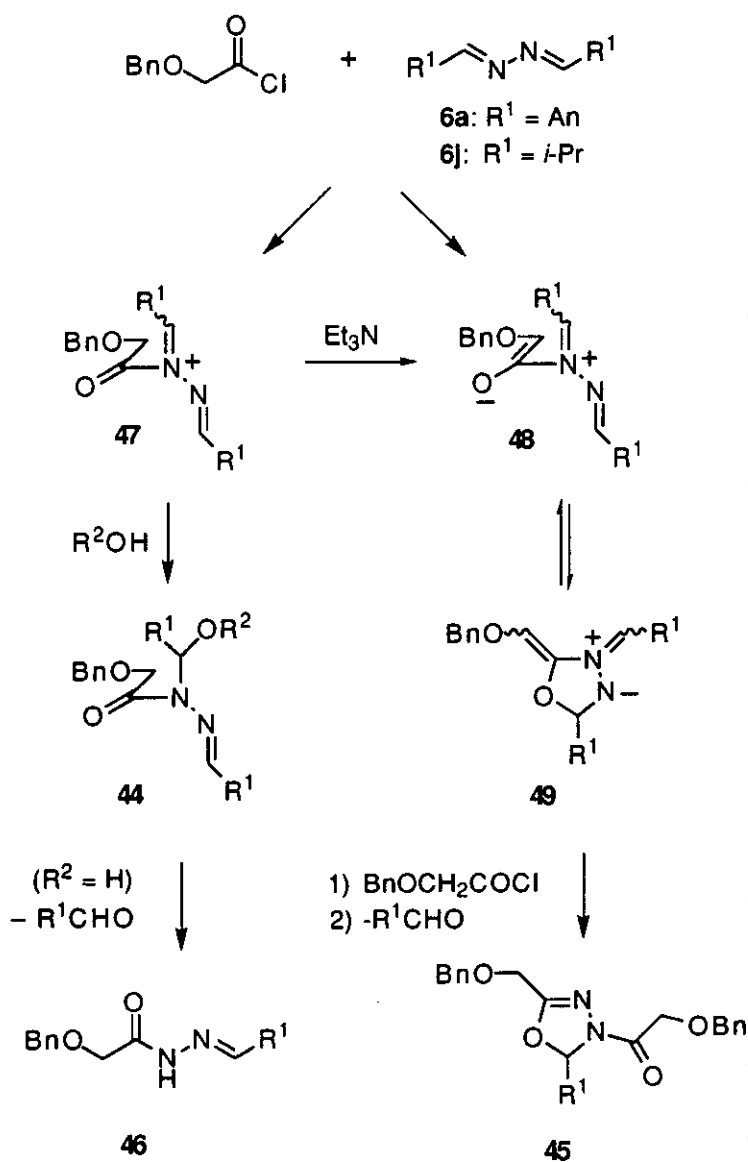
¹⁰⁹ Distintos autores han abordado el problema de caracterizar derivados de posibles productos intermedios en la reacción de Staüdinger. Véase: (a) Moore, H. W.; Hernandez, L.; Chambers, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2245. (b) Pacansky, J.; Chang, J. S.; Brown, D. W.; Schwarz, W. J. *Org. Chem.* **1982**, *47*, 2233.

En nuestro caso, los hemiaminales **44a-b** (Figura 13), se aislaron junto a los oxadiazoles **45** por reacción del cloruro de benciloxiacetilo y la azina correspondiente, cuando se excluye inicialmente la trietilamina. Así, tras un tiempo de evolución variable e inmediatamente después de adicionar trietilamina, la mezcla de reacción se hidrolizó con agua (para los compuestos **44c**, **45a-b**) o con alcoholes (para los compuestos **44a-b**). La hidrazida **46** fue el producto mayoritario cuando se suprime el tratamiento final con base. Además, la *N*-imino- β -lactama **7m**, se formó en todas las reacciones de la azina **6j**, exclusivamente como isómero *trans*, excepto si no se trata con base. Por el contrario, no se formó producto β -lactámico alguno con la azina **6a** a temperatura ambiente incluso tras largos periodos de reacción. La calefacción fue imprescindible para formar la *N*-imino- β -lactama **7c**. Los compuestos **44-46**, son estables y pudieron obtenerse como productos analíticamente puros excepto los hemiaminales **44c-d** que evolucionaron durante el tratamiento cromatográfico a la *trans*-*N*-imino- β -lactama **7m**, y a una mezcla de *cis,trans*-*N*-imino- β -lactamas **7c** (60:40), respectivamente. El hemiaminal **44b** evolucionó a la *trans*-*N*-imino- β -lactama **7m** y a la hidrazida **46** por tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico (TsOHx1H₂O), en cloroformo a temperatura ambiente (Esquema 60).



Esquema 60

El aislamiento de los diferentes productos intermedios es previsible en el curso habitual de la reacción de Staüdinger excepto los oxadiazoles **45**, que deben formarse por evolución de la sal de iminio **47**, o del zwitterion **48**. Los compuestos **45** pueden formarse desde el intermedio **48** a través del oxadiazol **49**, tras la hidrólisis del grupo iminio y acilación con el exceso de cloruro de ácido (Esquema 61). Intermedios del tipo de **49**, son usuales en reacciones criss-cross de azinas y alquenos activados y se han empleado para preparar productos criss-cross mixtos.^{105,106}



Esquema 61

El aislamiento del compuesto **45** sugiere un curso de reacción mixto entre el mecanismo clásico de la reacción de Staüdinge y la reacción criss-cross. Así, el segundo nitrógeno azínico parece influir en la reactividad de las azinas hacia cetenas o sus precursores. Sin embargo, una mayor evidencia experimental deberá ser aportada antes de postular un curso de reacción general para estos procesos. La identificación de todos los intermedios descritos se hizo por las técnicas espectroscópicas habituales. En las Figuras 14 y 15 se muestran los espectros de resonancia de los intermedios **44a** y **45a**.

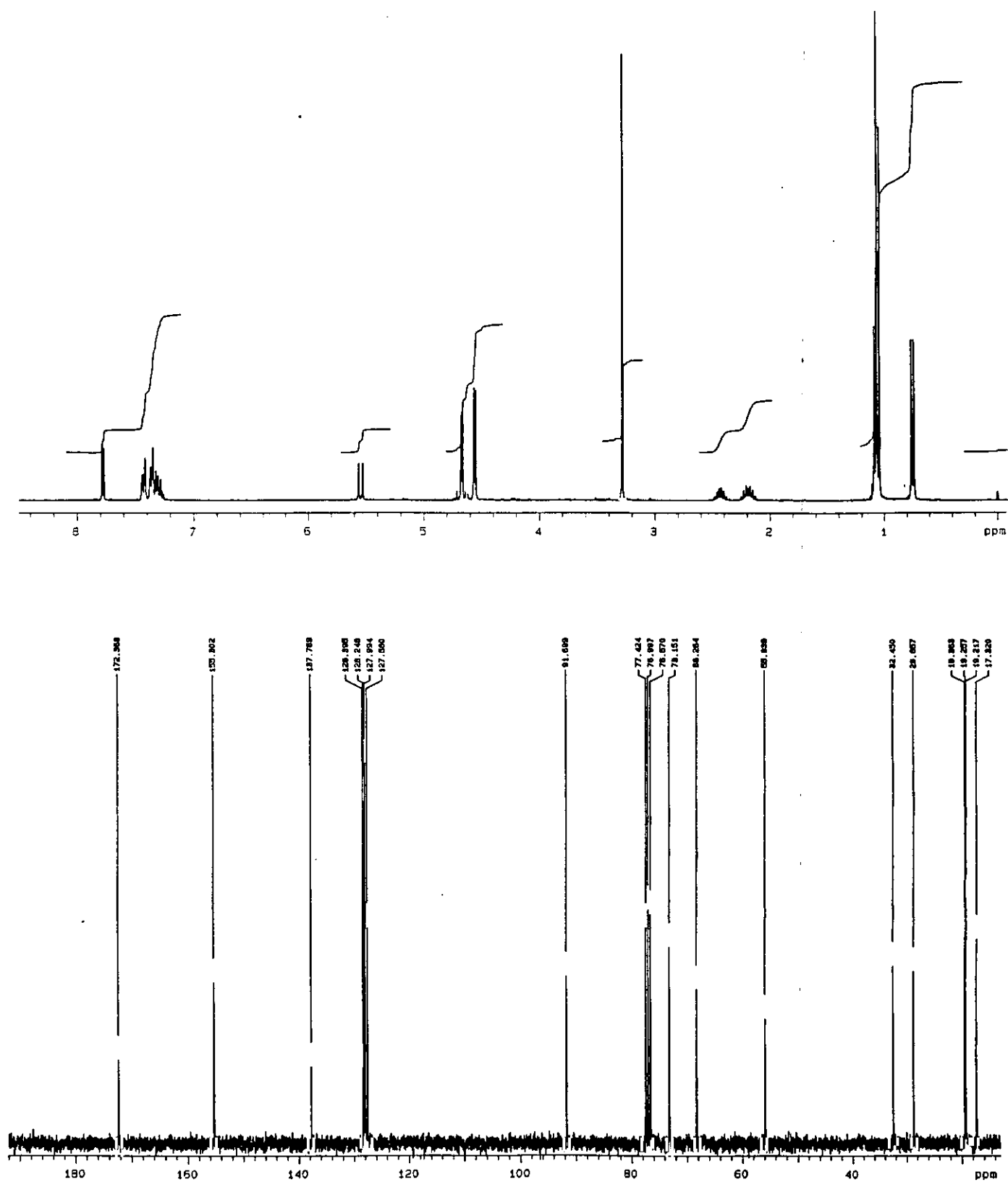


Figura 14. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN del hemiaminal 44a

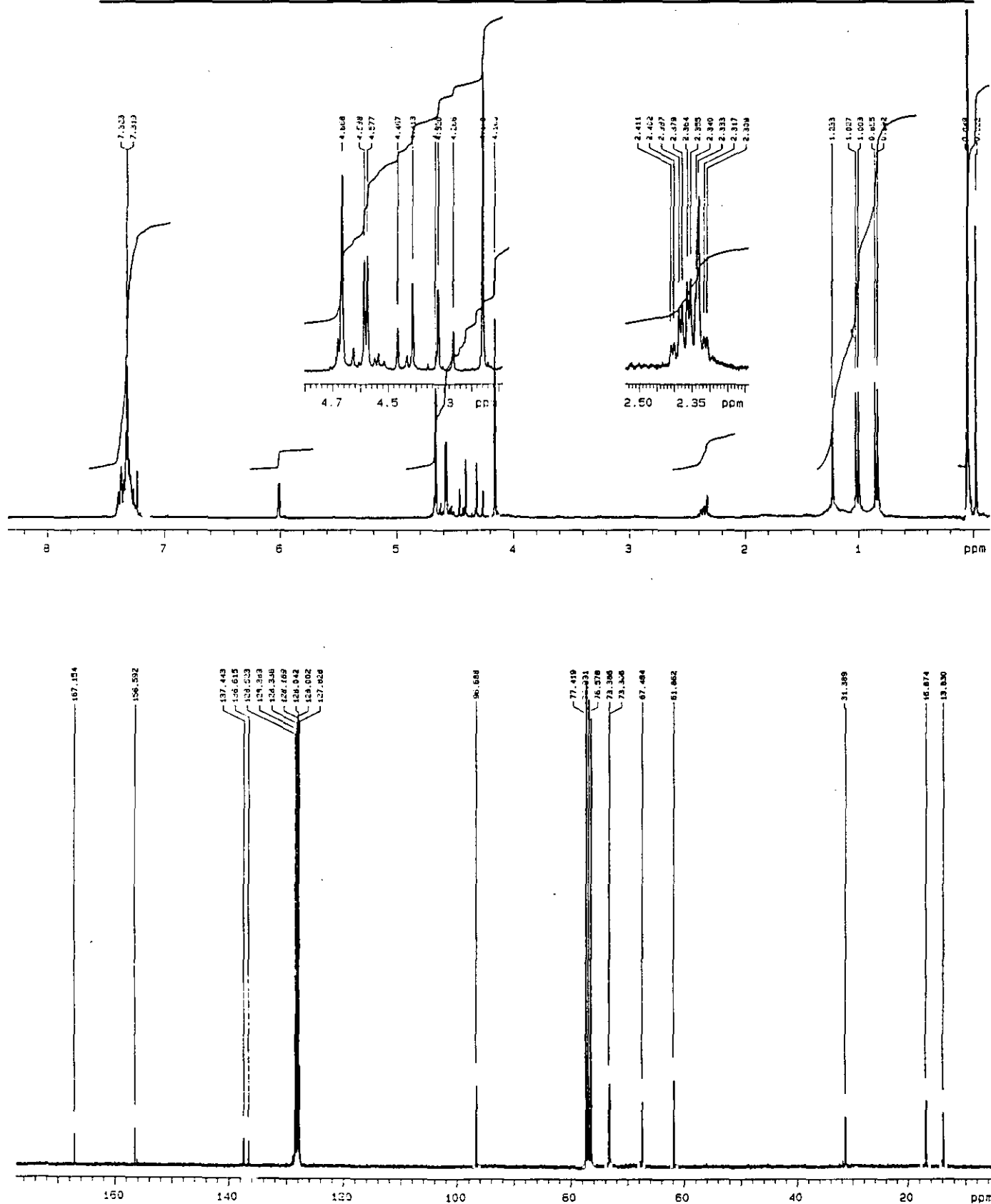


Figura 15. Espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN del oxadiazol 45a

6. Reactividad de las *N*-imino- β -lactamas.

La presencia de un grupo imino adicional unido al nitrógeno β -lactámico hace a estos compuestos especialmente atractivos para explorar nuevas formas de reactividad del anillo de 2-azetidiona. Así, estudiamos la reactividad de los compuestos **7** con objeto de demostrar que el grupo imino adicional labiliza el anillo de β -lactama y de transformar estos compuestos en compuestos útiles tales como *N*-amino- β -lactamas y β -lactamas no sustituidas en el nitrógeno amídico, que son intermedios ampliamente utilizados en la síntesis de antibióticos β -lactámicos biológicamente activos.

El grupo imino en las β -lactamas **7**, resultó ser extraordinariamente resistente a la hidrólisis ácida. Así, se recuperó el sustrato de partida tras la hidrólisis con HCl 10% en agua/ CHCl_3 , o se obtuvieron mezclas complejas de reacción forzando las condiciones (HCl 15%, THF/agua). Otros métodos usuales para la hidrólisis de hidrazonas, como levadura de pan,¹¹⁰ Pd(C)/ $\text{NH}_4\text{CO}_2\text{H}$,¹¹¹ CAN,¹¹² o gel de sílice¹¹³ dieron como resultado la recuperación de los sustratos de partida. Con otros reactivos tales como NOBF_4 ,¹¹⁴ o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ¹¹⁵ se recuperó el correspondiente aldehído y una mezcla de reacción compleja. Esto cerraba el paso a una sencilla ruta de acceso a *N*-amino- β -lactamas.

6.1. Preparación de *N*-alquilamino- β -lactamas **9**

Sí fue posible, sin embargo, obtener *N*-alquilamino- β -lactamas **9**, por hidrogenación catalítica del grupo imino de los compuestos **7**. Los resultados se resumen en el Esquema 63. Las condiciones óptimas de hidrogenación fueron:

¹¹⁰ Kamal, A.; Rao, M.; Mesrham, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2657.

¹¹¹ Adger, B. M.; O'Farrell, C.; Lewis, N. J.; Mitchell, M. B. *Synthesis* **1987**, 53.

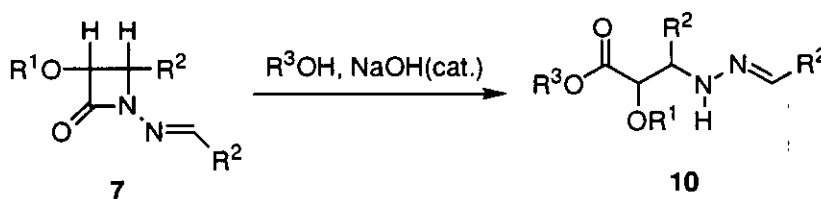
¹¹² Enders, D.; Bhushan, V. *Z. Naturforsch., Teil B* **1987**, *42*, 1595.

¹¹³ Armstead, D. A.; Mann, J. Armstead, D. A.; Mann, J. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 1147.

¹¹⁴ Olah, G. A.; Ho, T.-L. *Synthesis* **1976**, 610.

¹¹⁵ Enders, D.; Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *29*, 2437.

de C3 y C4 se transfiere inalterada al hidrazono éster, independientemente de la estereoquímica de la β -lactama de partida (véanse entradas 6 y 7, Tabla 4). Las suaves condiciones empleadas para formar los ésteres **10**, muestran que la presencia del grupo imino unido a N1 labiliza el anillo de 2-azetidionona hacia los nucleófilos, probablemente por disminución de la resonancia amídica,¹¹⁶ y por tanto de la fortaleza del enlace N1-C2.



Esquema 64

 Tabla 4. Síntesis de β -hidrazonoésteres **10**

entrada	sustrato	R1	R2	R3	producto ^a	Rto (%) ^b
1	<i>cis</i> -7a	Me	An	Me	<i>anti</i> -10a	95 %
2	<i>cis</i> -7a	Me	An	Et	<i>anti</i> -10b	97 %
3	<i>cis</i> -7a	Me	An	<i>i</i> -Pr	<i>anti</i> -10c	90 %
4	<i>cis</i> -7c	Bn	An	Me	<i>anti</i> -10d	99 %
5	<i>cis</i> -7i	Bn	2-Furil	Me	<i>anti</i> -10e	97 %
6	<i>cis</i> -7m	Bn	<i>i</i> -Pr	Me	<i>anti</i> -10f	95 %
7	<i>trans</i> -7m	Bn	<i>i</i> -Pr	Me	<i>sin</i> -10g	90 %

^a Los compuestos **10** son inestables y descomponen en horas a temperatura ambiente. ^b En producto bruto con datos espectroscópicos correctos. (¹H, ¹³C RMN).

Los compuestos **10**, son 3-análogos de los derivados de 2-hidrazino ácidos biológicamente activos.¹¹⁷ Estos compuestos son importantes como inhibidores

¹¹⁶ (a) Baldwin, J. E.; Edwards, J. E.; Farthing, C. N.; Russell, A. T., *Synlett*, **1993**, 49. (b) Kawamura, Y.; Sanemitsu, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 414.

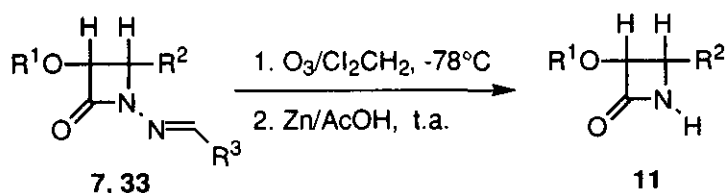
¹¹⁷ Para diferentes síntesis de α -hidrazino ácidos y derivados, véanse: (a) Niederer, D. A.; Kapron, J. T.; Vederas, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6859. (b) Guanti, G.; Banfi, L.; Narisio, E.

enzimáticos,¹¹⁸ y como componentes de análogos peptídicos que son metabólicamente más estables que los péptidos naturales de mamíferos.¹¹⁹

6.3. Ozonolisis de *N*-imino- β -lactamas. Síntesis de *NH*- β -lactamas 11 y de éteres y esteres vinílicos 12.

Síntesis de *NH*- β -lactamas 11

En principio, la ozonolisis de las *N*-imino- β -lactamas 7 podría conducir a *N*-amino- β -lactamas, a *N*-nitroso- β -lactamas, o a *NH*- β -lactamas, dependiendo del tratamiento final de la ozonolisis. Se probaron diferentes condiciones de descomposición de las mezclas de ozonización tales como Me₂S, KOH/H₂O₂, y DMSO que condujeron a mezclas complejas de productos. Sin embargo, el tratamiento final con Zn (activado previamente con TMSCl) en ácido acético produjo la ruptura del enlace N-N y la formación de las *NH*- β -lactamas 11. Esta aproximación es adecuada para obtener *NH*- β -lactamas homoquirales desde sus precursores *N*-imino, sin racemización, si bien, en general, para este tipo de β -lactamas, los rendimientos son moderados. Sin embargo, la ozonolisis reductora de las *N*-imino- β -lactamas 7c y 7f, derivadas de azinas aromáticas ha conducido a las correspondientes *NH*- β -lactamas 11a y 11b, respectivamente, con excelentes rendimientos. Como ya se ha comentado esta ruta se ha utilizado para identificar la estereoquímica absoluta de los compuestos homoquirales 33 (Esquema 65, Tabla 5).



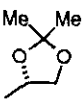
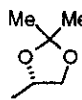

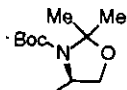
Esquema 65

Tetrahedron 1988, 44, 5553. (c) Oppolzer, W.; Moretti, R. *Tetrahedron* 1988, 44, 5541. (c) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *Tetrahedron* 1988, 44, 5525. (d) Trimble, L. A.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 6397.

¹¹⁸ Scamen, C. H.; Palcic, M. M.; McPhalen, C.; Gore, M. P.; Lam, L. K. P.; Vederas, J. C. *J. Biol. Chem.* 1988, 263, 11814, y referencias allí citadas.

¹¹⁹ Chen, S.; Chrusciel, R. A.; Nakanishi, H.; Rak, S.; Buttr, A.; Johnson, M. E.; Sato, A.; Weiner, D.; Hoxie, J.; Saragovi, H. U.; Greene, M. I.; Kahn, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 5872.

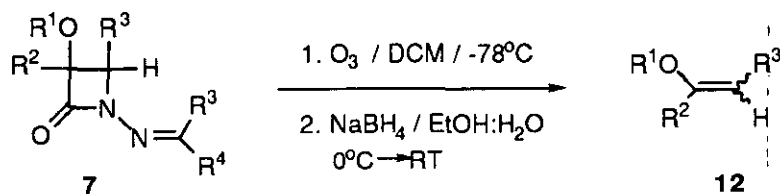
Tabla 5. Síntesis de *NH*- β -lactamas 11

Sustrato	R ¹	R ²	R ³	Producto	Rto (%) ^a
7c	Bn	An	An	11a	92
7f	Bn	An	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	11b	80
33a	Bn			11c	35
33b	Bn		<i>t</i> -Bu	11d	30
33c	Bn		<i>t</i> -Bu	11e	45

^a En producto puro.

Síntesis de éteres y esteres vinílicos 12

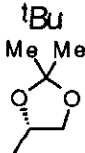

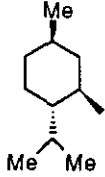
Cuando la mezcla de reacción procedente de la ozonización de las 3-alcoxi-1-imino- β -lactamas 7 se trató con borohidruro sódico se produjo también la ruptura del enlace N-N pero con apertura concomitante del anillo de 2-azetidinona para formar los éteres vinílicos 12, con rendimientos buenos o excelentes (Esquema 66, Tabla 6). A partir de las 3-acetoxi-1-imino- β -lactamas 7k y 7l se obtuvieron los correspondientes acetatos vinílicos 12k y 12l, respectivamente (Tabla 6). Esta reacción constituye un nuevo método de síntesis de estos compuestos que compete, en algunos casos con ventaja, con los ya descritos en la bibliografía:¹²⁰



Esquema 66

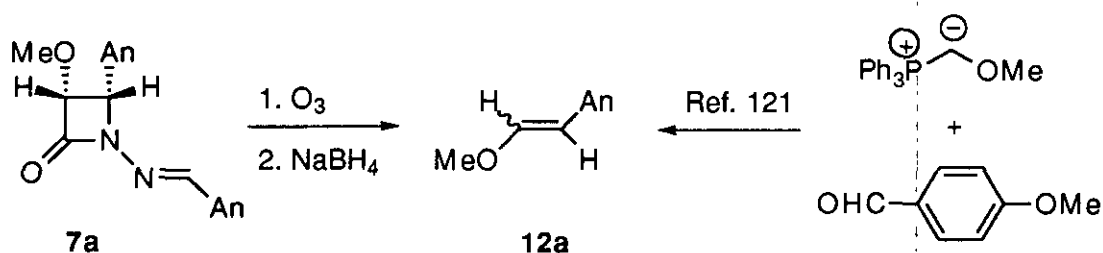
¹²⁰ Para una revisión actualizada, véase: Chan, T-H. en *Comprehensive Organic Chemistry*, Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press, 1991, vol. 2, p. 595-628.

Tabla 6. Síntesis de éteres y ésteres vinílicos 12

Entrada	Isómero	Comp. 7			Comp. 12	
		R ¹	R ²	R ³	Z/E ^a	Rto (%) ^b
a	<i>cis</i>	Me	H	An	8:1	60
b	<i>cis</i>	Bn	H	An	8:1	64
b	<i>trans</i>	Bn	H	An	1:12	52
c	<i>cis</i>	Bn	H	iPr	3.5:1	44
c	<i>trans</i>	Bn	H	iPr	1:7	52
d	<i>cis</i>	Bn	H	Ph	20:1	77
e	<i>cis</i>	Bn	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	21.5:1	90
f	<i>cis</i>	Bn	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	7:1	60
g	<i>cis</i>	Bn	H	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	13:1	50
h	<i>cis</i>	Bn	H		6:1	80
i	<i>cis</i>	Bn	H		6:1	77
j	<i>cis</i>	Ph	H	An	10.5:1	75
k	<i>trans</i>	Ac	H	An	1:2	78
l	<i>cis</i>	Ac	H	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	19:1	85
m	<i>cis</i> ^c		H	An	19:1	85
n	<i>cis</i>	tBu	H	An	100:0	40
o	<i>cis</i>	Me	Me	An	6:1	75
o	<i>trans</i>	Me	Me	An	1:5	60
p	<i>cis</i>	Bn	Me	An	12:1	60
p	<i>trans</i>	Bn	Me	An	1:7	55

^a La proporción Z/E se determinó por integración de señales bien resueltas en los espectros de ¹H-RMN de los crudos de reacción. ^b En producto puro como mezcla de isómeros Z/E. ^c Se partió de **7j** como mezcla de ambos diastereómeros *cis*.

Los éteres vinílicos se obtuvieron en la mayoría de los casos como mezclas de isómeros Z/E. Estos compuestos se caracterizaron por sus datos espectroscópicos ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ e IR) y analíticos, estableciéndose inequívocamente su estructura de éteres vinílicos. Adicionalmente, se confirmó la naturaleza de estos compuestos, procediendo a la preparación independiente del compuesto **2a**, obtenido en la ozonólisis de la *N*-imino- β -lactama **7a**, por métodos descritos en la literatura (Esquema 67).¹²¹ Así, la reacción del anisaldehído con metoximetilentrifenilfosforano condujo a una mezcla equimolecular de isómeros Z/E del correspondiente éter vinílico **12a**, indistinguible (excepto por la proporción de isómeros) del producto obtenido en la ozonólisis de **7a**.



Esquema 67

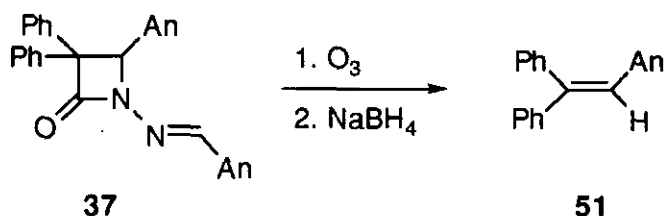
Aunque la estereoquímica del proceso se discutirá más adelante, es reseñable que la reacción de la *N*-imino- β -lactama **7a** conduce a la formación del éter vinílico **2a** como una mezcla Z/E en proporción 8:1 en tanto que la correspondiente reacción de Wittig transcurre con ausencia total de selectividad.

De los resultados recogidos en la Tabla 6 puede deducirse que el nuevo método aquí descrito es de aplicación general para la síntesis de éteres enólicos di- y trisustituídos con restos de diferente naturaleza, alquilo y/o arilo, tanto en el átomo de oxígeno etéreo como en el carbono β . Las únicas β -lactamas que no dan este tipo de reacción en proporción apreciable, fueron las derivadas de las azinas de acetofenona y ciclohexanona. En estos casos solo se detectaron trazas de los correspondientes éteres vinílicos después de largos períodos de ozonólisis. Todo

¹²¹ Nicolau, K.C.; Nagikam R.L.; Claremon, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1404.

parece indicar que la disustitución en el enlace imínico exocíclico dificulta la adición del ozono en la primera etapa del proceso.

Adicionalmente, la *N*-imino- β -lactama **37** sin sustituyentes oxigenados en posición 3, originó la correspondiente olefina **51** siendo por tanto previsible que esta nueva metodología sea aplicable también a la preparación de distintas olefinas sustituidas (Esquema 68).



Esquema 68

Además, la reacción puede efectuarse con compuestos homoquirales sin que se afecten los centros quirales no implicados en la formación del doble enlace. Un ejemplo especialmente interesante es la ozonolisis del compuesto *cis*-**12j**. En este caso el sustrato para la ozonolisis es una mezcla de las dos β -lactamas diastereoméricas (enantiómeras en el anillo de 4 eslabones). En el proceso se destruyen los dos centros quirales del anillo de β -lactama (C3 y C4), formándose una mezcla de éteres vinílicos (19:1 a favor del isómero *Z*) en los que el fragmento quiral es enantioméricamente puro. Esto significa que, para la aproximación a éteres vinílicos que se discute, no es relevante el control de la estereoquímica absoluta en el proceso de formación de la β -lactama, siempre que sea posible el control de la estereoquímica relativa *cis-trans*. En el caso de las β -lactamas **36**, disustituidas en C3, los éteres vinílicos también se forman estereoselectivamente. En estos casos la estereoquímica del doble enlace se asignó por medida del efecto n.O.e. entre el metilo y el protón vinílico en los compuestos *cis*-**12o-p** (17% y 8%, respectivamente). Los isómeros *trans* no dieron incrementos n.O.e. en el protón vinílico cuando se irradió el metilo.

Por último, antes de pasar a la discusión sobre el curso de reacción, es necesario indicar que el nuevo proceso de ruptura del anillo β -lactámico descrito es, formalmente, la reacción inversa a la bien conocida síntesis de β -lactamas por reacción de éteres vinílicos con isocianatos,¹² pero con *regioquímica opuesta*. Además, la ruptura del anillo de 2-azetidiona es de tipo **B** (*vide supra*), siendo ésta la primera vez que se describe un proceso de este tipo en condiciones suaves.

Curso de la reacción

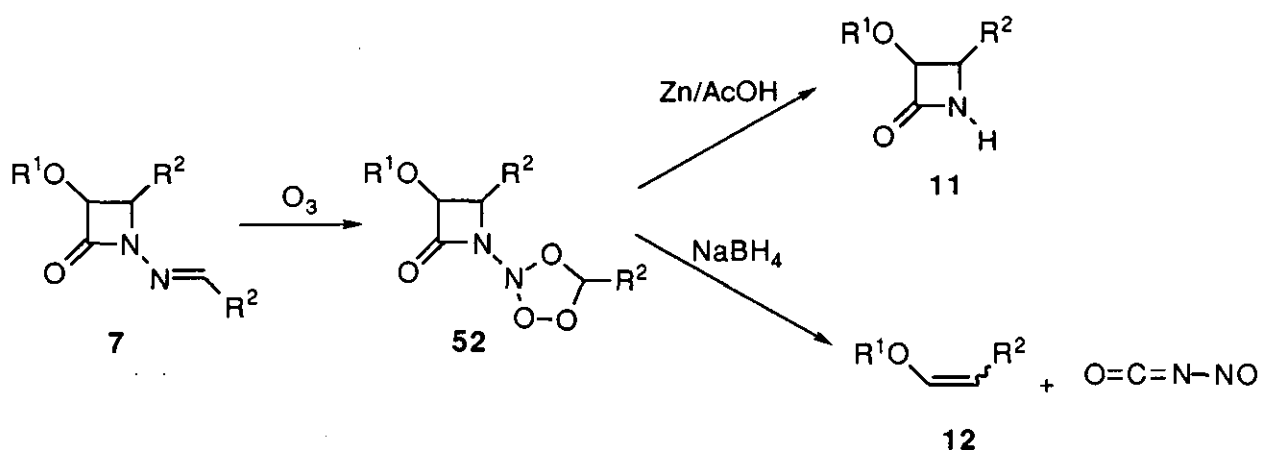
Un primer aspecto a dilucidar es si los éteres vinílicos son productos primarios en la ozonolisis de las *N*-imino- β -lactamas o, por el contrario, se forman durante el tratamiento con NaBH₄. Es bien conocido que los éteres vinílicos son reactivos frente al ozono.¹²² Parece claro entonces que la formación de estos compuestos debe ocurrir durante el tratamiento con NaBH₄, ya que, de otra forma, reaccionarían con el exceso de ozono produciendo otros productos de reacción. Por otra parte, el tratamiento de las mezclas de ozonolisis con otros agentes tales como Me₂S o NaOH/H₂O₂ produce mezclas de reacción complejas o, en el caso del Zn/AcOH, como se ha indicado anteriormente, *NH*- β -lactamas, confirmando que los vinil éteres no deben ser los productos primarios de ozonolisis.

Un segundo aspecto a considerar es si la formación de éteres y esteres vinílicos es un proceso concertado. Según se ha discutido anteriormente, se conocen procesos de ciclorreversión del anillo β -lactámico a través de un proceso [σ 2s- σ 2a] concertado⁸⁵ que ocurren con total retención de la estereoquímica. En nuestro caso se obtiene una mezcla E/Z de éteres vinílicos (Tabla 6) lo que permite descartar, en principio, un proceso totalmente concertado. Sin embargo, cabe la posibilidad de una isomerización del éter enólico en el medio de reacción. Cuando se somete el compuesto **12b** a la acción del NaBH₄ en las mismas condiciones en

¹²² Guesbaum, K.; Kim, W. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5574 y referencias allí citadas.

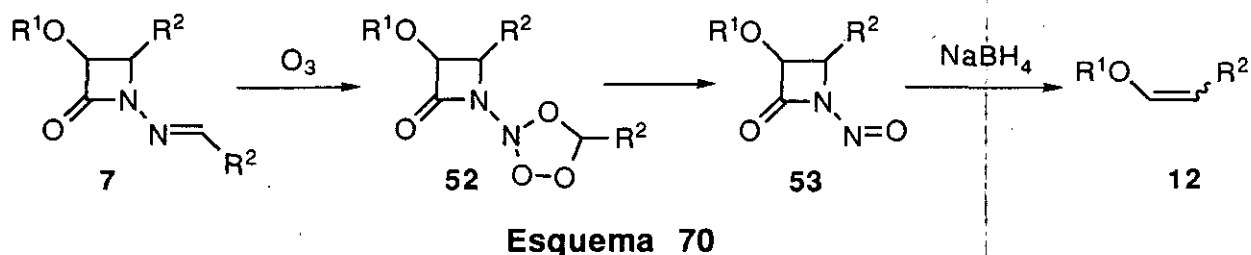
las que se trata el crudo después de la reacción con ozono, la proporción de isómeros E/Z permanece inalterada después de 24 horas. Puede concluirse, por tanto, que la selectividad E/Z es inherente al propio proceso.

De las consideraciones anteriores se podría proponer un curso de reacción que implicaría la formación inicial de un ozónido intermedio **52**, producto primario de ozonolisis que, dependiendo del tratamiento posterior, evolucionaría a éteres vinílicos, a *NH*- β -lactamas o a mezclas de reacción complejas (Esquema 69). La elección del agente de descomposición del ozonido **52** es clave para la obtención de los diferentes productos de reacción.

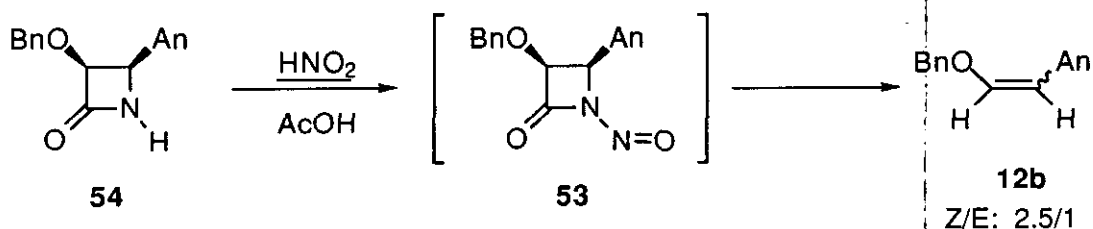


Alternativamente, según los datos existentes en la literatura acerca de procesos de ozonolisis de dimetilhidrazonas,¹²³ podría pensarse en la evolución del ozónido **52** a una *N*-nitroso- β -lactama **53**, que sería el producto primario de ozonolisis, y que posteriormente evolucionaría al éter vinílico por acción del borohidruro de sodio (Esquema 70).

¹²³ (a) Erickson, R.E.; Audruli, P.J.; Collins, J.C.; Lungle, M.L.; Mercer, G.D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 296. (b) Una revisión sobre adición de ozono a dobles enlaces: Kuczkowski, P. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 42.



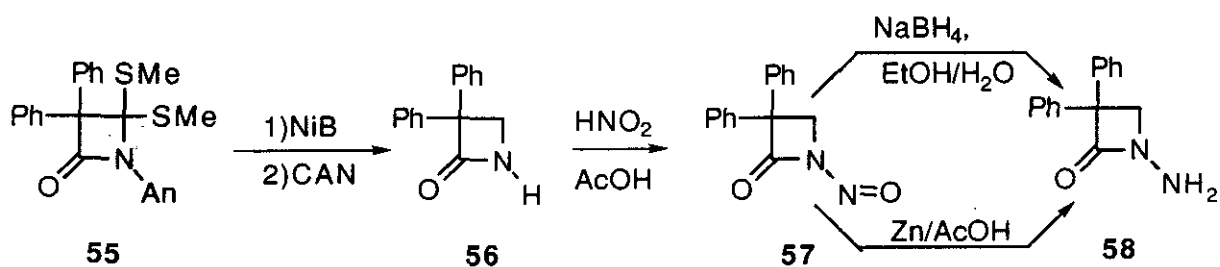
Con el fin de establecer la participación de estas *N*-nitroso- β -lactamas como intermedios en la formación de los éteres vinílicos se intentó la síntesis del compuesto **53** a partir de la *NH*- β -lactama **54** por reacción con HNO_2 en presencia de ácido acético siguiendo la metodología ya descrita para sustratos referibles. En estas condiciones, en lugar de la *N*-nitroso- β -lactama esperada **53**, se obtuvo directamente la mezcla de éteres vinílicos **12b** (Esquema 71). Aunque la diferente selectividad observada en este caso sugiere un curso de reacción diferente para la evolución del *N*-nitrosoderivado, a la vista de este resultado podría pensarse que las *N*-nitroso- β -lactamas **53** son los precursores probables de los vinil éteres **12**.



Con el fin de apoyar esta argumentación, se preparó, entonces, la *N*-nitroso- β -lactama **57** que se obtuvo siguiendo una metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación.¹²⁴ Así, por reacción de la difenilcetena con *p*-anisiliminoditiocarbonato de metilo se obtuvo la β -lactama **55** que se desulfuró con boruro de níquel para obtener, tras la correspondiente desarilación con CAN , la *NH*- β -lactama **56**. En las mismas condiciones de nitrosación anteriores, el compuesto **56** proporcionó el compuesto **57**. Con anterioridad se había descrito

¹²⁴Alcaide, B.; Casarrubios, L.; Dominguez, G.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.*, 1977, en prensa.

que **57** evolucionaba en presencia de Zn/AcOH a la *N*-amino- β -lactama correspondiente.¹²⁵ Efectivamente, el tratamiento con borohidruro sódico del compuesto **57** formó la correspondiente *N*-amino- β -lactama **58** (Esquema 72). Este resultado, lejos de aclarar la posible participación de las *N*-nitroso- β -lactamas como intermedios del proceso de fragmentación parece sembrar nuevas dudas sobre dicho curso de reacción. Parecería, más bien, que la fragmentación ocurriera sobre el ozónido intermedio **52**, y no sobre el propio nitrosocompuesto. Adicionalmente, el tratamiento del nitrosocompuesto **57** con Zn/AcOH proporcionó, así mismo, el compuesto **58**. Como se ha indicado anteriormente las mezclas de ozonólisis de los compuestos **7** proporcionan *NH*- β -lactamas en estas condiciones de reacción. No obstante, podría argumentarse que el compuesto **57**, no sustituido en C4, tuviera una reactividad diferente a la de nuestros sustratos **7**, siempre sustituidos en dicha posición, atribuyendo así un papel decisivo a dicho sustituyente del anillo β -lactámico sobre el resultado de la nitrosación. Al margen del resultado de la nitrosación del compuesto **54** (Esquema 71), el hecho de que los autores que describieron el compuesto **57** comenten que los productos de la nitrosación de *NH*- β -lactamas sustituidas en C4 son inestables y no pueden aislarse, así parece confirmarlo.¹²⁵



Esquema 72

Por otra parte, si se llegase a formar la *N*-nitroso- β -lactama **53**, resultaría difícil de explicar la influencia del sustituyente en C4 sobre el curso de las reacciones con NaBH₄ (fragmentación del anillo de β -lactama) y con Zn/AcOH

¹²⁵ Pifferi, G.; Consonni, P.; Testa, E. *Gazz. Chim. Ita.*, 1967, 97, 1719.

(ruptura del enlace N-N), dado que la *N*-nitroso- β -lactama **57**, no sustituida en C4, se comporta en ambos casos de la misma manera.

En este sentido, el borohidruro sódico ejerce un papel decisivo en la evolución final del ozónido, función que no puede desempeñar, según se deduce de los resultados previamente comentados, ningún otro reactivo.

En definitiva, la reacción de *N*-imino- β -lactamas con ozono parece tener un curso de reacción que comienza con el ataque electrófilo del ozono al doble enlace C=N para formar un ozónido intermedio que, dependiendo del tratamiento posterior evoluciona con ruptura del enlace N-N o con fragmentación del anillo de β -lactama. No parece probable que se llegue a formar en el medio de reacción un compuesto *N*-nitrosado, sino que la descomposición del ozónido conduce directamente a los productos de reacción.

CAPITULO IV. SINTESIS DE CARBAPENAMS

CAPITULO IV. SINTESIS DE CARBAPENAMS

1. Antecedentes bibliográficos

Como se ha comentado antes, el descubrimiento en 1976 de la tienamicina,¹²⁶ un antibiótico muy activo obtenido por fermentación de *Streptomyces cattleya*, con un esqueleto β -lactámico bicíclico previamente desconocido, para el que se asignó el nombre de carbapenem, marcó el inicio de una nueva era en la química y biología de los antibióticos β -lactámicos. En la actualidad el número de carbapenems de origen natural sobrepasa la treintena. Los representantes más característicos son las tienamicinas, los ácidos olivánicos,¹²⁷ las carpetimicinas,¹²⁸ las asprenomicinas,¹²⁹ las pluracidomicinas¹³⁰ y los carbapenems del grupo PS.¹³¹

La mayoría de los carbapenems son antibióticos de elevada actividad y amplio espectro. Un estudio detallado de la relación entre la sustitución, la estereoquímica y la actividad antibiótica de estos compuestos, muestra que dicha actividad está ligada a la combinación de una estereoquímica 6R y una configuración *cis* o bien una estereoquímica 6S y una configuración *trans* en la β -lactama (Figura 16).¹³²

¹²⁶ Kahan, J.S.; Kahan, F.M.; Goegelman, R.; Currie, S.A.; Jackson, M.; Stapley, E.O.; Miller, T.W.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernandez, S.; Woodruff, H.B.; Birnbaum, J. *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1.

¹²⁷ (a) Birnbaum, A.G.; Butterworth, D.; Cole, M.; Hanscomb, G.; Hood, J.D.; Reading, C.; Rolinson, G.N. *J. Antibiot.* **1979**, *29*, 668. (b) Brown, A.G.; Corbett, D.F.; Eglington, A.J.; Howarth, T.T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 523. (c) Corbett, D.F.; Eglington, A.G.; Howarth, T.T. *ibid.* **1977**, 953.

¹²⁸ (a) Nakayama, M.; Iwasaki, A.; Kimura, S.; Mizoguchi, T.; Tanabe, S.; Murakami, A.; Watanabe, I.; Okuchi, M.; Itoh, H.; Saino, Y.; Kobayashi, F.; Mori, T. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 1388. (b) Nozaki, Y.; Harada, S.; Kitano, K.; Imada, A. *ibid.* **1984**, *37*, 218.

¹²⁹ a) Tanaka, K.; Shoji, J.; Terui, Y.; Tsuji, N.; Kondo, E.; Mayama, M.; Kawamura, Y.; Hattori, T.; Matsumoto, K.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 909. (b) Shoji, J.; Hinoo, H.; Sakazaki, R.; Tsuji, N.; Nagashima, K.; Matsumoto, K.; Takahashi, Y.; Kozuki, S.; Hattori, T.; Kondo, E.; Tanaka, K. *ibid.* **1982**, *35*, 15.

¹³⁰ Tsuji, N.; Nagashima, K.; Kobayashi, M.; Terui, Y.; Matsumoto, K.; Kondo, E. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 536.

¹³¹ Okamura, K.; Hirata, S.; Okumura, Y.; Fukagawa, Y.; Shimauchi, Y.; Kouno, K.; Ishikura, T. *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 480.

¹³² Basker, M.J.; Boon, R.J.; Hunter, P.A. *J. Antibiot.* **1980**, *33*, 878.

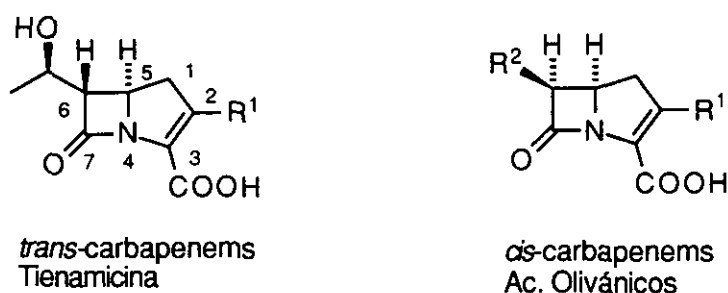


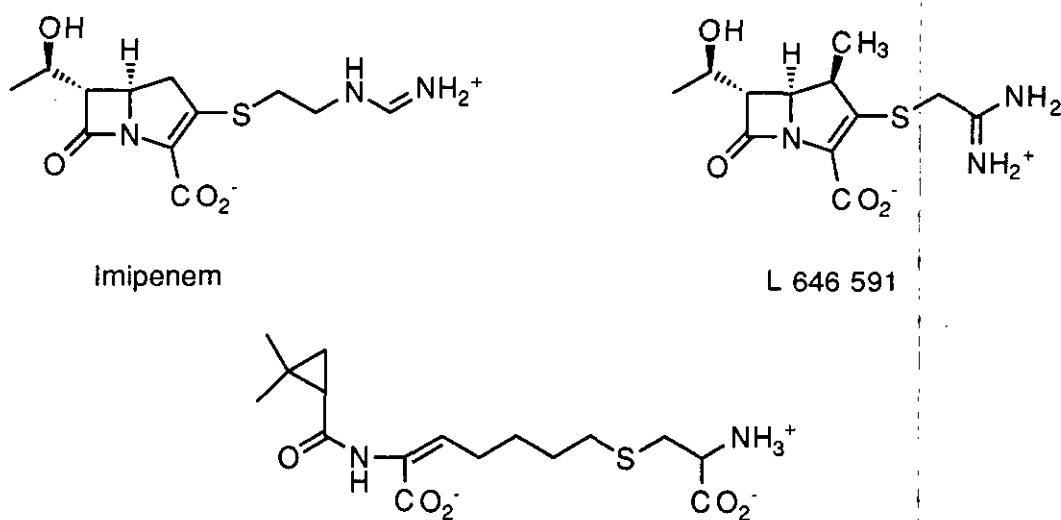
Figura 16

Los carbapenems son, por otra parte, compuestos muy reactivos a causa de la inherente inestabilidad del sistema bicíclico altamente tensionado. Son estables únicamente en un limitado rango de pH cercano a 7. Un problema adicional lo constituye el hecho de que, si bien son suficientemente estables frente a β -lactamasas, se hidrolizan fácilmente por acción de la dihidropeptidasa I y, por consiguiente, son *inactivos in vivo*. Así, por ejemplo, la formimidooiltienamicina (Imipenem MK-0787),¹³³ se debe administrar junto a un inhibidor de peptidasas, la cilastatina, que inhibe el metabolismo del imipenem en el hígado y previene su nefrotoxicidad (Figura 17).¹³⁴

Los problemas indicados anteriormente hacen que la síntesis química de carbapenems con resistencia a peptidasas y mayor estabilidad química sea un objetivo prioritario de la industria farmacéutica, con vistas a su empleo como antibióticos de amplio espectro en las primeras décadas del siglo XXI. Así, por ejemplo, la introducción de un grupo metilo sobre C1 en el carbapenem, estabiliza la molécula frente a dihidropeptidasas. Un ejemplo es el antibiótico L-646591 (Figura 17).

¹³³ Wildonger, K.J.; Laenza, W.J.; Miller, T.W.; Christensen, B.J. *19th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Boston 1979, Abstr. No. 228.

¹³⁴ Kropp, H.; Sundelof, J.G.; Kahan, J.S.; Kahan, F.M.; Birnbaum, A.G. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1980, 17, 993.



Imipenem

L 646 591

Cilastatina

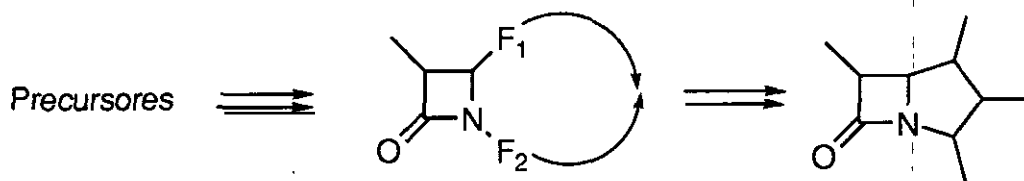
Figura 17

1.1. Síntesis de carbapenems. Generalidades

La construcción del sistema bicíclico [5-4] característico de los carbapenems supone la resolución de dos problemas fundamentales, a saber:

- La construcción de un sistema bicíclico tensionado, y
- El control de la estereoquímica *cis-trans* y de la estereoquímica absoluta.

Los protocolos existentes hasta la fecha para la síntesis de carbapenems se basan fundamentalmente en la preparación de un anillo de β -lactama monocíclico adecuadamente funcionalizado, sobre el que se efectúa posteriormente el cierre del segundo anillo (Esquema 73).¹³⁵



Esquema 73

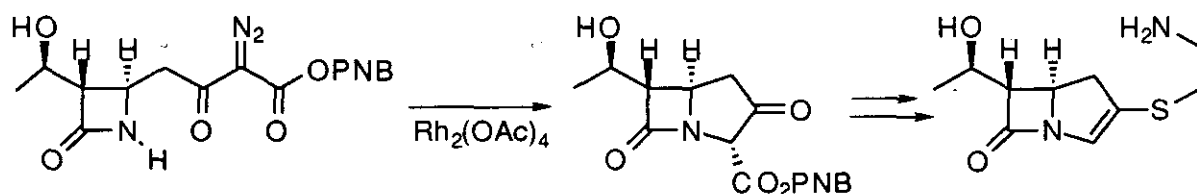
¹³⁵ (a) Georg, G. en *Studies in Natural Product Chemistry*. Rahman, A-ur, Ed: Elsevier Science, Amsterdam, 1989. vol. 4. pp. 431-487. (b) Palomo, C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. 1990. (c) Nagahara, T.; Kautam, T. *Heterocycles*, 1987, 25, 729.

1.2. Métodos de cierre del segundo anillo

Una vez preparada la β -lactama monocíclica adecuadamente funcionalizada, por los diversos métodos existentes,¹⁻⁴ se procede al cierre del segundo anillo, teniendo en cuenta las dificultades que supone la preparación de sistemas tan tensos como los carbapenems. Existe una amplia variedad de métodos para hacer esta transformación que han sido revisados repetidamente.¹³⁶ A continuación se indican algunos de los más relevantes como ejemplos ilustrativos de la estrategias sintéticas generales para acceder a estos sistemas.

- Inserción de carbenoides de rodio¹³⁷

El método más eficaz de los conocidos hasta la fecha para el cierre del segundo anillo de los carbapenems implica la termolisis de un diazocompuesto (usualmente una diazocetona) en presencia de acetato de rodio. De esta forma se genera un carbenoide de rodio intermedio que inserta eficazmente en el N-H lactámico. El resultado es la formación de un β -cetoéster cíclico con excelente rendimiento que puede transformarse en el antibiótico deseado en pocas etapas (Esquema 74).



Esquema 74

- Ciclaciones de tipo Dieckmann

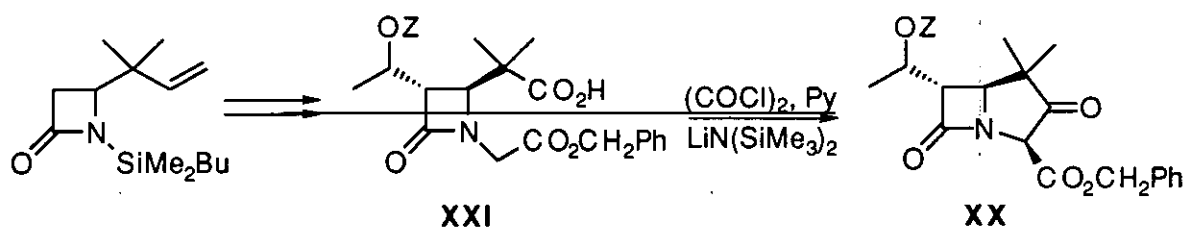
El cierre del segundo anillo mediante ciclaciones de tipo Dieckmann¹³⁸ está directamente relacionado con nuestro trabajo. Por ejemplo, el *trans*-carbapenem **XX** se preparó por tratamiento básico de **XXI** (Esquema 75). Análogamente, la ciclación

¹³⁶ Véase ref. 11d. Cap 5.

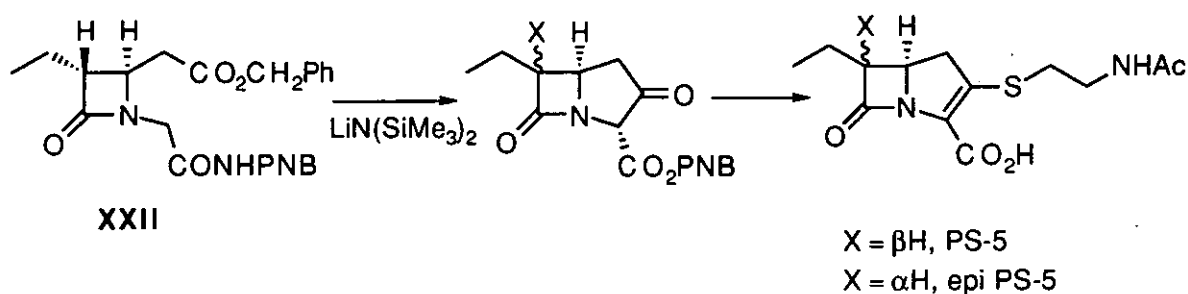
¹³⁷ Balkovec, J.M.; Szymonifka, M.J.; Heck, J.V.; Ratcliffe, R. W. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1172

¹³⁸ Shibuya, M.; Kurekani, M; Kuboca, S. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2659

estereoselectiva de **XXII** condujo a un 2-oxocarbapenem el cual se transformó en (\pm) PS-5 (Esquema 76).¹³⁹



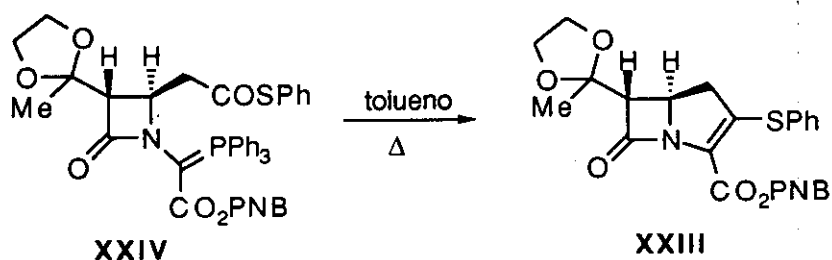
Esquema 75



Esquema 76

- *Ciclaciones reductoras. Reacciones de tipo Wittig*

Las reacciones de Wittig intramoleculares se han empleado con frecuencia, así mismo, en la síntesis del esqueleto de carbapenem. Por ejemplo, el compuesto **XXIII** se obtuvo desde el fosforano **XXIV** por calefacción en tolueno (Esquema 77).¹⁴⁰



Esquema 77

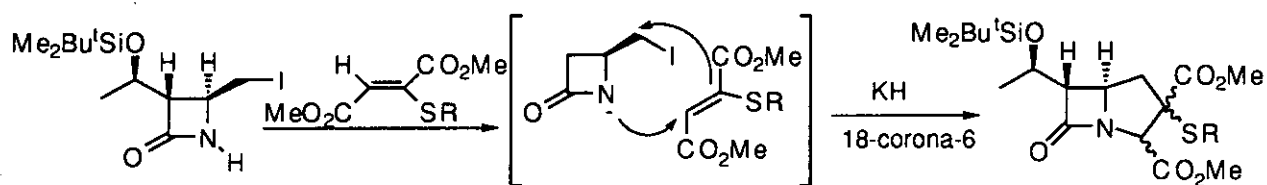
¹³⁹ Hacanaka, M.; Yamamoto, Y.; Nicta, H.; Ishimaro, T.; *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3883.

¹⁴⁰ Fetter, J.; Lemper, K.; Kajtar-Peredy, M.; Bujtas, G.; Simig, G. *J. Chem. Res. (S)*, 1987, 28.

- Ciclaciones de Michael intramoleculares

La ciclación de tipo Michael intramolecular se ha usado profusamente en la preparación de *cis* y *trans* carbapenems. En este contexto se han empleado diferentes aceptores Michael para efectuar el cierre actuando el NH amídico como dador. Un ejemplo reciente es la ciclación intramolecular de nitroolefinas.¹⁴¹

La ciclación [3+2] representada en el Esquema 78 está directamente relacionada con este tipo de reacciones. En este caso el aceptor Michael genera un enolato por ataque del nitrógeno amídico, el cual se alquila intramolecularmente con un resto yodoalquilo presente en la monolactama original. (Esquema 78).¹⁴²



Esquema 78

- Otros procesos

Junto a los métodos más empleados descritos anteriormente, se han desarrollado también métodos como la ciclación intramolecular de compuestos tricarbónicos,¹⁴³ procesos de ciclación radicalica,¹⁴⁴ y reacciones de sulfenoaminación.¹⁴⁵

El empleo de reactivos organometálicos para promover el cierre del segundo anillo de los carbapenems (una aproximación que es objeto de investigación en nuestro grupo de trabajo) es también un proceso eficiente. Por ejemplo, la ciclación de la alenil-β-lactama **XXV** en presencia de catalizadores de Pd forma el correspondiente carbapenem **XXVI**, con rendimientos aceptables (Esquema 79).¹⁴⁶

¹⁴¹ Barrett, A.G.M.; Graboski, G.G.; Sabat, M.; Taylor, S.J.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4693.

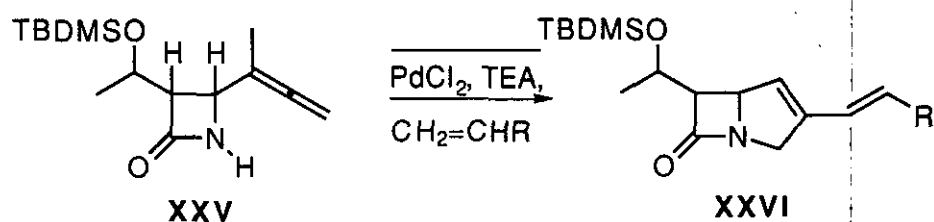
¹⁴² Fujimoto, K.; Iwano, Y.; Hirai, K.; *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1151.

¹⁴³ Wasserman, H.H.; Han, W.T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3747.

¹⁴⁴ Bachi, M.B.; Mesmaeker, A.; Mesmaeker, M.S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2637.

¹⁴⁵ Ihara, M.; Haga, Y.; Yonekura, M.; Ohsawa, T.; Fukumoto, F.; Kametani, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7345.

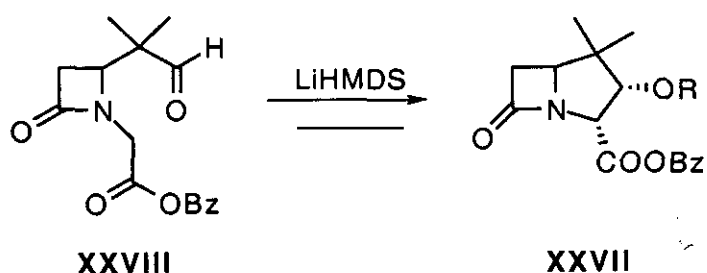
¹⁴⁶ Prasad, J.S.; Liebeskind, L.S. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4253.



Esquema 79

1.3. Cierre del segundo anillo por condensación aldólica intramolecular

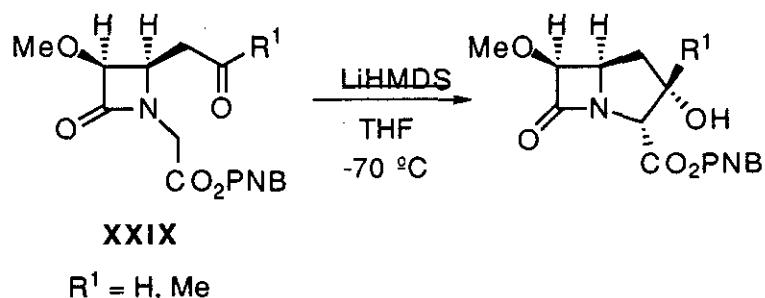
La formación de β -lactamas bicíclicas por cierre del segundo anillo via una condensación aldólica intramolecular, es menos frecuente que otros métodos anteriormente citados, probablemente porque la reacción implicaría enolización competitiva, si ello fuere posible, y por la elevada tensión estérica de los productos de reacción que favorecerían la reacción retroaldólica. Sin embargo, el empleo de sistemas monolactámicos con sustituyentes con una posición enolizable única permite obviar el problema de la enolización competitiva, mientras que condiciones de reacción adecuadas permiten subsanar el segundo problema. A pesar de ello los antecedentes para este tipo de ciclaciones son limitados. Por ejemplo, Shibuya y Kubota describen la preparación del 1,1-dimetilcarbapenam **XXVII** por ciclación de un aldehído no enolizable **XXVIII** (Esquema 80).¹⁴⁷ La formación de estos productos no presenta problemas estereoquímicos adicionales ya que la posición 6 del sistema bicíclico no está sustituida.



Esquema 80

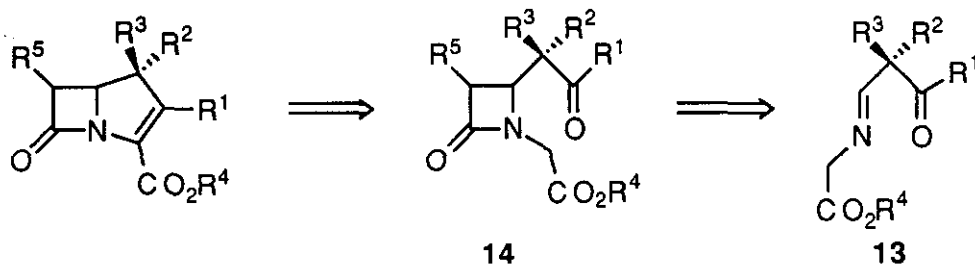
¹⁴⁷ Shibuya, M.; Kubota, S. *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 4009.

Foxton¹⁴⁸ ha preparado, asimismo, núcleos de carbapenem por reacción aldólica del aldehído enolizable **XXIX**, en medio básico, obteniendo *cis*-carbapenems con rendimientos moderados. Este trabajo demuestra que la presencia de un aldehído no enolizable en la posición 4 de la monolactama de partida no es necesaria para efectuar el cierre del segundo anillo utilizando una reacción de condensación aldólica intramolecular (Esquema 81).



Esquema 81

En esta memoria hemos utilizado esta metodología para acceder al sistema de carbapenam. La idea central de nuestra estrategia sintética ha consistido en utilizar sustratos imínicos adecuadamente funcionalizados para acceder a estos sistemas en el mínimo número de etapas sintéticas. Así, hemos diseñado una entrada directa a precursores de carbapenems por condensación aldólica intramolecular de *N*-alcoxicarbonilmetil- β -lactamas **14**, portadoras de una cadena de 2-oxoalquilo en posición 4, fácilmente accesibles, a su vez, por reacción de Staüdingger de las 1,3-iminocetonas **13** (Esquema 82).



Esquema 82

¹⁴⁸ Foxton, M.W.; Mearman, R.C.; I. Wall, C.E.; Ward, P. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4009.

Las rutas descritas hasta ahora para acceder a las β -lactamas **14** implican, bien transformaciones en muchas etapas de β -lactamas-4-sustituidas adecuadas, o bien manipulación y protección de grupos funcionales partiendo de iminas 3-funcionalizadas.

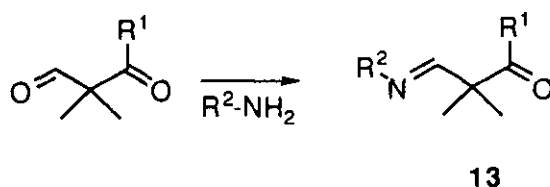
2. Síntesis de iminas derivadas de 1,3-cetoaldehidos **13**

Las iminas derivadas de compuestos dicarbonílicos **13**, se obtuvieron fácilmente por condensación directa de las aminas con los correspondientes 1,3-cetoaldehidos, a temperatura ambiente, en disolución de éter y en presencia de MgSO_4 como agente desecante. Los diferentes compuestos **13** junto con sus rendimientos se indican en la Tabla 7. A su vez, los cetoaldehidos se prepararon con facilidad por reacción de la enamina derivada de isobutiraldehído y morfolina con el correspondiente cloruro de ácido, siguiendo métodos bien establecidos en la literatura.¹⁴⁹

La imina **13c**, derivada de glicinato de metilo, se preparó eficazmente a reflujo de benceno en presencia de tamiz molecular, dado el bajo rendimiento obtenido a temperatura ambiente. En todos los casos, la imina se obtuvo con una pureza adecuada y no se purificó posteriormente para su empleo en la preparación de β -lactamas.

¹⁴⁹(a) Alcaide, B.; Alajarín, R.; Rodríguez-López, J.; Plumet, J. *Synthesis*, 1988, 440. (b) Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R.; *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 207.

Tabla 7. Síntesis de 1,3-iminocetonas 13



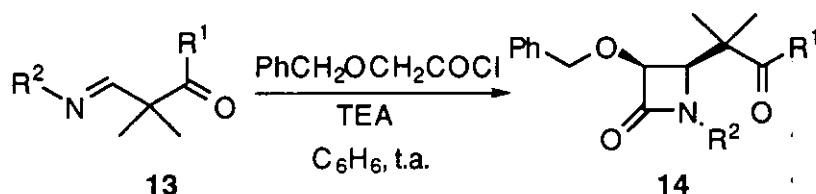
Compuesto	R ¹	R ²	Rto (%) ^a
13a	Ph	An	60
13b	Ph	PhCH ₂	62
13c	Ph	MeOCOCH ₂	85
13d	Me	An	70
13e	Me	PhCH ₂	75
13f	Me	CH ₂	70
13g	Me	MeOCOCH ₂	80
13h		MeOCOCH ₂	76
13i		CH ₂	61
13j		CH ₂	90

^a En producto crudo con datos espectroscópicos correctos.

3. Síntesis de β-lactamas 4-(α,α-dimetil-β-oxoalquil)-sustituidas 14

Debido a que la reacción de iminas derivadas de 1,3-cetoaldehidos y cloruros de ácido en presencia de trietilamina no se había estudiado previamente, en primer lugar procedimos a determinar el alcance de esta reacción, en lo que a variación de los restos sobre la estructura de la imina se refiere así como a establecer las condiciones de reacción idóneas. Como cloruro de ácido se eligió el cloruro de

benciloxiacetilo ya que combina adecuadamente una buena reactividad con la posibilidad de introducir un grupo sintéticamente versátil en la posición 3 del anillo β -lactámico (Esquema 83).

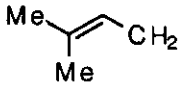
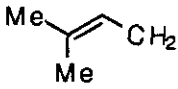

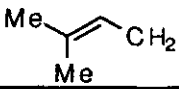
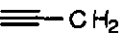


Esquema 83

Por reacción del cloruro de benciloxiacetilo con las iminas **13** en presencia de trietilamina, usando benceno como disolvente, a temperatura ambiente (excepto la imina **13i** que requirió reflujo de benceno para reaccionar), se obtuvieron las correspondientes β -lactamas con buenos rendimientos en la mayoría de los casos estudiados. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 8.

Como se deduce de los datos de la Tabla 8 la reacción es compatible con restos arilo, alquilo y ester unidos al nitrógeno imínico, así como dobles y triples enlaces de restos alilo y propargilo respectivamente. Esta versatilidad estructural hace la reacción especialmente atractiva, ya que permite introducir restos potencialmente útiles en el desarrollo de nuevos métodos de formación del segundo anillo (*vide infra*). Adicionalmente, la reacción no afecta a diversos grupos funcionales sobre la cadena de la posición 4.

Tabla 8. Síntesis de β -lactamas 4-(α,α -dimetil- β -oxoalquil)sustituidas 14

Compuesto	R ¹	R ²	Rto (%) ^a
14a	Ph	An	80
14b	Ph	PhCH ₂	60
14c	Ph	CH ₂ COOMe	86
14d	Me	PhCH ₂	25
14e	Me	CH ₂ COOMe	70
14f		CH ₂ COOMe	67
14g			89
14h			80

^a. En producto puro, con datos analíticos correctos.

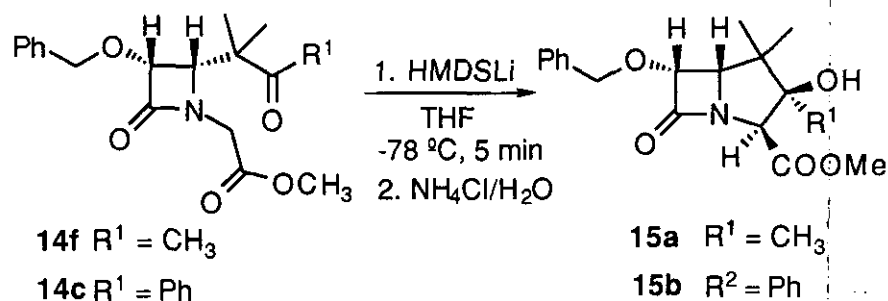
En todos los casos estudiados la estereoselectividad de la reacción fue total con formación exclusiva de las β -lactamas *cis* según se deduce fácilmente de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ (5.1-5.8 Hz). Aceptando la operatividad del modelo estereoquímico que estamos manejando, la baja estabilidad del catión iminio intermedio, debido a la presencia de grupos alquilo en la posición 4 emergente, dificulta la isomerización del enlace carbono-nitrógeno parcialmente doble, que conduciría al isómero *trans*, resultando por consiguiente una total selectividad *cis*.

La caracterización de las β -lactamas se efectuó a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos. La banda de tensión carbonílica amídica aparece en el rango típico de las β -lactamas (1740-1750 cm^{-1}), así como la tensión del grupo cetónico en posición 4 (1670-1700 cm^{-1}). Los protones sobre C3 y C4 aparecen entre 4.30 y 5.09 ppm, asignándose el doblete más desapantallado a H3. Los espectros de ^{13}C RMN confirman la asignación del núcleo de β -lactama, presentando la resonancia amídica entre 169.3 y 166.1 ppm, valores típicos para

este tipo de compuestos. El resto de los datos particulares de cada compuesto se describen en la Parte Experimental.

4. Síntesis de 1,1-dimetilcarbapenams 15 y 16

La reacción de los compuestos **14** con hexametildisilamiduro de litio (HMDSL_i) ha permitido obtener de forma totalmente estereocontrolada los *cis*- y *trans*- carbapenams **15** y **16**, con excelentes rendimientos. La formación de uno u otro isómero depende exclusivamente del tiempo de reacción. Consideremos, en primer lugar, la ciclación a sistemas de *cis*-carbapenam. Cuando las β-lactamas **14** se trataron con una disolución de HMDSL_i, generada por tratamiento de hexametildisilazano con BuⁿLi en THF a -78 °C, se obtuvieron, después de cinco minutos de reacción, los *cis*-carbapenam **15**. En los casos ensayados los productos de reacción se obtuvieron como un único diastereómero, según se dedujo del análisis cuidadoso de los crudos de reacción por ¹H RMN (Esquema 84).



Esquema 84

La asignación de la estructura y estereoquímica de estos compuestos se realizó utilizando técnicas de RMN. La estructura de *cis*-carbapenam se dedujo directamente de los valores de la constante de acoplamiento $J_{5,6} = 5.1$ Hz característica de este tipo de fusión. La desaparición del carbonilo cetónico del compuesto de partida y la aparición de un nuevo singlete (4.27-5.14 ppm) asignable al CH carbinólico del aldol confirman que el proceso de ciclación ha tenido lugar.

El problema de la asignación de la estereoquímica relativa del sistema aldólico sobre el anillo de cinco eslabones se resolvió utilizando experimentos n.O.e. y NOESY. En la Figura 18 se muestran los efectos observados, tanto en la irradiación selectiva en condiciones n.O.e., como en los experimentos NOESY.

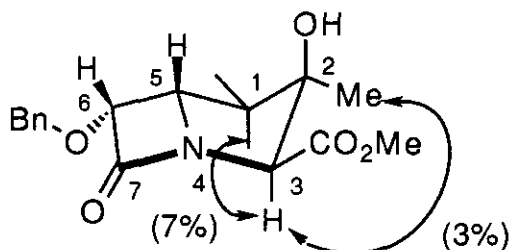


Figura 18

Así, la irradiación de H5 en condiciones n.O.e. no produce más que un pequeño efecto en uno de los metilos del grupo gem-dimetilo en posición 1. Cuando se irradia el metilo en 2 del compuesto **15a** hay un claro efecto n.O.e. con el H3 y con los dos metilos en 1. Los espectros NOESY confirman estos datos y permiten observar además otros pequeños efectos que corroboran la estructura, como el efecto del protón H5 sobre el OMe o el del metilo en 2 sobre el OCH₂ en 6.

La formación de un sólo estereoisómero en el proceso de ciclación de los compuestos **14**, puede explicarse en términos de un estado de transición quelado como el representado en la Figura 19. La ciclación intramolecular del enolato del ester con estereoquímica *Z* **59**, conduciría al producto observado con estereoquímica relativa *sin*. **14**.¹⁵⁰

¹⁵⁰Para una revisión sobre condensación aldólica, ver: Heathcok, C.H. en *Asymmetric Synthesis* Morrison, J.D. ed. Academic Press, Inc.; vol. 3, pp. 111, 1984. Para una discusión relacionada ver ref. 138.

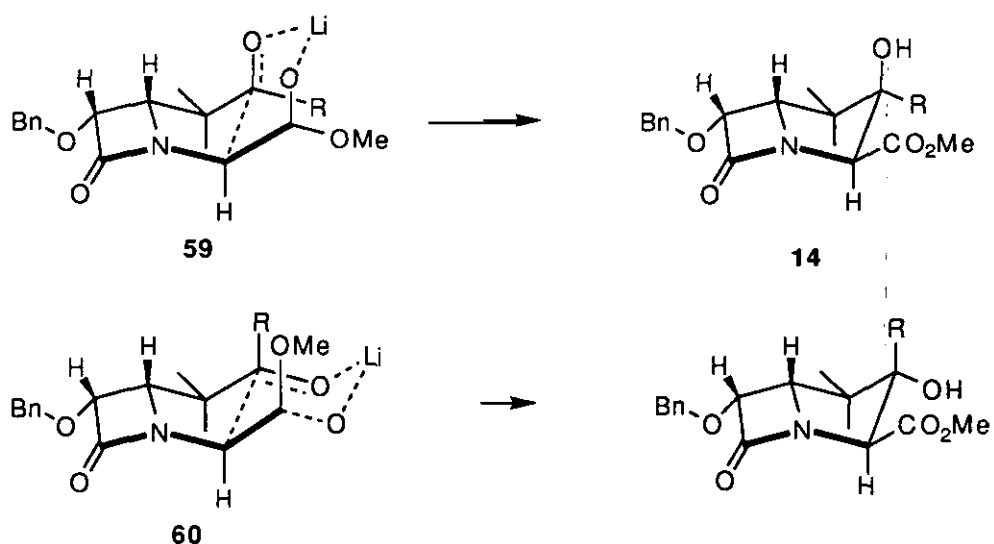
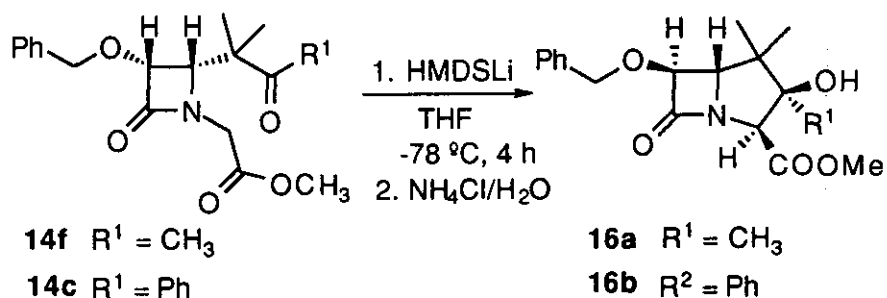


Figura 19

Estados de transición alternativos como por ejemplo **60**, que darían lugar a isómeros *anti*, en los que el enolato del ester tuviese una configuración E estarían claramente menos favorecidos, debido a interacciones de tipo 1,3-diaxial. A la vista de esta propuesta mecanística, no es de extrañar que la ciclación sea totalmente *sin*-selectiva ya que la estereoquímica de los productos finales viene dictada por una enolización Z-selectiva y por una orientación fija de ambos, el enolato y el aceptor carbonílico, en el estado de transición debida a la quelación con el átomo metálico.

Cuando la ciclación de las monolactamas **14** se efectuó en condiciones idénticas a las empleadas para obtener los compuestos *cis*-**15**, pero el tiempo de reacción se incrementó hasta cuatro horas, se obtuvieron los correspondientes carbapenam pero ahora con estereoquímica *trans* en el núcleo β -lactámico (Esquema 85).



Esquema 85

El valor de la constante de acoplamiento $J_{5,6}$ comprendido entre 1.5 y 1.8 Hz fue determinante para la asignación estereoquímica. La asignación de la estereoquímica del fragmento aldólico como *sin* se efectuó nuevamente, utilizando técnicas n.O.e. y NOESY. En la Figura 20 se muestran los principales incrementos observados, tanto en la irradiación selectiva en condiciones n.O.e. como en experimento NOESY. La discusión de esta asignación es análoga a la efectuada anteriormente para los isómeros *cis*.

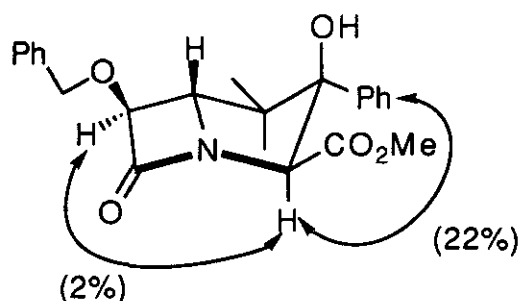


Figura 20

De nuevo la formación exclusiva del aldol con estereoquímica *sin* puede explicarse a partir de un estado de transición quelado como el discutido anteriormente para el isómero *cis*. La epimerización sobre C6 no debe tener mayores efectos sobre la conformación preferida del estado de transición, como se demuestra por el resultado estereoquímico análogo al obtenido en los isómeros *cis*.

Los rendimientos de estos dos procesos así como los principales datos espectroscópicos de los compuestos **15** y **16**, se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Síntesis de 1,1-dimetilcarbapenam 15 y 16

Comp.	Rto (%)	P.F. (°C)	¹ H RMN		
			H5	H6	J _{5,6} (Hz)
15a	80	185-187	3.87	4.92	4.8
15b	70	182-184	4.13	4.95	4.8
16a	70	Aceite	3.16	3.87	1.8
16b	70	128-130	3.34	4.02	1.5

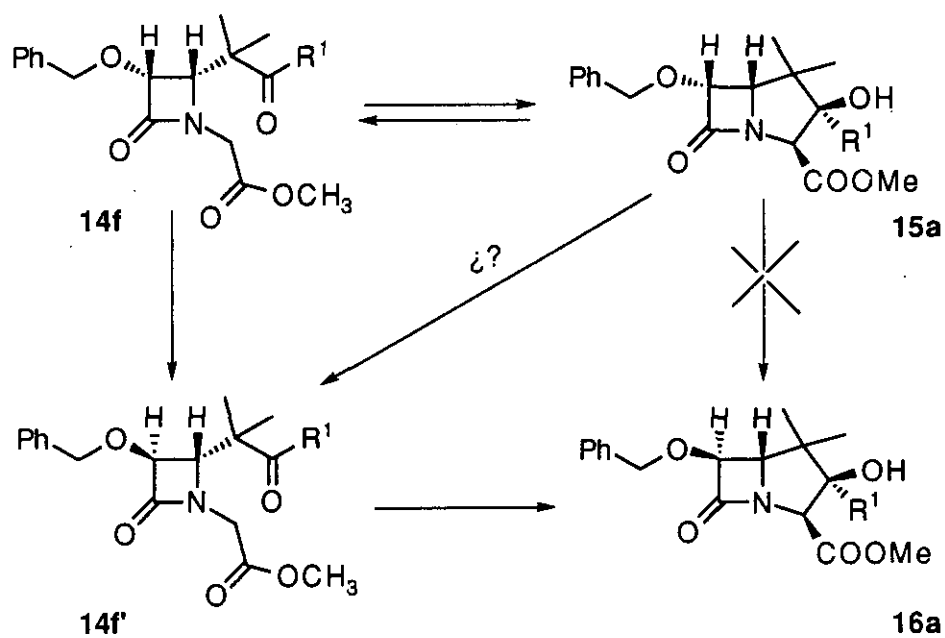
En cuanto al problema de la formación selectiva de los isómeros *cis* o *trans* dependiendo únicamente del tiempo de reacción, parece claro que la ciclación debe preceder al proceso de epimerización sobre C6 si se tiene en cuenta que los productos *cis* se forman *exclusivamente* a cortos tiempos de reacción. El problema de la formación de los isómeros *trans* no es, sin embargo, trivial. La conclusión inmediata sería que los isómeros *trans* (los isómeros termodinámicamente más estables), se forman por epimerización de la posición 6 de los isómeros *cis* inducida por el exceso de base.¹⁵¹ Sin embargo, cuando el compuesto *cis* **15a** se sometió a condiciones de reacción análogas a las empleadas para obtener su isómero *trans* no se obtuvo este último compuesto sino mezclas de reacción complejas. Este dato experimental nos obliga a considerar nuevos caminos de reacción para la formación de los isómeros *trans*-carbapenam.

Cuando la evolución de la reacción de la monolactama **14a** en las condiciones usuales se siguió por ¹H RMN, se observó en primer lugar la formación del *cis*-carbapenam **15a**, formación que se completó a los cinco minutos de reacción. Sin embargo al cabo de una hora en el espectro de la mezcla de reacción se detectaron el *cis*-carbapenam, **15a**, trazas del *trans*-carbapenam **16a**, y la monolactama *cis*-**14a**. A medida que transcurrió el tiempo, la formación del producto

¹⁵¹El proceso de isomerización *cis-trans* en β-lactamas por efecto de bases análogas a las empleadas en este trabajo está bien documentado en la bibliografía. Vease, por ejemplo: Alcaide, B.; Domínguez, G.; Escobar, G.; Parreño, U.; Plumet, J. *Heterocycles*, **1986**, *24*, 1579.

trans -**16a** aumentó detectándose la formación de un nuevo producto monocíclico similar al *cis*-**14a**, pero con estereoquímica *trans*. Por último, a tiempos mayores se produjo la formación del *trans*-carbapenam **16a**, que descompone si se prolonga el tiempo de reacción.

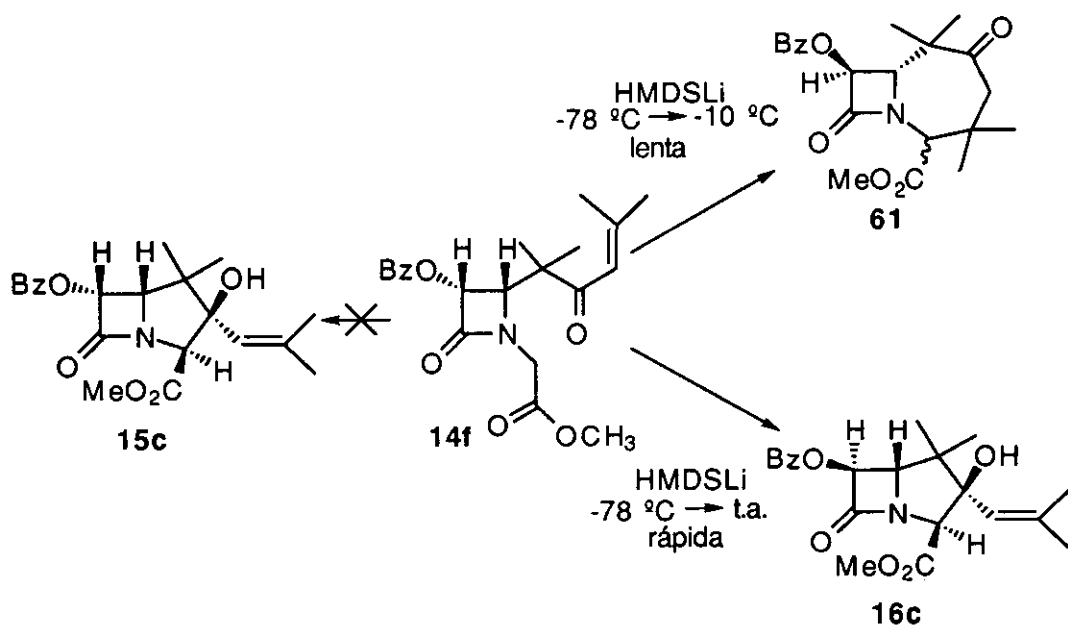
Aunque serán necesarios estudios adicionales antes de proponer un curso de reacción inequívoco para la formación de los *trans* carbapenam, la propuesta mecanística recogida en el Esquema 86 es coherente con los datos disponibles en este momento.



Esquema 86

El curso de reacción propuesto, implicaría un equilibrio, via reacción retroaldólica, entre la *cis*-monolactama de partida **14f** y el *cis*-carbapenam **15a**. La *cis*-monolactama **14f** sería epimerizada irreversiblemente por la base al isómero *trans*, termodinámicamente más estable, que ciclaría, posteriormente, al *trans*-carbapenam **16a**, producto final de estas reacciones. La apertura de **15a**, via reacción retroaldólica-epimerización, a la *trans* monolactama **14f'** no puede descartarse en estos momentos.

Finalmente, se están realizando ensayos preliminares sobre los compuestos **14** con el fin de extender esta metodología a la preparación de otros carbapenam más funcionalizados. Los primeros resultados son muy prometedores. Así, el tratamiento de la monolactama **14g** con HMDSL*i* en las condiciones usuales ha conducido a la formación de un producto que mantiene el anillo de β -lactama. Los datos de ^1H RMN para este producto no son coherentes con la estructura de carbapenam **15c** esperada, sino más bien son atribuibles al aducto Michael **61**. Cuando la reacción se repitió en las mismas condiciones pero dejando subir rápidamente la temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hasta temperatura ambiente, se obtuvo un producto diferente del anterior cuyos datos espectroscópicos fueron coherentes con la estructura de carbapenam prevista (Esquema 87). Ambos productos tienen además estereoquímica *trans*. Aunque esta reacción se está investigando en estos momentos parece ser que nos encontramos de nuevo en una situación en la que las condiciones de reacción son críticas. La formación de β -lactamas con estructura de biciclo [4,7] por ciclación de Michael intramolecular es desconocida en la bibliografía. El carbapenam **16c** tiene ya la funcionalidad latente adecuada para la preparación de nuevos derivados potencialmente activos (Esquema 87).



Esquema 87

Los resultados expuestos anteriormente son una muestra del enorme potencial sintético de las β -lactamas derivadas de 1,3-iminocetonas en la preparación estereocontrolada de *cis* y *trans*-carbapenams. Aunque hasta ahora nos hemos centrado en la formación del segundo anillo por condensación aldólica, algunas de las β -lactamas **14** se están utilizando en nuestro grupo de trabajo como sustratos en el desarrollo de nuevos procesos de ciclación inducidos por metales.

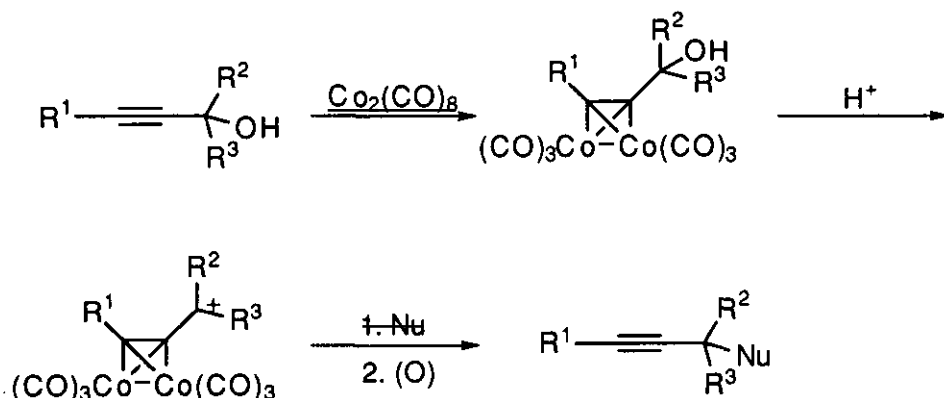
CAPITULO V.

**SINTESIS DE *NH*- β -LACTAMAS A PARTIR DE
COMPLEJOS DE *N*-PROPARGIL HEXACARBONIL
DICOBALTO, VIA UNA REACCION DE NICHOLAS.**

CAPITULO V. SINTESIS DE NH-β-LACTAMAS A PARTIR DE COMPLEJOS DE N-PROPARGIL HEXACARBONIL DICOBALTO, VIA UNA REACCION DE NICHOLAS

1. La reaccion de Nicholas

La estabilización de carbocationes en posiciones adyacentes a un centro metálico es un efecto bien documentado.¹⁵² Entre otros ejemplos que evidencian este efecto, pueden citarse el complejo cloruro de bencilo-Cr(CO)₃, que se hidroliza 10⁵ veces más rápido que el propio cloruro, o la gran estabilidad de los carbocationes de α-ferrocenilo. No obstante, se ha dedicado poco esfuerzo, por el momento, para aprovechar el potencial sintético de este efecto. Uno de los pocos casos conocidos es la reacción de Nicholas que emplea alcoholes o éteres propargílicos complejados a cobalto, complejación que facilita enormemente la ruptura heterolítica del sustituyente (OH, OR) en α. Estos complejos por tratamiento con HBF₄ o un ácido de Lewis forman carbocationes estabilizados por el centro metálico, que pueden capturarse posteriormente con nucleófilos (Esquema 88).⁸

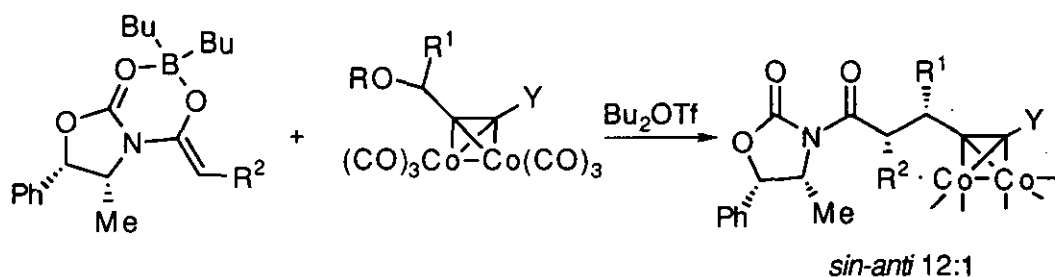


Esquema 88

Una variante sumamente elegante de este proceso es la reacción de enolatos homoquirales con complejos propargil-Co₂(CO)₆ bajo catálisis de

¹⁵² Algunas revisiones: (a) Cais, M. *Organomet. Chem. Rev.*, **1966**, *1*, 435. (b) Haynes, L.; Pettit, R. en *Carbonium Ions*; Olah, G. A., Schleyer, P. v. R., Eds.; Wiley: New York, **1976**, Vol. 5.

Bu_2BOTf .¹⁵³ En este caso los aductos de tipo Nicholas se obtienen con altos rendimientos y con excelente selectividad a través de un proceso de doble estereodiferenciación (Esquema 89).¹⁵⁴ Recientemente Jacobi¹⁵⁵ ha empleado este proceso en la síntesis de amidas acetilénicas homoquirales (intermedios en la síntesis total de tetrapirroles con actividad biológica como fitocromo, filocianina y filioeritrina), β-aminoácidos intermedios en la preparación de carbapenems¹⁵⁶ y en una síntesis formal de la tienamicina.¹⁵⁷



Esquema 89

2. Resultados y discusión

Dentro del desarrollo de nuevas aproximaciones sintéticas al segundo anillo empleando β-lactamas derivadas de iminas de compuestos 1,3-dicarbonílicos, uno de los procesos que se están investigando en nuestros laboratorios emplea la cociclación intramolecular de eninos inducida por $Co_2(CO)_8$ (reacción de Pauson-Khand).¹⁷¹ El compuesto **14h**, (véase Capítulo IV) porta la funcionalidad adecuada para ensayar sobre él la variante intramolecular de la reacción de Pauson-Khand (Esquema 90).¹⁵⁸ La calefacción del compuesto **14h** con $Co_2(CO)_8$ y cualquiera de los promotores de esta reacción, formaría la β-lactama tricíclica [4-7-5], un tipo estructural desconocido hasta la fecha. Las β-lactamas **62** portan la funcionalidad

¹⁵³ Schreiber, S.L.; Klimas, M.T.; Sammabia, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5749.

¹⁵⁴ Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J.S. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1985**, *24*, 1.

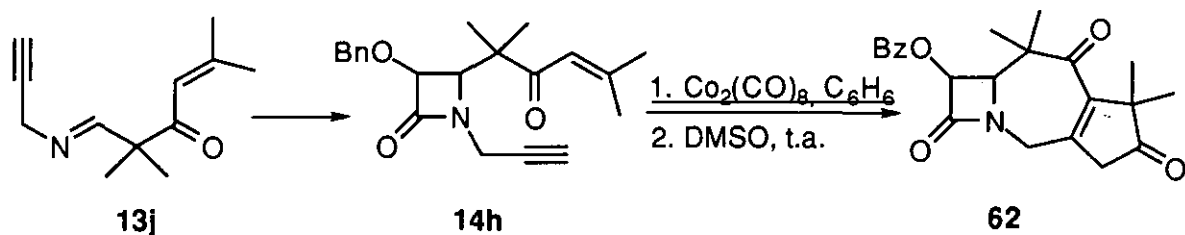
¹⁵⁵ (a) Jacobi, P.A.; Rajeswari, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6231. (b) *Ibid. Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6235. (c) Jacobi, P.A.; Desimone, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6239.

¹⁵⁶ Jacobi, P.A.; Zheng, W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2581.

¹⁵⁷ Jacobi, P.A.; Zheng, W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2585.

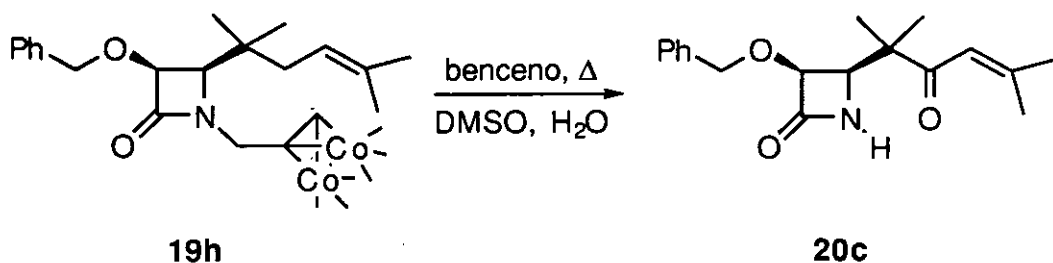
¹⁵⁸ Chung, Y. K.; Lee, B.Y.; Jeong, N.; Hudecek, M.; Pauson, P.L. *Organometallics*, **1993**, *12*, 220 y referencias allí citadas.

adecuada para su posterior manipulación a sistemas con potencial actividad biológica.



Esquema 90

Efectivamente, cuando se llevó a cabo la reacción indicada en el Esquema 90 se obtuvo un producto de naturaleza β-lactámica al que se ha asignado provisionalmente la estructura del producto tricíclico **62**, con el doble enlace isomerizado a la posición endocíclica. Estos resultados caen fuera del alcance de esta Memoria y son objeto de estudio en estos momentos por otro de los miembros del grupo. Sin embargo, cuando el complejo β-lactama- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ **19h**, obtenido al tratar la β-lactama **14h** con $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, se calentó a reflujo de benceno en presencia de DMSO y agua, en lugar del producto tricíclico procedente de la reacción de Pauson-Khand se obtuvo la β-lactama **20c**, que ha perdido el resto propargilo (Esquema 91).



Esquema 91

Este resultado era muy interesante ya que de poderse generalizar supondría un método para la obtención de β-lactamas no sustituidas en el nitrógeno

β-lactámico, compuestos que juegan un papel fundamental en muchos procesos de síntesis de compuestos activos. El método más empleado para la obtención de NH-β-lactamas es el de Kronenthal, que utiliza nitrato de Cerio(IV) y amonio,¹⁵⁹ o bien la hidrogenación de N-bencil-β-lactamas.¹⁶⁰ El método de Kronenthal no es de aplicación general, como se ha señalado últimamente.¹⁶¹ Estos métodos emplean condiciones severas e incompatibles con diversos grupos funcionales. Otros métodos como la degradación de grupos N-vinilo,¹⁶² o N-sililo¹⁶³, son de aplicación mucho menos general.

Dada las condiciones suaves en las que transcurría la eliminación del resto propargilo y su sencillez experimental nos propusimos desarrollar este nuevo método como alternativa a otros procesos de obtención de β-lactamas NH.

3. Síntesis de N-propargil-β-lactamas 18

Con el fin de determinar el alcance y las limitaciones de este nuevo proceso de desprotección, en primer lugar se ha estudiado la compatibilidad de un resto propargilo en el átomo de nitrógeno con los distintos restos de interés que pueden introducirse via reacción de Staüdinger. Esto ha permitido la síntesis de una serie de N-propargil-β-lactamas con diferentes sustituyentes en C3 y C4. Para ello se preparó una serie de iminas derivadas de propargilamina por condensación directa con diversos aldehidos en presencia de MgSO₄ (Tabla 10). Las iminas se obtuvieron con excelentes rendimientos, aislándose compuestos de pureza adecuada que pudieron utilizarse en la etapa siguiente sin necesidad de posterior purificación.

¹⁵⁹Kronenthal, D. R.; Han, C. Y.; Taylor, M. K.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2765.

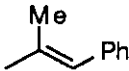
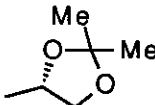
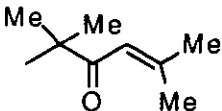
¹⁶⁰Yoshida, K.; Nakajima, S.; Wakamatsu, T.; Ban, Y.; Shibasashi, M. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 1167.

¹⁶¹Fetter, J.; Keskeny, E.; Czuppon, T.; Lempert, K.; Kajtar-Peredy, M. Tamas, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 3061.

¹⁶²Georg, G. I.; He, P.; Kant, J.; Wu, Z. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5771.

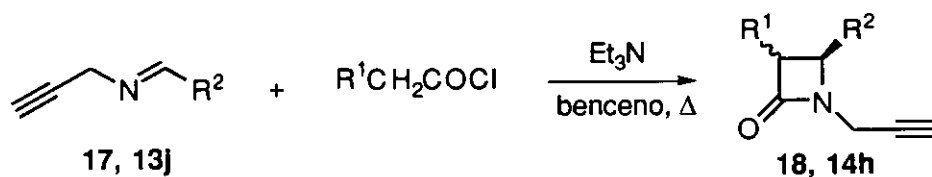
¹⁶³Aizpurua, J. M.; Cossio, F. P.; Lecea, B.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4359.

Tabla 10. Síntesis de N-propargiliminas 17

Comp.	R ²	Rto (%)
17a	Ph	80
17b		70
17c		77
13j		90

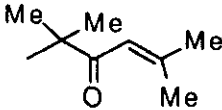
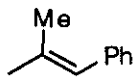
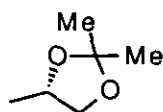
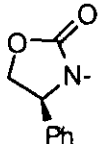
La reacción de las N-propargiliminas **17** y **13j** con los distintos cloruros de ácido ensayados, en concreto con cloruros de ácido que llevan sustituyentes heteroaromáticos en posición α (OR, NR₂) o sustituyentes alifáticos, transcurrió con rendimientos buenos o excelentes (53-90%), obteniéndose las correspondientes β-lactamas con estereoselectividad totalmente *cis* en todos los casos, lo que está de nuevo de acuerdo con el mecanismo aceptado para la reacción de Staüdinger (Esquema 92).

Los N-propargil-β-lactamas **14h** y **18a-d** (Tabla 11) se han caracterizado por sus datos espectroscópicos y analíticos. Los datos espectroscópicos de estos compuestos confirman inequívocamente tanto su estructura como la estereoquímica *cis*.



Esquema 92

Tabla 11. Síntesis de *N*-propargil-β-lactamas **18** y **14i**

	R ¹	R ²	Rto (%) ^a
14h	BnO		80
18a	BnO	Ph	85
18b	BnO		75
18c	PhCH ₂ O		57
18d		Ph	53

^a En producto puro, con datos analíticos correctos.

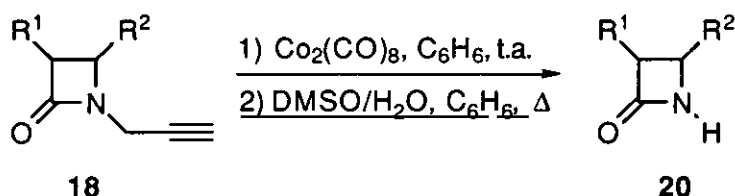
Las β-lactamas quirales **18c-d** se obtuvieron como un único diastereómero (ed > 95%).

4 Síntesis de *NH*-β-lactamas **20**

Una vez que los ensayos preliminares demostraron que las *N*-propargiliminas pueden usarse como sustratos en la reacción de Staüdinger, se estudiaron las condiciones óptimas para llevar a cabo la desprotección.

La reacción de las β-lactamas **18a-d** con Co₂(CO)₈ en benceno a temperatura ambiente, durante dos horas proporcionó los correspondientes complejos β-lactama-Co₂(CO)₆ **19** (la desaparición del compuesto inicial y su complejación pueden seguirse por c.c.f.). La calefacción de este complejo a reflujo de benceno y en presencia de DMSO/H₂O (proporción relativa 1:3:3) durante un tiempo variable (90 minutos a 12 horas según los casos), condujo a la eliminación del resto propargilo y a la formación de la correspondiente *NH*-β-lactama

(Esquema 93). La eliminación del cobalto y la recuperación de los productos *NH* en forma pura, se consiguió por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 12.



Esquema 93

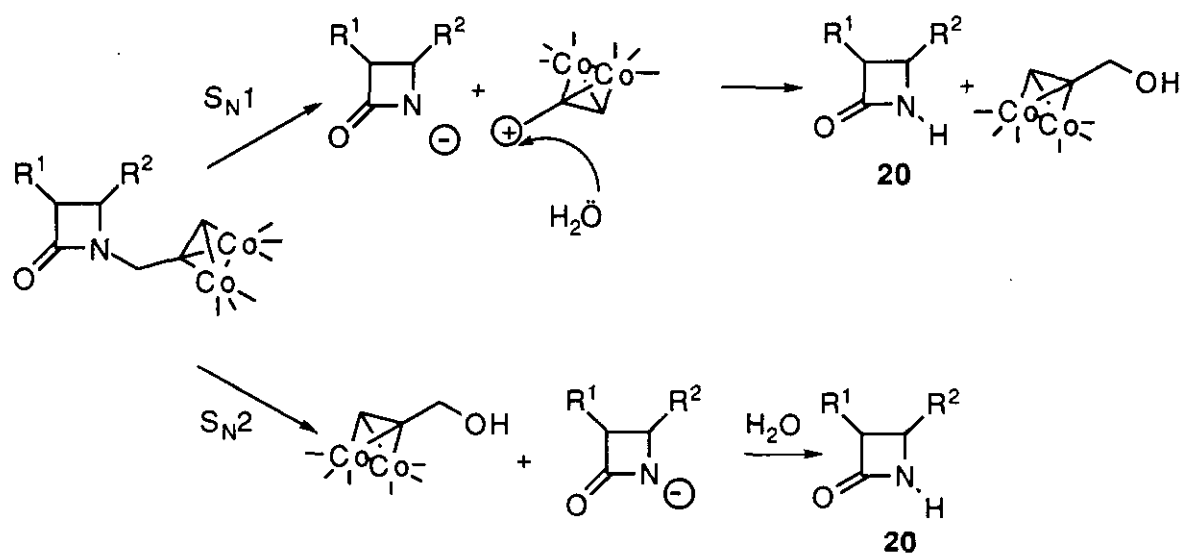
Esta reacción tiene dos características especialmente atractivas. En primer lugar, las condiciones de reacción suaves (no oxidantes o no fuertemente reductoras) que se emplean, toleran la presencia de restos lábiles tales como dobles enlaces C=C y C=O. Por otra parte, la integridad estereoquímica del producto de partida no se altera en el proceso de desprotección, lo que hace que el método sea especialmente interesante.

Tabla 12. Síntesis de *NH*- β -lactamas 20

	R1	R2	Rto. (%) ^a
20a	BnO	Ph	85
20b	BnO		75
20c	PhCH ₂ O		80
20d	BnO		57
20e		Ph	53

^a En compuesto puro con datos analíticos correctos.

Una última cuestión a considerar es el mecanismo por el que ocurre esta reacción. Los datos existentes en la literatura para la reacción de Nicholas afirman que el desplazamiento por nucleófilos de los grupos en posición adyacente al alquino coordinado, ocurre a través de un catión propargílico (en un proceso de tipo S_N1).¹⁶⁴ Sin embargo, en nuestro caso la reacción se lleva a cabo en un medio neutro y la formación del catión propargílico requeriría la salida de un resto amiduro. La alternativa sería la asistencia del agua como nucleófilo a través de un mecanismo de tipo S_N2 proceso no descrito previamente en la literatura sobre complejos alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (Esquema 94).



Esquema 94

Los primeros ensayos efectuados para determinar el posible curso de reacción confirman que la descripción recogida en el Esquema 94 no es tan simple como aparenta. Así, el cambio de agua por alcohol bencílico como nucleófilo promueve la formación de la β-lactama NH con rendimiento análogo al obtenido con agua. Sin embargo el otro producto esperado de esta reacción, en concreto, el bencilpropargil éter, no se ha detectado. Por otra parte, cuando la reacción se lleva

¹⁶⁴ (a) Connor, R. E.; Nicholas, K. M. *J. Org. Anomet. Chem.* **1977**, *125*, C45. (b) Caffyn A. J. M.; Nicholas, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6438, y referencias allí citadas.

PARTE EXPERIMENTAL

1. MATERIALES Y METODOS

1.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS

Disolventes

Todos los disolventes utilizados se destilaron y, en las reacciones en atmósfera inerte, se secaron antes de su uso.

El tetrahidrofurano (THF), el éter etílico y el 1,2-dimetoxietano (DME) se refluieron sobre sodio-benzofenona bajo atmósfera de argón, y se destilaron inmediatamente antes de usarse. El tolueno, el acetonitrilo, el benceno y el cloruro de metileno se refluieron sobre hidruro cálcico y se destilaron antes de utilizarse.

Reactivos Inorgánicos

Los siguientes reactivos fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa: borohidruro sodico, hidrato de hidrazina, hidruro de litio y aluminio, hidruro sódico, nitrato cérico amónico (CAN), paladio sobre carbono, peryodato sódico, zinc en polvo. El hidróxido de paladio se mantuvo a vacío a 60°C durante 24 horas y se utilizó inmediatamente.

Reactivos Orgánicos

Los siguientes reactivos fueron suministrados por casas comerciales y se utilizaron sin purificación previa: acetofenona, ácido acético glacial, ácido metoxiacético, ácido tioxiacético, ácido *p*-toluensulfónico, aldehído cinámico, alilamina, *p*-anisaldehído, benzaldehído, BuLi (1.6 M en hexano), carbonato de *di*terc-butilo, ciclohexanona, clorhidrato del glicinato de metilo, cloroacetato de etilo, *m*-clorobenzaldehído, cloruro de metanosulfonilo, 2,2-dimetoxipropano, furfural, glioxal, hexametildisilazano, isobutiraldehído, levadura de pan, α -metilcinamaldehído, D-manitol, morfolina, *p*-nitrobenzaldehído, propargilamina, sacarosa, L-serina, *p*-tolualdehído y pivalaldehído. En todos los casos los aldehídos utilizados se destilaron y conservaron en atmósfera de argón sobre tamiz molecular. Los siguientes cloruros de ácido comerciales se destilaron antes de utilizarlos: Cloruro de acetoxiacetilo, cloruro de fenoxiacetilo, cloruro de benciloxiacetilo, cloruro de cloroacetilo.

La *p*-anisidina y la bencilamina se purificaron por destilación. La trietilamina se destiló sobre CaH₂ en atmósfera inerte inmediatamente antes de utilizarse.

Los siguientes reactivos se prepararon siguiendo métodos descritos en la literatura:

Cloruros de ácido:

Los cloruros de metoxiacetilo, (-)-mentoxiacetilo y tiofenoxiacetilo se prepararon por reacción de los correspondientes ácidos con cloruro de tionilo siguiendo el procedimiento habitual para la obtención de estos compuestos.¹⁶⁵

Los cloruros de *terc*-butoxiacetilo,¹⁶⁶ ftalimidilacetilo,¹⁶⁷ y maleimidilacetilo,¹⁶⁸ se obtuvieron siguiendo los métodos descritos en la literatura.

El cloruro de (+)-(S)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidin-3-il)acetilo, se preparó a partir de (+)-(S)-fenilglicina. Primero se obtuvo el (+)-(S)-fenilglicinol.¹⁶⁹ A continuación, la (+)-(S)-4-fenil-2-oxazolidona según el procedimiento de Pirkle.¹⁷⁰ El ácido (+)-(S)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidil-3-il)acético se obtuvo a partir de ésta por el procedimiento de Evans.¹⁷¹ El cloruro de ácido se obtuvo, finalmente, por el procedimiento de Ojima.¹⁷²

Aldehidos

Siguiendo los procedimientos de la literatura se prepararon el isopropiliden-D-gliceraldehido¹⁷³ y el 1,1-dimetil-(S)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarbaldéhidido.¹⁷⁴

Otros sustratos

Siguiendo los métodos descritos en la literatura se prepararon los siguientes sustratos: Pentacarbonil(metilmetoxicarbeno)cromo (0),¹⁷⁵ pentacarbonil(benciloxi-metilcarbeno)cromo (0),¹⁷⁶ 4,4'-metoxibenzhidrilamina,¹⁷⁷ difenilcetena,¹⁷⁸ (3*R*,4*R*)-1-(*p*-anisil)-3-benciloxi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-azetidionona, **34a**,⁸⁸ y (3*S*,4*R*)-1-(*p*-anisil)-3-benciloxi-4-[(*R*)-3-(*tert*-butiloxicarbonil)-2,2-di-metil oxazolidin-4-il]-2-azetidionona, **34b**.¹⁰⁸

¹⁶⁵Brown, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *104*, 1325.

¹⁶⁶ McCasland, G. E.; Horvat, R.; Royh, M. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *81*, 2399.

¹⁶⁷ (a) Balenovic, K.; *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1308. (b) Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1335.

¹⁶⁸ Paul, I.; Dittwar, A.; Rusch, Ch. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2757.

¹⁶⁹ Imwinkelreid, R.; Hegedus, L. S. *Organometallics*, **1988**, *7*, 702

¹⁷⁰ Pirkle, W. H.; Simmons, K. A.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2520.

¹⁷¹ Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783.

¹⁷² Ojima, I.; Komata, T.; Qiu, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 770.

¹⁷³ Schmid, C.; Bryant, J. D.; Dowlatzedah, M.; Phillips, J.; Prather, D. E.; Schantz, R. D.; Sear, N. L.; Vianco, C. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056.

¹⁷⁴ Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361.

¹⁷⁵ Fisher, E. O.; Aumann, R., *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 960.

¹⁷⁶ Hafner, A.; Hegedus, L. S.; de Weck, G.; Hawckins, B.; Dötz, K. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8413.

¹⁷⁷ Dugat, D.; Just, G.; Sahoo, S. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 88.

¹⁷⁸ Huisgen, R.; Teiler, L. M., *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3391.

Cromatografía

Para la cromatografía en capa fina (c.c.f.) se emplearon cromatofolios AL de gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck. Para el revelado se utilizó, según los casos, luz ultravioleta de 254 nm o disolución etanólica de ácido fosfomolibdico al 5%. Para la cromatografía en columna se utilizó como fase estacionaria alguna de las siguientes: gel de sílice flash, alúmina neutra o florisil.

1.2. TECNICAS ANALITICAS

- *Puntos de fusión*: Se han determinado en tubo capilar, en un aparato Büchi 510 provisto de baño de silicona y estan sin corregir.

- *Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear*: Los espectros de ¹H RMN se realizaron en un aparato Varian XL-300 y en un Bruker 250. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm), utilizando tetrametilsilano como referencia interna. Los multipletes complejos se dan como intervalos, y la multiplicidad del resto de las señales como sigue: s = singlete, d = duplete, t = triplete, c = cuadruplete, q = quintuplete y m = multiplete. Los espectros de ¹³C RMN se realizaron en el mismo aparato, utilizando como referencia CDCl₃ o DMSO-d₆ en su señal central (77.0 y 39.7 ppm, respectivamente).

- *Espectroscopía IR*: Se ha utilizado un espectrógrafo Perkin-Elmer 297.

- *Rotación óptica*: Las medidas del poder rotatorio óptico se han llevado a cabo en un polarímetro Perkin-Elmer 241, a temperatura ambiente y utilizando cloroformo como disolvente.

- *Microanálisis*: Los análisis cuantitativos han sido realizados en el servicio de Microanálisis de la U.C.M. (Facultad de Farmacia U.C.M., Madrid).

- *Espectrometría de masas*: Se ha utilizado un espectrómetro Varian MAT-711.

- *Espectroscopía de Rayos X*: Los análisis de difracción de rayos X han sido realizados en el Departamento de Química Inorgánica, Facultad de Ciencias Químicas, U.C.M., Madrid.

2. SINTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA

2.1. SINTESIS DE DIIMINAS 1

Las diiminas *N,N'*-di-*p*-anisiletilendiimina (**1a**),¹⁷⁹ *N,N'*-di-(4,4'-metoxibenzhidril)etilendiimina (**1b**), y di-(α,α' -(*S,S*)-difeniletiletilendiimina (**1c**), se prepararon por reacción de las correspondientes aminas (*p*-anisidina, 4,4'-dimetoxibenzhidrilamina y (*S*)- α -feniletilamina, respectivamente) con glicoxal (30 % en disolución acuosa), en presencia de ácido fórmico como catalizador siguiendo el procedimiento de tom Dieck.¹⁸⁰

2.2. SINTESIS DE AZINAS 6

2.2.1. Síntesis de azinas aquirales, 6a-l

Método General

Sobre una disolución acuosa de hidracina al 80% (0.6 g, 9.9 mmol) en etanol (30 ml) se añadió el correspondiente aldehído o cetona (19.8 mmol). La mezcla se calentó a reflujo hasta total desaparición del producto de partida (c.c.f.). Tras enfriar la mezcla de reacción, se observó la aparición de un precipitado amarillo (excepto para los compuestos **6j-l**) que se filtró y se lavó con etanol frío (5 ml) obteniéndose las correspondiente azinas **6a-i** espectroscópicamente puras. En el caso de los compuestos **6j-l**, tras evaporar el disolvente, las azinas se purificaron por destilación a presión reducida (**6j**), recristalización de AcOEt/Hexano (**6k**), y cromatografía (**6l**). Los productos sólidos se recristalizaron de etanol en todos los casos.

1,4-Di-(*p*-anisil)-2,3-diaza-1,3-butadieno (**6a**)

Se emplearon: 2.7 g de aldehído.

Se obtuvieron: 2.5 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

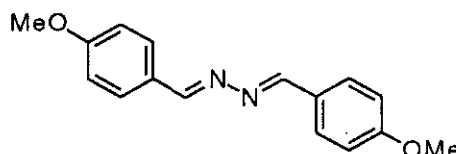
Sólido amarillo cristalino.

P.f.: 167-169°C.

Rendimiento: 96%.

¹H-RMN: δ 3.84 (s, 6H, OCH₃), 6.95 (d, 4H), 7.77 (d, 4H), 8.61 (s, 2H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 161.8, 160.9 (CH=N), 129.9, 126.8, 144.1, 55.3 (OCH₃).



¹⁷⁹(a) Kliegman, J. M.; Barnes, R. K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3140. (b) Kliegman, J. M.; Barnes, R. K. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2555.

¹⁸⁰tom Dieck, H.; Dietrich, J. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 694.

IR (KBr): ν 1635 (C=N), 1620, 1520, 1415, 1320, 1265.

Análisis: Calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_2$: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44.
Encontrado: C, 71.42; H, 6.00; N, 10.40.

1,4-Di-(2-furil)-2,3-diaza-1,3-butadieno (6b)

Se emplearon: 1.9 g de aldehído.

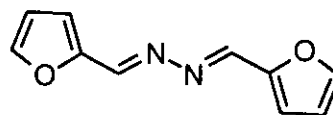
Se obtuvieron: 1.7 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido amarillo cristalino.

P.f.: 98-101°C.

Rendimiento: 94%.



1H -RMN: δ 6.56 (dd, 2H), 6.92 (d, 2H, $J = 3.3$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 1.5$ Hz), 8.54 (s, 2H, CH=N)

^{13}C -RMN: δ 150.9 (CH=N), 149.3, 145.8, 116.8, 112.2.

IR (Cl_3CH): ν 1640 (C=N), 1475, 1390, 1260.

Análisis: Calculado para $C_{10}H_8N_2O_2$: C, 63.83; H, 4.29; N, 14.89.
Encontrado: C, 63.59; H, 4.19; N, 14.98.

1,8-Difenil-4,5-diaza-1,3,5,7-octatetraeno (6c)

Se emplearon: 2.6 g de aldehído.

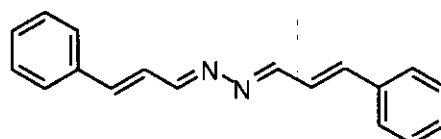
Se obtuvieron: 1.9 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido amarillo cristalino.

P.f.: 168-170°C.

Rendimiento: 74%.



1H -RMN: δ 7.08 (d, 4H, CH=CH, $J = 4.8$ Hz), 7.35-7.38 (m, 6H), 7.50-7.53 (m, 4H), 8.37 (t, 2H, $J = 4.2$ Hz, CH=N)

^{13}C -RMN: δ 163.7 (CH=N), 143.4, 135.7, 129.5, 128.9, 127.4, 125.3.

IR (KBr): ν 1630 (C=N), 1590, 1450.

Análisis: Calculado para $C_{18}H_{16}N_2$: C, 71.62; H, 6.01; N, 10.44.
Encontrado: C, 71.42; H, 6.00; N, 10.40.

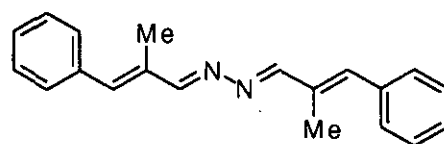
1,8-Difenil-2,7-dimetil-4,5-diaza-1,3,5,7-octatetraeno (6d)

Se emplearon: 3.0 g de aldehído.

Se obtuvieron: 2.3 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido amarillo cristalino.

P.f.: 118-121°C.**Rendimiento:** 80%.**¹H-RMN:** δ 2.26 (s, 6H, CH₃), 6.90 (s, 2H, HC=CH), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 8H), 8.34, (s, 2H, CH=N).**¹³C-RMN:** δ 166.3 (CH=N), 140.3, 136.5, 134.9, 129.5, 127.9, 13.3 (CH₃).**IR (KBr):** ν 1600 (C=N), 1590, 1445, 1360.**Análisis:** Calculado para C₂₀H₂₀N₂: C, 83.30; H, 6.99; N, 9.71.

Encontrado: C, 83.90; H, 6.99; N, 9.79

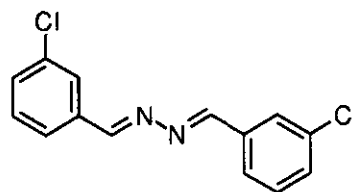
1,4-Di-(*m*-clorofenil)-2,3-diaza-1,3-butadieno (6f)

Se emplearon: 2.9 g de aldehído.

Se obtuvieron: 2.6 g.

Tiempo de reacción: 0.75 h.

Sólido amarillo cristalino.

P.f.: 155-156°C**Rendimiento:** 88%.**¹H-RMN:** δ 7.35-7.46 (m, 2H, Ar), 7.68 (d, 4H, Ar), 7.87 (s, 1H, Ar), 8.59 (s, 1H, CH=N).**¹³C-RMN:** δ 161.3 (C=N), 135.8, 135.1, 131.4, 130.2, 128.2, 127.1.**IR (CHCl₃):** ν 1620 (CH=N), 1590, 1560, 1470, 1430.**Análisis:** Calculado para C₁₄H₁₀N₂Cl₂: C, 60.67; H, 3.65; N, 10.11; Cl, 25.58.

Encontrado: C, 60.43; H, 3.63; N, 10.20; Cl, 25.53.

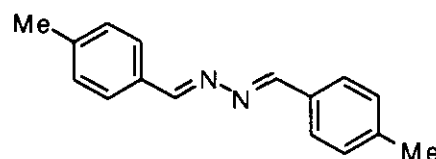
1,4-Di-(*p*-tolil)-2,3-diaza-1,3-butadieno (6g)

Se emplearon: 2.5 g de aldehído.

Se obtuvieron: 2.4 g.

Tiempo de reacción: 0.75 h.

Sólido amarillo cristalino.

P.f.: 163-165°C**Rendimiento:** 95%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 2.40 (s, 6H, CH_3), 7.25 (d, 4H, Ar), 7.73 (d, 4H, Ar), 8.64 (d, 2H, $\text{J} = 1.7$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 161.8 ($\text{C}=\text{N}$), 141.5, 131.4, 129.4, 128.4, 21.6 (CH_3).

IR (CHCl_3): ν 1620 ($\text{C}=\text{N}$), 1610, 1560, 1510.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$: C, 81.32; H, 6.83; N, 11.85.

Encontrado: C, 81.16; H, 6.80; N, 11.81.

1,4-Di-(*p*-nitrofenil)-2,3-diaza-1,3-butadieno (6h)

Se emplearon: 2.75 g de aldehído.

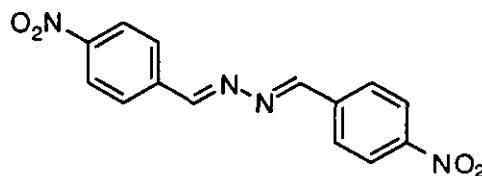
Se obtuvieron: 2.40 g.

Tiempo de reacción: 0.5 h.

Sólido amarillo cristalino.

P.f.: 170-172°C.

Rendimiento: 80%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 7.45-7.47 (m, 4 H, Ar), 7.83-7.87 (m, 4 H, Ar), 8.68 (s, 2 H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 162.1 ($\text{C}=\text{N}$), 134.0, 131.2, 128.8, 128.5.

IR (KBr): ν 1620 ($\text{CH}=\text{N}$), 1460.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 81.32; H, 6.82; N, 11.85.

Encontrado: C, 81.25; H, 6.80; N, 11.82.

1,4-Di-(*tert*-butil)-2,3-diaza-1,3-butadieno (6i)

Se emplearon: 1.80 g de aldehído.

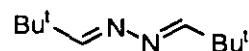
Se obtuvieron: 1.45 g

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco.

P.f.: 78-79°C, (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 82%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 1.17 (s, 18 H), 7.71 (s, 2H, $\text{H}-\text{C}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 170.8 ($\text{C}=\text{N}$), 34,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.9 (CH_3)

IR (KBr): ν 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 1570, 1460, 1480.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_4$: C, 71.36; H, 11.92; N, 16.65.

Encontrado: C, 71.12; H, 11.87; N, 16.71.

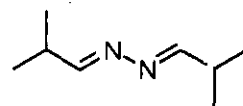
2,7-Dimetil-4,5-diaza-3,5-octadieno (6j)

Se emplearon: 1.42 g de aldehído.

Se obtuvieron: 1.3 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite amarillo.

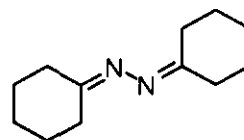
Rendimiento: 95%.**¹H-RMN:** δ 1.14 (d, 6H, J = 6.9 Hz, CH₃), 2.57 (o, 2H, J = 6.9 Hz, CH), 7.73 (d, 2H, J = 5.7 Hz, CH=N)**¹³C-RMN:** δ 169.3 (CH=N), 31.5 (CH), 19.5, (CH₃).**IR (Cl₃CH):** ν 1600 (C=N), 1465, 1385, 1370, 1320.**1,4-Bisciclopentameten-2,3-diaza-1,3-butadieno (6k)**

Se emplearon: 2.1 g de cetona.

Se obtuvieron: 1.8 g.

Tiempo de reacción: 7 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 86%.**¹H-RMN:** δ 1.62-1.63 (m, 8H, CH₂), 2.30-2.38 (m, 12H, CH₂).**¹³C-RMN:** δ 165.4 (C=N), 35.8, 27.9, 27.6, 26.5, 26.0.**IR (KBr):** ν 1640 (C=N), 1440, 1460.**Análisis:** Calculado para C₁₂H₂₀N₂: C, 74.95; H, 10.48; N, 14.57.

Encontrado: C, 74.80; H, 10.53; N, 14.50.

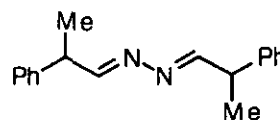
1,4-Difenil-1,4-dimetil-2,3-diaza-1,3-butadieno (6l)

Se emplearon: 2.5 g de cetona.

Se obtuvieron: 1.9 g.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido amarillo.

Pf: 122-125°C, (AcOEt/hexano).**Rendimiento:** 76%.**¹H-RMN:** δ 2.31 (s, 6H, CH₃), 7.40-7.43 (m, 6H, Ar), 7.89-7.96 (m, 4H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 157.6 (C=N), 140.8, 138.3, 129.5, 128.3, 126.5, 111.2, 15.0 (CH₃).**IR (KBr):** ν 1610 (C=N), 1560, 1450, 1370.**Análisis:** Calculado para C₁₆H₁₆N₂: C, 81.32; H, 6.82; N, 11.85.

Encontrado: C, 81.43; H, 6.03; N, 11.97.

2.2.2. Síntesis de azinas quirales, 6m-o

Una disolución del aldehído quiral (40 mmol) e hidrato de hidrazina (80% en agua, 100 mmol) en benceno (400 ml) se refluó durante 18 horas. Una vez fría la mezcla se secó (MgSO_4), y tras la evaporación del disolvente se obtuvo la hidrazona que se utilizó sin ulterior purificación. Posteriormente se añadieron etanol (400 ml) y pivalaldehído (60 mmol) o D-gliceraldehído, y la mezcla se refluó durante 1 hora hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f.). La mezcla se enfrió y el exceso de pivalaldehído y el disolvente se eliminaron a presión reducida. Las azinas **6m-n** se pueden obtener analíticamente puras por cromatografía en columna. Debido a su inestabilidad la azina **6o** se utilizó sin ulterior purificación.

Azina del 2,3-O-(isopropiliden)-D-gliceraldehído **6m**

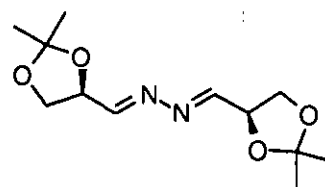
Se emplearon: 2.5 g de aldehído.

Se obtuvieron: 1.2 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 48%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 1.41 (s, 6H, CH_3), 1.45 (s, 6H, CH_3), 4.10 (dAB, 4H, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_{AB} = 9.0$ Hz, CH_2), 4.72, (c, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH), 7.72 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 162.5 (C=N), 96.5 (O-C-O), 74.8 (CH_2), 67.3 (CH), 26.4 (CH_3), 25.4 (CH_3).

IR (CHCl_3): ν 1730, 1650, 1615, 1480, 1460.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 56.22; H, 7.87; N, 10.22.

Encontrado: C, 56.30; H, 7.92; N, 10.06.

Azina de 2,3-O-(isopropiliden)-D-gliceraldehído y pivalaldehído **6n**

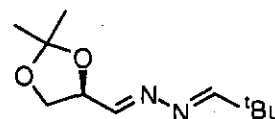
Se emplearon: 2.5 g de aldehído quiral.

Se obtuvieron: 2.7 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 65%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 1.12 (s, 9H, CH_3), 1.40 (s, 3H, CH_3), 1.44 (s, 3H, CH_3), 4.09 (dAB, 2H, $J_1 = 6.3$ Hz, $J_{AB} = 9.9$ Hz, CH_2), 4.67, (dc, 1H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, CH), 7.65 (s, 1H, $^t\text{Bu-CH}=\text{N}$), 7.72 (dd, 1H, $J_1 = 1.5$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 160.7 (C=N), 154.3 (C=N), 110.2 (O-C-O), 75.0 (CH_2), 67.3 (CH), 34.5 (C), 27.7 (CH_3), 26.9 (CH_3), 26.4 (CH_3).

IR (CHCl₃): ν 1740, 1640, 1610, 1490, 1450.

Análisis: Calculado para C₁₁H₂₀N₂O₂: C, 62.22; H, 9.50; N, 13.20.
Encontrado: C, 62.33; H, 9.61; N, 13.09.

Azina de [(2-*terc*-butiloxicarbonil)-(3,3-dimetil)-2-aza-4-oxaciclopentenil]-(*S*)-carboxaldehido y pivalaldehido 6o

Se emplearon: 5.0 g de aldehido quiral.

Se obtuvieron: 3.4 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

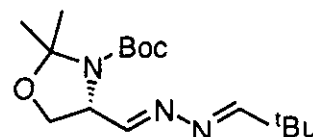
Aceite amarillo pálido.

Rendimiento: 50%.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 60°C): δ 1.08 (s, 9H, CH₃) 1.40 (s, 9H, CH₃), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 3.96-4.13 (m, 2H, CH₂), 4.48 (m, 1H, CH), 7.58 (s, 1H, J = 6.5 Hz, CH=N), 8.30 (s, 1H, ^tBu-CH=N).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 60°C): δ 170.2 (C=O), 169.9 (C=N), 160.4 (C=N), 93.4 (N-C-O), 79.0 (CH₂), 65.5 (CH), 59.4 (C), 57.5 (C), 27.9 (CH₃), 26.7 (CH₃), 20.5 (CH₃), 13.5 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1690, 1480, 1395, 1360.



2.3. SINTESIS DE 1,3-IMINOCETONAS 13

Método A

Sobre una disolución de la amina (11.5 mmol) en éter (50 ml), en atmósfera inerte y en presencia de MgSO₄ (15 g), se añadió el aldehido (11.5 mmol) disuelto en éter (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción, a temperatura ambiente, durante 24 horas. A continuación se filtró el MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Estas iminas se utilizaron sin purificación posterior.

Método B

Una disolución de la amina (12 mmol) en benceno (50 ml) se introdujo en un matraz unido a un aparato de extracción continua Soxhlet conteniendo tamices moleculares. Una vez alcanzada la temperatura de reflujo del disolvente se introdujo el aldehido (12 mmol) disuelto en benceno (10 ml). Se dejó transcurrir la reacción durante 24 horas. Estas iminas se utilizaron sin purificación posterior.

1-(p-Anisil)-1-aza-4-fenil-3,3-dimetil-1-buten-4-ona (13a)

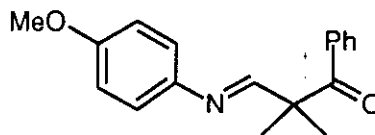
Método A.

Se emplearon: 3 g de amina

Se obtuvieron: 3.8 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 60%.

¹H-RMN: δ 1.59 (s, 6H, CH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.84-7.03 (m, 4H, Ar), 7.35-7.51 (m, 5H, Ar), 7.92 (s, 1H, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 201.4 (C=O), 165.7 (C=N), 158.0, 144.4, 136.3, 132.2, 129.5, 128.3, 128.2, 121.6, 114.2, 55.3 (OCH₃), 53.4 (C-Me₂), 23.6 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1680 (C=O), 1635 (C=N), 1500, 1240.

2-Aza-1,5-difenil-4,4-dimetil-2-penten-5-ona (13b)

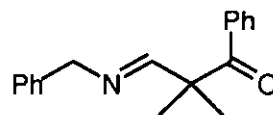
Método A.

Se emplearon: 3 g de amina.

Se obtuvieron: 4.4 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 62%.

¹H-RMN: δ 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 4.66 (s, 2H, CH₂), 7.20-7.32 (m, 10H, Ar), 7.75 (s, 1H, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 213.4 (C=O), 167.9 (C=N), 138.4, 136.1, 132.9, 132.1, 129.5, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1, 127.0, 64.8 (CH₂), 53.2 (C-Me₂), 23.7 (CH₃), 20.5 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1650 (C=N), 1730 (C=O), 1510.

3-Aza-6-fenil-5,5-dimetil-6-oxo-3-hexenoato de metilo (13c)

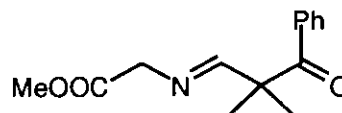
Método B.

Se emplearon: 3 g de amina.

Se obtuvieron: 7 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 85%.

¹H-RMN: δ 1.49 (s, 6H, CH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.26 (d, 2H, J = 0.9 Hz, CH₂), 7.38-7.41 (m, 5H, Ar), 7.83 (d, 1H, J = 0.9 Hz, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 201.1 (C=O), 171.9 (C=O), 169.9 (C=N), 135.9, 132.6, 129.5, 128.0, 61.3 (CH₂), 53.2 (OCH₃), 51.9 (C-Me₂), 23.4 (CH₃), 18.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1750 (C=O), 1690 (C=O), 1660 (C=N), 1600, 1590, 1450.

1-(*p*-Anisil)-1-aza-3,3-dimetil-1-penten-4-ona (13d)

Método A.

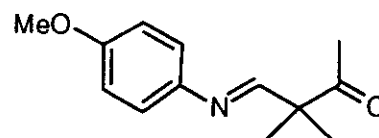
Se emplearon: 3 g de amina

Se obtuvieron: 3.7 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 70%.



¹H-RMN: δ 1.41 (s, 6H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.63-7.28 (m, 4H, Ar), 8.14 (s, 1H, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 165.1 (C=O), 158.0 (C=N), 144.2, 121.7, 119.9, 116.4, 114.8, 55.4 (OCH₃), 54.0 (C-Me₂), 26.3 (CH₃), 21.9 (CH₃), 21.8 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1640 (C=N), 1710 (C=O), 1305, 1245.

2-Aza-1-fenil-4,4-dimetil-2-hexen-5-ona (13e)

Método A.

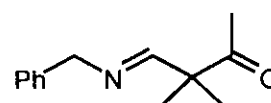
Se emplearon: 3 g de amina.

Se obtuvieron: 4.26 g.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 75%.



¹H-RMN: δ 1.33 (s, 6H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 4.62 (s, 2H, CH₂), 7.20-7.35 (m, 5H, Ar), 7.75 (s, 1H, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 213.2 (C=O), 167.3 (C=N), 138.7, 128.3, 127.6, 126.8, 64.5 (CH₂), 53.6 (C-Me₂), 26.1 (CH₃), 21.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1710 (C=O), 1655 (C=N), 1450, 1350.

4-Aza-6,6-dimetil-1,4-octadien-7-ona (13f)

Método A.

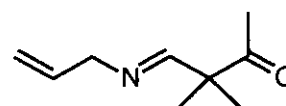
Se emplearon: 3 g de amina.

Se obtuvieron: 5.6 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 70%.



¹H-RMN: δ 1.32 (s, 6H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃), 4.08 (m, 2H, CH₂), 5.11 (m, 1H, CH₂C=C), 5.17 (m, 1H, CH₂C=C), 5.91-6.01 (m, 1h, CH=CH₂), 7.65 (s, 1H, CH=N).

3-Aza-5,5-dimetil-6-oxo-3-heptenoato de metilo (13g)

Método A.

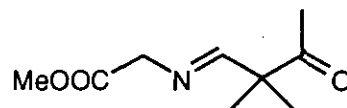
Se emplearon: 3 g de amina.

Se obtuvieron: 5 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 80%.



¹H-RMN: δ 1.33 (s, 6H, CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (d, 2H, J = 1.2 Hz, CH₂), 7.67 (t, 1H, J = 1.2 Hz, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 212.8 (C=O), 171.5 (C=O), 170.0 (C=N), 61.0 (CH₂), 53.8 (OCH₃), 51.8 (C-Me₂), 26.0 (CH₃), 21.6 (CH₃), 17.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1760 (C=O), 1720 (C=O), 1670 (C=N), 1445.

3-Aza-5,5,8-trimetil-6-oxo-3,7-nonadienoato de metilo (13h)

Método A.

Se emplearon: 3 g de amina

Se obtuvieron: 5.7 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

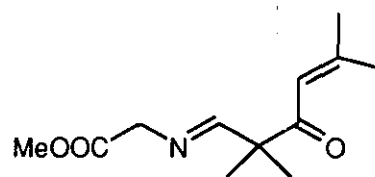
Aceite amarillo.

Rendimiento: 76%.

¹H-RMN: δ 1.24 (s, 6H, CH₃), 1.81 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.69 (s, 3H, CH₃O), 4.16 (s, 2H, CH₂), 6.12 (s, 1H, CH=C), 7.61 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 200.1 (C=O), 171.9 (C=N), 170.1 (C=O), 157.1, 120.4, 61.3 (CH₂), 53.4 (C-Me₂), 51.8 (CH₃O), 29.4 (CH₃), 27.8 (CH₃), 21.5 (CH₃), 20.8 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1750 (C=O), 1720 (C=O), 1660 (C=N), 1620, 1470, 1445.



4-Aza-6,6,9-trimetil-1,4,8-decatrien-7-ona (13i)

Método A.

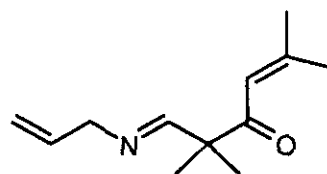
Se emplearon: 3 g de amina.

Se obtuvieron: 7 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 61%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 1.22 (s, 6H, CH_3), 1.81 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, CH_3), 4.11 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, CH_3), 4.00 (m, 2H, CH_2), 5.05 (dt, 2H, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$), 5.89 (m, 1H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}$), 6.12 (t, 1H, $J = 1.2$ Hz, $\text{H}-\text{C}=\text{CMe}_2$), 7.57 (s, 1H, $\text{H}-\text{C}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 200.7 ($\text{C}=\text{O}$), 167.9 ($\text{C}=\text{N}$), 137.9, 135.5, 120.4, 115.9, 63.0 (CH_2), 53.1 ($\text{C}-\text{Me}_2$), 27.8 (CH_3), 26.8 (CH_3), 21.8 (CH_3), 20.8 (CH_3).

IR (CHCl_3): ν 1790 ($\text{C}=\text{O}$), 1660 ($\text{C}=\text{N}$), 1620 ($\text{C}=\text{C}$), 1470, 1450, 1390, 1370.

4-Aza-6,6,9-trimetil-4,8-decadien-1-in-7-ona (13j)

Método A.

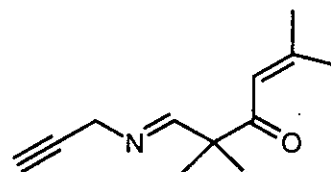
Se emplearon: 1 g de amina.

Se obtuvieron: 3.12 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 90%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 1.23 (s, 6H, CH_3), 1.83 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.42 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, $\text{H}-\text{CC}$), 4.27 (m, 2H, CH_2), 6.08 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$), 7.89 (m, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 200.7 ($\text{C}=\text{O}$), 171.1 ($\text{C}=\text{N}$), 151.6, 120.5, 78.7 (CC), 75.8 (CC), 53.2 ($\text{C}-\text{Me}_2$), 47.0 (CH_2), 28.0 (CH_3), 21.8 (CH_3).

IR (CHCl_3) ν 1990, 1930, 1660 ($\text{C}=\text{N}$), 1620.

2.4. SINTESIS DE IMINAS DE PROPARGILAMINA 17

Se prepararon estas iminas siguiendo el Método A descrito previamente para las 1,3-iminocetonas 13.

2-Aza-1-fenil-1-penten-4-ino (17a)

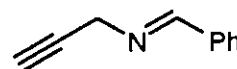
Se emplearon: 1 g de amina.

Se obtuvieron: 2 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 80%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 2.52 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}$), 4.51 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH_2), 7.24-7.43 (m, 5H, Ar), 8.57 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, $\text{H}-\text{C}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 162.4 ($\text{C}=\text{N}$), 135.7, 130.9, 128.9, 128.3, 78.9 (CC), 75.5 (CC), 47.1 (CH_2).

IR (CHCl_3): ν 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 1590, 1490, 1460.

4-Aza-1-fenil-2-metil-1,3-heptadien-6-ino (17b)

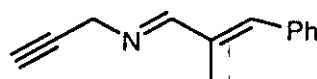
Se emplearon: 1g de amina.

Se obtuvieron: 2.3 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 70%.



¹H-RMN: δ 2.17 (d, 3H, $J = 1.2$ Hz, CH₃), 2.50 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, H-C \equiv C), 4.48 (t, 2H, $J = 2.4$ Hz, CH₂), 6.91 (s, 1H, H-C \equiv C), 7.27-7.45 (m, 5H, Ar), 8.29 (dd, 1H, $J = 1.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 167.3 (C=N), 140.0, 136.5, 130.2, 129.5, 129.4, 128.7, 128.3, 127.8, 79.3 (C \equiv C), 75.0 (C \equiv C), 46.9 (C-C \equiv C), 13.2 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1720, 1640 (C=N), 1370.

4-Aza-6-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-4-hexen-1-ino (17c)

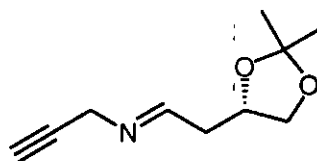
Se emplearon: 1 g de amina.

Se obtuvieron: 2.5 g.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 77%.



¹H-RMN: δ 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃), 2.43 (t, 1H, $J = 2.5$ Hz, H-C \equiv C), 3.89 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, CH₂), 4.14 (dd, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, CH₂), 4.27 (m, 2H, CH₂), 4.57 (c, 1H, $J_1 = 6.6$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, CH), 7.91 (m, 1H, H-C=N).

¹³C-RMN: δ 164.6 (C=N), 110.2 (O-C-O), 78.0 (C \equiv C), 76.2 (C \equiv C), 67.2 (CH₂), 46.6 (CH₂), 26.4 (CH₃), 25.4 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1670 (C=N), 1450, 1380, 1370.

3. 1,4-DIAZA-1,3-DIENOS EN SINTESIS DE β -LACTAMAS

3.1. SINTESIS DE 4-IMINO-2-AZETIDINONAS 2

Método A: A partir de la diimina

Una disolución del cloruro de ácido (1 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se añadió gota a gota con una jeringa sobre una suspensión de diimina **1** (1 mmol) y trietilamina (2 mmol), en tolueno (10 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó hasta la total desaparición de la diimina de partida (c.c.f.). A continuación, se diluyó la masa de reacción con cloroformo y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 (disolución saturada, 20 ml) y agua (2 x 10 ml) secándose finalmente sobre MgSO_4 . Tras la evaporación del disolvente a vacío, el residuo se purificó por cristalización (EtOAc o mezclas EtOAc/hexano) o cromatografía flash (gel de sílice, mezclas EtOAc/hexano) obteniéndose los productos **2** analíticamente puros.

cis-1-(*p*-Anisil)-4-[*N*-(*p*-anisil)azometinil]-3-metil-2-azetidinona (**2a**)

Se emplearon: 268 mg de diimina.

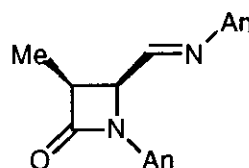
Se obtuvieron: 165 mg.

Tiempo de reacción: 30 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 131-133°C (EtOAc).

Rendimiento: 51%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 1.36 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz, CH_3), 3.71 (t, 1H, $J = 6.9$ Hz, H3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 4.76 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, H4), 6.84 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar), 6.88 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.11 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.36 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, Ar), 7.95 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 167.1 ($\text{C}=\text{O}$), 159.7 ($\text{C}=\text{N}$), 143.3, 122.1, 117.8, 114.4, 57.8 (C_4), 55.4 (OCH_3), 48.8 (C_3), 10.0 (CH_3).

IR (Cl_3CH): ν 1760 ($\text{C}=\text{O}$), 1660 ($\text{C}=\text{N}$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 70.35; H, 6.21; N, 8.64.

Encontrado: C, 70.51; H, 6.28; N, 8.71.

cis-1-(p-Anisil)-4-[N-(p-anisil)azometinil]-3-fenil-2-azetidiona (2b)

Se emplearon: 268 mg de diimina.

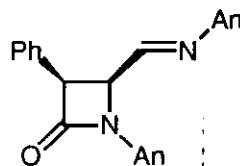
Se obtuvieron: 316 mg.

Tiempo de reacción: 30 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 122-124°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 82%.



¹H-RMN: δ 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 4.96-5.03 (m, 2H, H3 y H4), 6.61 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.74 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.86 (d, 2H, Ar), 7.26-7.40 (m, 7H, Ar), 7.46 (d, 1H, J = 5.7 Hz, CH=N).

¹³C-RMN: δ 163.9 (C=O), 160.4 (C=N), 158.5, 156.2, 143.4, 131.6, 128.8, 127.8, 121.7, 117.8, 114.3, 114.1, 59.0, 58.2 (C4 y C3), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1760 (C=O), 1620 (C=N).

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₂N₂O₃: C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25.

Encontrado: C, 74.70; H, 5.86; N, 7.40.

cis-1-(4,4'-dimetoxi)benzhidril-3-fenoxi-4-[N-(4,4'-dimetoxibenzhidril)-azometinil]-2-azetidiona (2c)

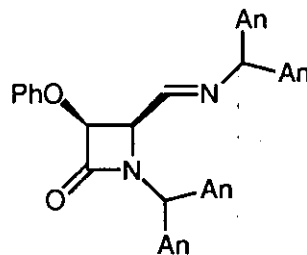
Se emplearon: 508 mg de diimina.

Se obtuvieron: 418 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 65%.



¹H-RMN: δ 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 4.64 (dd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 7.2 Hz, H4), 5.02 (s, 1H, CH), 5.38 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H3), 6.07 (s, 1H, CH), 6.63 (m, 4H, Ar), 6.74-6.87 (m, 8H, Ar), 7.08 (m, 6H, Ar), 7.18 (m, 3H, Ar), 7.38 (d, 1H, J = 7.2 Hz, CH=N).

¹³C-RMN: δ 164.8 (C=O), 160.3 (C=N), 159.1, 159.0, 158.5, 156.8, 134.3, 129.6, 128.6, 122.3, 115.3, 114.1, 113.9, 113.6, 113.5, 80.9 (C3), 75.8 (CH), 61.5 (CH), 59.0 (C4), 55.2 (OCH₃), 55.1 (OCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1760 (C=O), 1610 (C=N).

Análisis: Calculado para C₄₀H₃₈N₂O₆: C, 74.75; H, 5.96; N, 4.36.

Encontrado: C, 74.62; H, 5.84; N, 4.28.

cis-1-(p-Anisil)-4-[N-(p-anisil)azometinil]-3-tiofenoxi-2-azetidionona (2d)

Se emplearon: 268 mg de diimina.

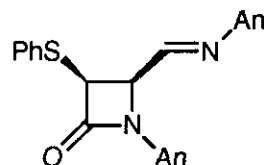
Se obtuvieron: 250 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Sólido blanco amorfo.

P.f.: 65°C (descomp.) (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 60%.



¹H-RMN: δ 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.94-5.03 (m, 2H, H3 y H4), 6.83-6.88 (m, 4H, Ar), 7.08 (d, 2H, J = 8.7 Hz, Ar), 7.20-7.44 (m, 7H, Ar), 7.98 (d, 1H, J = 5.7 Hz, CH=N).

¹³C-RMN: δ 161.8 (C=O), 158.9 (C=N), 156.5, 142.9, 133.5, 130.9, 130.4, 129.5, 126.4, 122.2, 118.0, 114.3, 114.2, 59.6, 57.5 (C4 y C3), 55.4 (OCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1780 (C=O), 1620 (C=N).

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₂N₂O₃S: C, 68.88; H, 5.30; N, 6.69; S, 7.66.

Encontrado: C, 69.02; H, 5.13; N, 6.63; S, 7.52.

Método B: Desde 4-formil-2-azetidionas

Sobre una disolución de la 4-formil-2-azetidionona **3e** (5 mmol) en eter etílico (40 ml), se añadieron 4g de MgSO₄ anhidro y bencilamina (6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Finalmente se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. El producto se purificó por cristalización.

cis-1-(p-Anisil)-4-(N-bencilazometinil)-3-benciloxi-2-azetidionona (2e)

Se emplearon: 295 mg de **3e**.

Se obtuvieron: 380 mg.

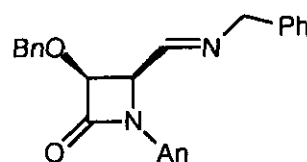
Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco.

P.f.: 106-108°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 95%.

[α]_D: +58.3° (c 2.0)



¹H-RMN: δ 3.73 (s, 3H, OCH₃), 4.56-4.75 (m, 5H, 2xCH₂ y H4), 4.91 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H3), 6.80 (d, 2H, J = 9.1 Hz, Ar), 7.24-7.34 (m, 7H, Ar), 7.82 (d, 1H, J = 6.9 Hz, CH=N).

^{13}C -RMN: δ 163.3 (C=O), 161.9 (C=N), 156.5, 137.8, 136.3, 130.9, 128.5, 128.4, 128.0, 127.8, 127.2, 126.9, 126.7, 118.3, 114.3, 82.3 (C4), 73.0 (CH₂), 65.1 (CH₂), 60.7 (C3), 55.4 (OCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1750 (C=O), 1670 (C=N).

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₃: C, 74.98; H, 6.04; N, 6.99.

Encontrado: C, 75.02; H, 6.15; N, 6.83.

3.2. SINTESIS DE 4-FORMIL-2-AZETIDINONAS 3

Método general

Sobre una disolución de diimina **1b**, (1mmol) y trietilamina (2.2 mmol para **3a,c** o 1.2 mmol para **3b,d**) en tolueno (10 ml), agitada vigorosamente se añadió otra disolución del correspondiente cloruro de ácido (2 mmol para **3a,b** o 1.1 mmol para **3c,d**) en el mismo disolvente (5 ml), gota a gota, a temperatura ambiente y bajo argón. La mezcla de reacción resultante se agitó hasta completar la reacción (c.c.f.). Entonces se añadieron 10 ml de disolución acuosa de HCl al 5%, y la mezcla heterogénea se agitó vigorosamente durante 1.5 h. La fase orgánica se diluyó con tolueno, se lavó sucesivamente con disolución acuosa de HCl al 5% (2 x 10 ml), agua (10 ml), NaCl (disolución saturada, 10 ml), y finalmente se secó (MgSO₄). Después de filtrar y evaporar el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente mezclas EtOAc / hexano.

cis-1-(4,4'-Dimetoxibenzhidril)-4-formil-3-metil-2-azetidinona (3a)

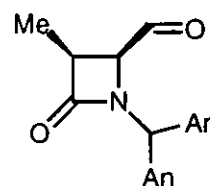
Se emplearon: 508 mg de diimina.

Se obtuvieron: 255 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 75%.



^1H -RMN: δ 1.22 (d, 3H, CH₃, J = 7.8 Hz), 3.57 (dd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 7.8 Hz, H3), 3.77 (s, 6H, 2xCH₃O), 4.03 (dd, 1H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 6.0 Hz, H4), 6.04 (s, 1H, CH), 6.80-7.20 (m, 8H, Ar), 9.13 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H5).

^{13}C -RMN: δ 200.3 (CH=O), 169.4 (NC=O), 159.4, 159.0, 130.6, 130.3, 129.7, 128.8, 114.2, 114.0, 60.7, 59.3 (C4 y C3), 55.2 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 47.7 (CH), 10.0 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1750 (C=O).

Análisis: Calculado para $C_{20}H_{21}NO_4$: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13.
 Encontrado: C, 70.56; H, 6.20; N, 4.02.

***cis*-1-(4,4'-Dimetoxibenzhidril)-3-fenoxi-4-formil-2-azetidiona (3b)**

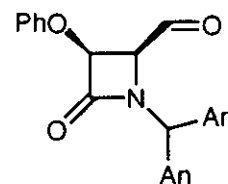
Se emplearon: 508 mg de diimina.

Se obtuvieron: 333 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 80%.



1H -RMN: δ 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.78 (s, 3H, CH_3O), 4.28 (t, 1H, $J = 4.5$ Hz, H4), 5.43 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.12 (s, 1H, CH), 6.70-7.30 (m, 13H, Ar), 9.20 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, $CH=O$).

^{13}C -RMN: δ 197.3 ($CH=O$), 164.6 ($NC=O$), 159.5, 159.1, 156.7, 129.8, 129.2, 128.7, 122.8, 115.5, 114.2, 113.8, 81.0 (C3), 63.4 (C4), 59.4 (CH), 55.1 ($2 \times CH_3O$).

IR (Cl_3CH): ν 1770 ($NC=O$), 1735 ($CH=O$).

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{23}NO_5$: C, 71.93; H, 5.55; N, 3.65.
 Encontrado: C, 72.11; H, 5.60; N, 3.45.

***cis*-1-(4,4'-Metoxibenzhidril)-4-formil-3-tiofenoxi-2-azetidiona (3c)**

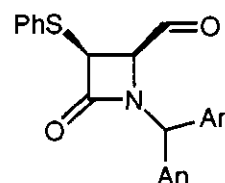
Se emplearon: 508 mg de diimina.

Se obtuvieron: 263 mg

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 66%.



1H -RMN: δ 3.72 (s, 6H, CH_3O), 4.09 (dd, 1H, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 4.2$ Hz, H4), 4.68 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H3), 5.99 (s, 1H, CH), 6.70-7.45 (m, 13H, Ar), 9.05 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, $CH=O$).

^{13}C -RMN: δ 198.1 ($CH=O$), 164.3 ($NC=O$), 159.5, 159.2, 145.0, 131.7, 129.5, 129.3, 128.9, 128.3, 128.0, 114.2, 114.1, 62.3 (C4), 60.0 (CH), 55.9 (C3), 55.1 ($2 \times CH_3O$).

IR (Cl_3CH): ν 1760 ($NC=O$), 1725 ($CH=O$).

Análisis: Calculado para $C_{25}H_{23}NO_4S$: C, 69.26; H, 5.35; N, 3.23; S, 7.40.
 Encontrado: C, 69.44; H, 5.40; N, 3.28; S, 7.56.

cis-1-(4,4'-Dimetoxibenzhidril)-4-formil-3-ftalimidil-2-azetidiona (3d)

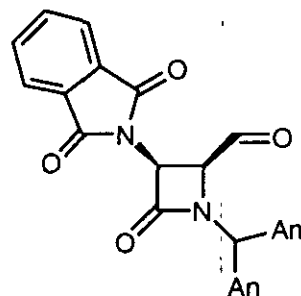
Se emplearon: 508 mg de diimina.

Se obtuvieron: 278 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 59%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 3.83 (s, 6H, CH_3O), 4.30 (dd, 1H, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, H4), 5.67 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz, H3), 6.27 (s, 1H, CH), 6.90-6.97 (m, 4H, Ar), 7.15 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.41 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, Ar), 7.75-7.87 (m, 4H, Ar), 9.30 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, $\text{CH}=\text{O}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 197.4 ($\text{CH}=\text{O}$), 166.8 (CO-N-CO), 163.7 ($\text{NC}=\text{O}$), 159.5, 134.7, 131.4, 130.5, 129.7, 129.2, 123.9, 114.4, 113.8, 63.7 (C4), 59.8 (CH), 55.3 (CH_3O), 55.2 (CH_3O), 54.8 (C3).

IR (Cl_3CH): ν 1765 ($\text{NC}=\text{O}$ y CO-N-CO), 1720 ($\text{CH}=\text{O}$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 68.93; H, 4.71; N, 5.95.

Encontrado: C, 68.71; H, 4.62; N, 5.85.

3.3. SINTESIS DE C4,C4'-bis-2-AZETIDINONAS 4

Método A: Por reacción de diiminas 1 con cloruros de ácido

Por éste procedimiento se han preparado los compuestos **4d-f**, **4j**, **4k** y **4m-q**. El método seguido es el mismo que el utilizado anteriormente para la preparación de las 4-imino-2-azetidionas **2** (1 mmol de diimina, 2 mmol de cloruro de ácido y 3 mmol de Et_3N). Los compuestos **4**, se purificaron por cristalización (mezclas EtOAc /hexano), o por cromatografía en columna (gel de sílice, mezclas EtOAc /hexano).

Método B: Por reacción de 4-imino-2-azetidionas 2 con cloruros de ácido

Por este procedimiento se han preparado los compuestos **4a-c**, **4g-i** y **4l**. Una disolución del cloruro de ácido (2 mmol) en tolueno anhidro (5 ml) se añadió gota a gota, con una jeringa, a otra disolución del compuesto **2** (1 mmol) en tolueno (10 ml) que contenía además trietilamina (3 mmol), a temperatura ambiente y en atmósfera inerte. La mezcla resultante se agitó hasta que desapareció totalmente el producto de partida (c.c.f.). A continuación se diluyó la masa de reacción con cloroformo y se lavó sucesivamente con disolución saturada

de NaHCO_3 (20 ml), agua (2 x 10 ml) secándose finalmente sobre MgSO_4 . Tras la evaporación del disolvente a presión reducida, el producto crudo se purificó por cristalización (EtOAc o mezclas EtOAc/hexano) o por cromatografía flash (gel de sílice, mezclas EtOAc/hexano) obteniéndose los productos **4** analíticamente puros.

Método C: A partir de la diimina **1a** y el cloruro de (*S*)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidinil)acetilo

Por este procedimiento se ha preparado el compuesto **4r**. A una disolución del cloruro de (*S*)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidinil)acetilo (3 mmol) en diclorometano (10 ml), a -78°C , y bajo argón se le añadió gota a gota trietilamina (5 mmol) disuelta en el mismo disolvente (5 ml). Trascorridos 10 minutos de agitación se añadió la diimina **1a** (1 mmol) disuelta en 5 ml de diclorometano. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se comprobó la finalización de la misma (c.c.f.). Después se hidrolizó con metanol (1 ml), se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua y disolución saturada de NaCl. Finalmente se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, mezcla EtOAc/hexano).

(3*S,4*S**,3'*R**,4'*S**)-1-(*p*-Anisil)-4-[1-(*p*-anisil)-3-fenoxiazetidín-2-ona-4-il]-3-metil-2-azetidínona (**4a**)**

Método B.

Se emplearon: 323 mg de **2a**.

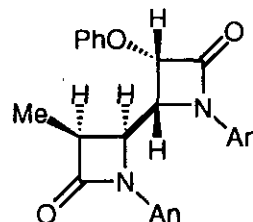
Se obtuvieron: 412 mg.

Tiempo de reacción: 30 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 239-241°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 90%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 1.43 (d, 3H, $J = 7.8$ Hz, CH_3), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.72-3.82 (m, 1H, $\text{H}3'$), 4.64-4.75 (m, 2H, $\text{H}4$ y $\text{H}4'$), 5.50 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, $\text{H}3$), 6.45 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 6.46 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 6.92-7.43 (m, 9H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 168.2 ($\text{NC}=\text{O}$), 163.4 ($\text{NC}=\text{O}$), 157.3, 156.7, 156.3, 130.3, 129.7, 123.0, 119.8, 119.5, 116.2, 113.7, 80.3 ($\text{C}3$), 58.1 ($\text{C}4$), 55.8 ($\text{C}4'$), 55.3 (2x OCH_3), 47.3 ($\text{C}3'$), 9.7 (CH_3).

IR (Cl_3CH): ν 1760 ($\text{NC}=\text{O}$).

EM (m/e): 458 (M^+), 362, 157, 131.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 70.73; H, 5.71; N, 6.11.

Encontrado: C, 70.49; H, 5.81; N, 6.09.

(3S*,4S*,3'R*,4'S*)-1-(p,p'-Dimetoxibenzhidril)-4-[1-(p,p'-dimetoxibenzhidril)-3-fenoxiazetidín-2-ona-4-il]-3-metil-2-azetidínona (4b)

Método B

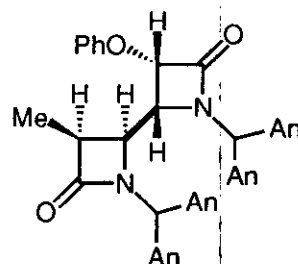
Se emplearon: 643 mg de **2c**.

Se obtuvieron: 280 mg

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 40%.



¹H-RMN: δ 1.25 (d, 3H, J = 7.5 Hz, CH₃), 3.43-3.53 (m, 1H, H_{3'}), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 3.76 (s, 3H, CH₃O), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.17-4.30 (m, 2H, H₄H_{4'}), 4.99 (s, 1H, CH), 5.03 (s, 1H, CH), 5.16 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃) 6.73-7.32 (m, 21H, Ar).

¹³C-RMN: δ 171.1 (NC=O), 166.2 (NC=O), 159.1, 159.0, 157.3, 132.5, 131.7, 130.3, 129.9, 129.8, 129.6, 128.6, 122.7, 116.1, 113.9, 113.8, 80.2 (C₃), 63.6 (CH), 63.5 (CH), 60.8 (C_{4'}), 58.0 (C₄), 55.3 (OCH₃), 55.2 (2xOCH₃), 55.1 (OCH₃), 47.3 (C_{3'}), 9.4 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1745 (NC=O).

Análisis: Calculado para C₄₃H₄₂N₂O₇: C, 73.91; H, 6.06; N, 4.01.

Encontrado: C, 73.80; H, 5.98; N, 3.87.

(3S*,4S*,3'R*,4'S*)-1-(p-Anisil)-4-[1-(p-anisil)-3-fenoxi-2-azetidínona-4-il]-3-fenil-2-azetidínona (4c)

Método B.

Se emplearon: 385 mg de **2b**.

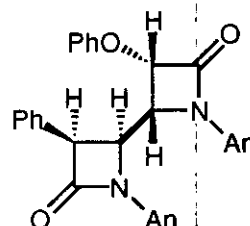
Se obtuvieron: 395 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 188-190°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 76%.



¹H-RMN: δ 3.64 (s, 3H, CH₃O), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 4.31 (dd, 1H, H_{4'}, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 9.6 Hz), 4.79 (d, 1H, H_{3'}, J = 5.4 Hz), 4.95-5.05 (m, 2H, H₃H₄), 6.45-7.40 (m, 18H, Ar).

¹³C-RMN: δ 165.3 (NC=O), 162.9 (NC=O), 156.7, 156.3, 156.2, 131.5, 130.2, 129.6, 129.4, 128.7, 128.2, 122.5, 119.3, 119.1, 115.5, 113.6, 113.5, 79.4 (C₃), 65.7 (C_{3'}), 58.1 (C₄), 57.4 (C_{4'}), 55.7 (CH₃O), 55.2 (CH₃O).

IR (Cl₃CH): ν 1765 (NC=O).

EM (m/e): 520 (M⁺), 346, 311, 282, 250, 222, 147, 132 (100).

Análisis: Calculado para C₃₂H₂₈N₂O₅: C, 73.83; H, 5.42; N, 5.38.

Encontrado: C, 73.64; H, 5.54; N, 5.22.

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-4,4'-Bis-1-(p-anisil)-3-metoxi-2-azetidiona (4d)

Método A.

Se emplearon: 268 mg de diimina.

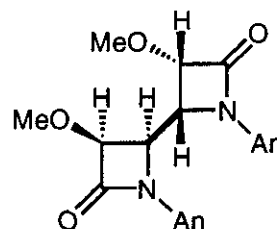
Se obtuvieron: 350 mg.

Tiempo de reacción: 10 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 177-178°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 85%.



¹H-RMN: δ 3.65 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.69 (s, 6H, 2xOCH₃), 4.64 (dd, 2H, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz, H₄H_{4'}), 4.72 (dd, 2H, J₁ = 3.3 Hz, J₂ = 1.5 Hz, H₃H_{3'}), 6.48 (d, 4H, J = 9.0 Hz, Ar), 6.97 (d, 4H J = 9.0 Hz, Ar).

¹³C-RMN: δ 164.7 (NC=O), 156.4, 130.2, 119.2, 113.7, 83.4 (C₃), 59.7 (C₄), 56.9 (OCH₃), 55.3 (OCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1745 (NC=O).

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₄N₂O₆: C, 64.07; H, 5.86; N, 6.79.

Encontrado: C, 63.91; H, 5.97; N, 6.87.

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-4,4'-Bis-1-(p-anisil)-3-fenoxi-2-azetidiona (4e)

Método A.

Se emplearon: 268 mg de diimina.

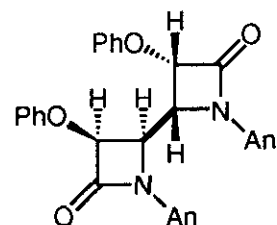
Se obtuvieron: 482 mg.

Tiempo de reacción: 10 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: >250°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 90%.



¹H-RMN: δ 3.69 (s, 6H, 2xOCH₃), 5.02 (dd, 2H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 3.3 Hz, H₄H_{4'}), 5.51 (dd, 2H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 3.3 Hz, H₃H_{3'}), 6.58 (d, 4H, J = 9.0 Hz, Ar), 7.06-7.35 (m, 14H, Ar).

¹³C-RMN: δ 162.9 (NC=O), 157.1, 156.5, 130.8, 129.9, 129.6, 123.9, 121.8, 120.2, 118.1, 117.0, 114.9, 112.7, 80.4 (C₃), 56.1 (C₄), 55.2 (CH₃O).

IR (Cl₃CH): ν 1775 (NC=O).

EM (m/e): 536 (M⁺), 328, 236 (100), 143, 131, 74.

Análisis: Calculado para $C_{32}H_{28}N_2O_6$: C, 71.63; H, 5.26; N, 5.22.
 Encontrado: C, 71.55; H, 5.23; N, 5.15.

(3*S,4*R**,3'*R**,4'*S*')-4,4'-Bis-1-(*p,p'*-dimetoxibenzhidril)-3-fenoxi-2-azetidina (4f)**

Método A.

Se emplearon: 508 mg de diimina.

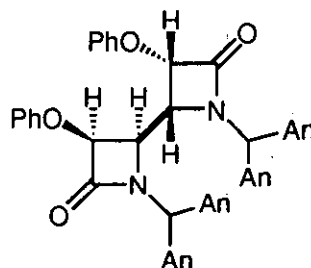
Se obtuvieron: 497 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 159-161°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 64%.



¹H-RMN: δ 3.76 (s, 6H, CH₃O), 3.77 (s, 6H, CH₃O), 4.46 (m, 2H, H4,H4'), 5.29 (m, 4H, H3,H3',CH), 6.79 (m, 8H, Ar), 6.94 (m, 4H, Ar), 7.01 (m, 6H, Ar), 7.14 (m, 8H, Ar).

¹³C-RMN: δ 166.6 (NC=O), 159.1, 159.0, 157.4, 132.0, 130.3, 129.6, 129.5, 129.1, 122.6, 116.4, 114.0, 113.8, 80.7 (C3), 63.8 (CH), 58.9 (C4), 55.2 (CH₃O).

IR (Cl₃CH): ν 1755 (NC=O).

Análisis: Calculado para $C_{48}H_{44}N_2O_8$: C, 74.21; H, 5.71; N, 3.61.
 Encontrado: C, 73.99; H, 5.74; N, 3.53.

(3*S,4*R**,3'*R**,4'*S*')-1-(*p*-Anisil)-4-[1-(*p*-anisil)-3-tiofenoxy-2-azetidina-4-il]-3-fenoxy-2-azetidina (4g)**

Método B.

Se emplearon: 416 g de 2d.

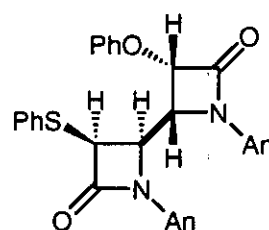
Se obtuvieron: 386 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 206-208°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 70%.



¹H-RMN: δ 3.68 (s, 3H, CH₃O), 3.69 (s, 3H, CH₃O), 5.01-5.04 (m, 2H, H4,H4'), 5.50-5.53 (m, 2H, H3,H3'), 6.52-7.33 (m, 18H, Ar).

¹³C-RMN: δ 162.7 (NC=O), 157.1, 155.5, 129.6, 122.8, 119.1, 115.8, 113.9, 113.8, 80.5 (C3), 57.5 (C3'), 57.4 (C4'), 56.2 (C4), 55.3 (2xOCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1770 (NC=O).

Análisis: Calculado para $C_{32}H_{28}N_2O_5S$: C, 69.55; H, 5.11; N, 5.07; S, 5.80.
 Encontrado: C, 69.51; H, 5.20; N, 4.85; S, 5.60.

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-1-(p-Anisil)-4-[1-(p-anisil)-3-maleimidil-2-azetidinona-4-il]-3-fenoxi-2-azetidinona (4h)

Método B.

Se emplean: 405 mg de 2.

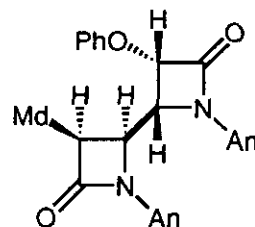
Se obtienen: 377 mg.

Tiempo de reacción: 6 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 210°C (descomp.) (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 70%.



¹H-RMN: δ 3.65 (s, 6H, 2xOCH₃), 4.95-5.02 (m, 2H, H₄H_{4'}), 5.26 (d, 1H, H₃, J = 4.8 Hz), 5.76 (d, 1H, H_{3'}, J = 4.8 Hz), 6.46 (d, 4H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.75 (s, 2H, CH=CH), 7.00-7.40 (m, 9H, Ar).

¹³C-RMN: δ 169.5 (CO-N-CO), 162.8 (NC=O), 161.3 (NC=O), 156.6, 156.4, 134.6, 133.5, 130.6, 129.5, 128.5, 120.7, 118.6, 116.8, 114.7, 112.6, 79.2 (C₃), 59.8 (C_{3'}), 58.1 (C₄), 56.0 (2xOCH₃), 54.3 (C_{3'}).

IR (Cl₃CH): ν 1765 (NC=O), 1730 (CO-N-CO).

EM (m/e): 539 (M⁺), 409 (100), 280, 252, 237, 147.

Análisis: Calculado para C₃₀H₂₅N₃O₇: C, 66.78; H, 4.67; N, 7.79.

Encontrado: C, 66.60; H, 4.51; N, 7.60.

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-1-(p-Anisil)-4-[1-(p-anisil)-3-cloro-2-azetidin-ona-4-il]-3-fenoxi-2-azetidinona (4i)

Método B.

Se emplearon: 344 mg de 2.

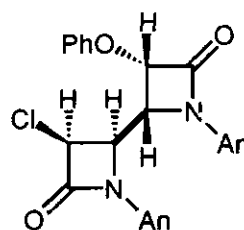
Se obtuvieron: 407 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 229-231°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 85%.



¹H-RMN: δ 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.66 (s, 3H, CH₃O), 4.88-4.96 (m, 2H, H₄,H_{3'}), 5.31 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H₄), 5.54 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₃), 6.47-7.40 (m, 13H, Ar).

¹³C-RMN: δ 163.2 (NC=O), 160.8 (NC=O), 157.4, 156.9, 129.8, 129.2, 123.2, 119.6, 119.6, 116.5, 113.8, 113.2, 81.1 (C₃), 77.2 (C_{3'}), 58.5 (C_{4'}), 56.9 (C₄), 55.3 (2xOCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1760 (NC=O).

Análisis: Calculado para $C_{26}H_{23}N_2O_5Cl$: C, 65.20; H, 4.84; N, 5.85; Cl, 7.40.
 Encontrado: C, 64.98; H, 4.92; N, 5.69; Cl, 7.39.

(3*S,4*R**,3'*R**,4'*S**)-4,4'-Bis-1-(*p*-Anisil)-3-benciloxi-2-azetidionona (4j)**

Método A.

Se emplearon: 268 mg de diimina.

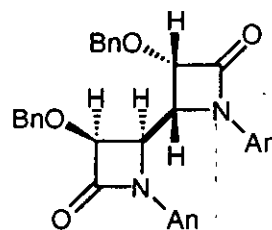
Se obtuvieron: 480 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 166-168°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 80%.



¹H-RMN: δ 3.64 (s, 6H, 2xOCH₃), 4.69 (dd, 2H, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, H₄H_{4'}), 4.87 (dd, 2H, $J_1 = 1.8$ Hz, $J_2 = 3.3$ Hz, H₃H_{3'}), 4.86 (dd AB, 4H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, 2xCH₂), 6.49 (d, 4H, $J = 9.0$ Hz, Ar), 6.99 (d, 4H $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.30-7.40 (m, 10H, Ar).

¹³C-RMN: δ 164.5 (NC=O), 156.3, 136.7, 130.2, 128.5, 128.1, 127.9, 119.1, 113.6, 81.2 (C₃), 73.4 (CH₂), 56.6 (C₄), 55.2 (CH₃O).

IR (Cl₃CH): ν 1740 (NC=O).

Análisis: Calculado para $C_{34}H_{32}N_2O_6$: C, 72.32; H, 5.71; N, 4.96.
 Encontrado: C, 72.38; H, 5.79; N, 4.87.

(3*S,4*R**,3'*R**,4'*S**)-4,4'-Bis-1-(*p,p'*-dimetoxibenzhidril)-3-benciloxi-2-azetidionona (4k)**

Método A.

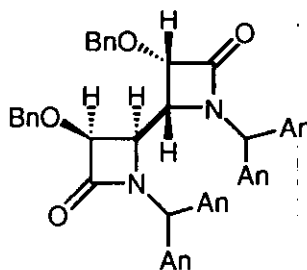
Se emplearon: 508 mg de diimina.

Se obtuvieron: 450 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 56%.



¹H-RMN: δ 3.66 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.70 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.90-4.05 (m, 2H, H₄H_{4'}), 4.45-4.60 (m, 2H, H₃H_{3'}), 4.65 (AB, 4H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, 2xCH₂), 5.11 (s, 2H, 2xCH), 6.60-7.30 (m, 26H, Ar).

¹³C-RMN: δ 167.9 (NC=O), 158.7, 136.6, 132.3, 132.3, 130.5, 129.4, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 113.6, 80.7 (C₃), 73.2 (CH₂), 63.4 (CH), 58.8 (C₄), 55.5 (2xOCH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1750 (NC=O).

Análisis: Calculado para $C_{50}H_{48}N_2O_8$: C, 74.61; H, 6.01; N, 3.48.
 Encontrado: C, 74.79; H, 5.94; N, 3.43.

(3*S,4*R**,3'*R**,4'*S*')-1-(*p*-Anisil)-4-[1-(*p*-anisil)-3-ftalimidil-2-azetidina-4-il]-3-tiofenoxi-2-azetidina (4l)**

Método B.

Se emplearon: 416 mg de 2d.

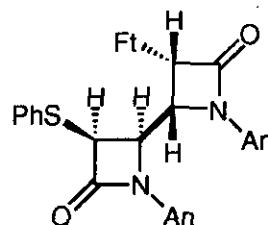
Se obtuvieron: 375 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 229-231°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 62%.



¹H-RMN: δ 3.85 (s, 6H, 2xCH₃O), 4.47 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H3'), 4.75 (dd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 9.6 Hz, H4'), 5.14 (dd, 1H, J₁ = 5.7 Hz, J₂ = 9.6 Hz, H4), 5.90 (d, 1H, J = 5.7 Hz, H3), 6.44-7.90 (m, 17H, Ar).

¹³C-RMN: δ 163.9 (NC=O), 161.4 (CO-N-CO), 156.4, 134.7, 133.1, 131.3, 130.7, 129.7, 129.1, 123.8, 119.7, 119.4, 113.7, 113.5, 60.4 (C3), 56.2 (C3'), 55.6 (C4'), 55.2 (CH₃O), 54.4 (C4).

IR (Cl₃CH): ν 1750 (NC=O), 1715 (CO-N-CO).

Análisis: Calculado para $C_{34}H_{27}N_3O_6S$: C, 67.43; H, 4.49; N, 6.94; S, 5.29.
 Encontrado: C, 67.14; H, 4.50; N, 6.76; S, 5.40.

(3*S,4*R**,3'*R**,4'*S*')-4,4'-Bis-1-(*p*-anisil)-3-maleimidil-2-azetidina (4m)**

Método A.

Se emplearon: 268 mg de diimina.

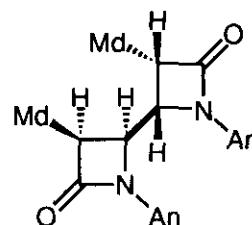
Se obtuvieron: 444 mg.

Tiempo de reacción: 10 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: >250°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 82%.



¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 3.57 (s, 6H, CH₃O), 4.75 (br s, 2H, H4,H4'), 5.56 (s(a), 2H, H3H3'), 6.55 (d, 4H, J = 9.0 Hz, Ar), 6.94 (d, 4H, J = 9.0 Hz, Ar), 7.21 (s, 4H, 2xCH=CH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 170.5 (CO-N-CO), 161.7 (NC=O), 155.8, 135.3, 130.3, 118.8, 113.7, 57.0 (C3), 55.2 (OCH₃), 54.1 (C4).

IR (Cl₃CH): ν 1785 (CO-N-CO), 1740 (NC=O).

EM (m/e): 542 (M⁺, 100), 406, 393, 252, 140, 131.

Análisis: Calculado para C₂₈H₂₂N₄O₈: C, 61.99; H, 4.09; N, 10.33.
Encontrado: C, 61.79; H, 4.03; N, 10.09.

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-4,4'-Bis-1-(p-anisil)-3-ftalimidil-2-azetidiona (4n)

Método A.

Se emplearon: 268 mg de diimina .

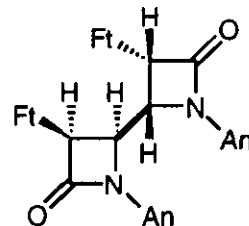
Se obtuvieron: 571 mg.

Tiempo de reacción: 10 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: >250°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 89%.



¹H-RMN (DMSO-d₆ / CF₃COOH): δ 3.60 (s, 3H, CH₃O) 3.61 (s, 3H, CH₃O), 5.21 (br s, 2H, H₄,H_{4'}), 5.60 (s (a), 2H, H₃,H_{3'}), 6.45 (d, 4H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.88 (d, 4H, J = 8.7 Hz, Ar), 7.73 (s (a), 8H, Ar).

IR (Cl₃CH): ν 1775 (CO-N-CO), 1730 (NC=O).

EM (m/e): 642 (M⁺), 457, 346, 202 (100).

Análisis: Calculado para C₃₆H₂₆N₄O₈: C, 67.29; H, 4.08; N, 8.72.
Encontrado: C, 67.12; H, 4.00; N, 8.74.

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-4,4'-Bis-1-(p,p'-dimetoxibenzhidril)-3-ftalimidil-2-azetidiona (4o)

Método A.

Se emplearon: 508 mg de diimina.

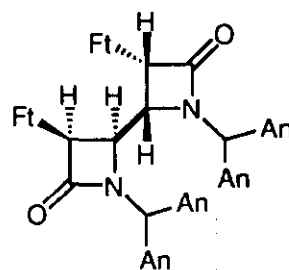
Se obtuvieron: 388 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: >250°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 44%.



¹H-RMN: δ 3.72 (s, 6H, 2xOCH₃), 3.86 (s, 6H, 2xOCH₃), 4.77 (dd, 2H, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 3.6 Hz, H₄H_{4'}), 5.02 (s (a), 2H, CH), 5.15 (dd, 2H, J₁ = 1.8 Hz, J₂ = 3.6 Hz, H₃H_{3'}) 6.73 (d, 4H, J = 8.7 Hz, Ar), 6.75 (d, 4H, J = 8.7 Hz, Ar), 7.00 (d, 4H, J = 8.7 Hz, Ar), 7.34 (d, 4H, J = 8.7 Hz, Ar) 7.70-8.00 (m, 8H, Ar).

¹³C-RMN: δ 163.2 (NC=O), 159.2 (CO-N-CO), 159.1, 134.7, 132.1, 130.9, 130.2, 128.6, 114.1, 113.7, 63.9 (CH), 61.0 (C₃), 55.4 (CH₃O), 55.2 (CH₃O), 54.5 (C₄).

IR (Cl₃CH): ν 1765 (C=O), 1720 (CO-N-CO).

Análisis: Calculado para $C_{52}H_{42}N_4O_{10}$: C, 70.74; H, 4.79; N, 6.35.
 Encontrado: C, 70.54; H, 4.67; N, 6.15.

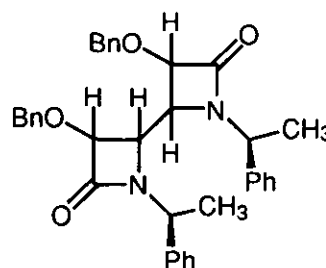
4,4'-Bis-3-benciloxi-1-[(S)- α -feniletil]-2-azetidionas 4p

Método A.

Se emplearon: 264 mg de diimina.

Se obtuvieron: 390 mg de mezcla de isómeros

Tiempo de reacción: 3 h.



Isómero mayoritario:

Se obtuvieron: 185 mg. Aceite amarillo.

Rendimiento: 33%.

$[\alpha]_D$: +2.4 ° (c 2.0)

1H -RMN: δ 1.91 (d, 6H, J = 7.2 Hz, 2xCH₃), 3.60 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H₄H_{4'}), 4.47-4.49 (m, 4H, H₃, H_{3'}, 2xCH), 4.65 (AB, 4H, J = 11.7 Hz, 2xCH₂O) 7.11-7.29 (m, 20H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 168.5 (C=O), 142.7, 136.4, 128.6, 128.5, 128.4, 128.2, 127.2, 126.5, 80.3 (C₃), 73.6 (CH₂), [56.6 (CH), 55.5 (C₄), podrían ser intercambiadas] 21.4 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1740 (C=O), 1500, 1450, 1400.

Análisis: Calculado para $C_{36}H_{36}N_2O_4$: C, 77.14; H, 6.42; N, 5.00.

Encontrado: C, 77.26; H, 6.51; N, 5.07.

Isómero minoritario:

Se obtuvieron: 162 mg. Aceite amarillo.

Rendimiento: 29%.

$[\alpha]_D$: +0.3 ° (c 3.4).

1H -RMN: δ 1.35 (d, 6H, J = 6.9 Hz, 2xCH₃), 3.91 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H₄H_{4'}), 4.51-4.56 (m, 4H, H₃, H_{3'}, 2xCH), 4.76 (AB, 4H, J = 11.7 Hz, 2xCH₂O) 7.21-7.34 (m, 20H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 168.3 (C=O), 140.2, 136.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.4, 127.3, 80.7 (C₃), 73.3 (CH₂), [56.5 (CH), 53.5 (C₄), podrían ser intercambiadas] 18.6 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1745 (C=O), 1500, 1455, 1400.

Análisis: Calculado para $C_{36}H_{36}N_2O_4$: C, 77.14; H, 6.42; N, 5.00.

Encontrado: C, 77.19; H, 6.44; N, 5.03.

4,4'-Bis-3-acetoxi-1-[(S)- α -feniletil]-2-azetidionas 4q

Método A.

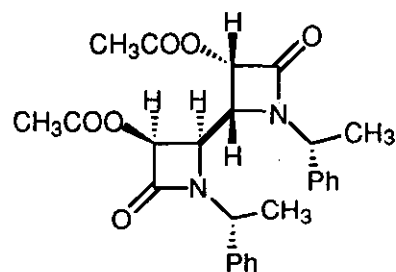
Se emplearon: 264 mg de diimina.

Se obtuvieron: 320 mg de mezcla de isómeros.

Tiempo de reacción: 2 h.**Isómero α : (3S,4R,3'R,4'S)**

Se obtuvieron: 162 mg del isómero mayoritario.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 138-140°C, (EtOAc/hexano).**Rendimiento:** 35%. $[\alpha]_D$: +123.8° (c 0.1)

$^1\text{H-RMN}$: δ 1.66 (s, 6H, 2xCH₃CO), 1.93 (d, 6H, J = 7.2 Hz, 2xCH₃), 3.74 (d, 2H, J = 4.8 Hz, H₄H_{4'}), 4.47 (c, 2H, J = 7.2 Hz, 2xCH), 5.82 (d, 2H, J = 4.8 Hz, H₃H_{3'}) 7.23-7.33 (m, 10H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 169.2 (C=O), 165.4 (NC=O), 141.2, 129.0, 128.2, 127.8, 125.8, 73.7 (C₄), [57.6 (C₃), 54.7 (CH), pueden ser intercambiables] 22.1 (CH₃), 19.8 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1770 (C=O), 1750 (C=O), 1500, 1460, 1420.

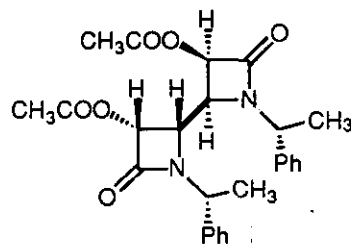
Análisis: Calculado para C₂₆H₂₈N₂O₆: C, 67.24; H, 6.03; N, 6.03.

Encontrado: C, 67.36; H, 5.97; N, 6.09.

Isómero β : (3R,4S,3'S,4'R)

Se obtuvieron: 140 mg del isómero minoritario.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 178-180°C (EtOAc/hexano).**Rendimiento:** 30%. $[\alpha]_D$: +104.6° (c 0.2)

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d₆, 150°C): δ 1.43 (d, 6H, J = 7.2 Hz, 2xCH₃), 2.01 (s, 6H, 2xCH₃CO), 4.14 (d, 2H, J = 4.2 Hz, H₄H_{4'}), 4.33 (c, 2H, J = 7.2 Hz, 2xCH), 5.88 (d, 2H, J = 4.8 Hz, H₃H_{3'}), 7.22-7.30 (m, 10H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO-d₆, 100°C): δ 168.3 (C=O), 164.3 (NC=O), 140.1, 128.0, 126.9, 126.1, 73.3 (C₄), [56.8 (C₃), 53.7 (CH), podrían ser intercambiadas] 19.6 (CH₃), 18.8 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1765 (C=O), 1750 (C=O), 1500, 1450, 1420.

Análisis: Calculado para C₂₆H₂₈N₂O₆: C, 67.24; H, 6.03; N, 6.03.

Encontrado: C, 67.28; H, 6.00; N, 6.07.

(3*S*,4*R*)-4,4'-Bis-1-(*p*-anisil)-3-[(*S*)-4-fenil-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-azetidina (4r)

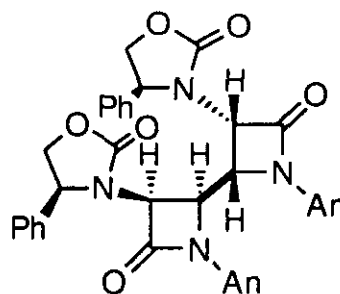
Método C.

Se emplearon: 268 mg de diimina.

Se obtuvieron: 512 mg.

Tiempo de reacción: 12 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 204-206°C (EtOAc/hexano).**Rendimiento:** 76%.[α]_D: + 24.76 (c 1.68)

¹H-RMN (DMSO-*d*₆, 150°C): δ 3.55 (s, 6H, 2xCH₃O), 4.29 (dd, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 2xCH₂), 4.43 (s(a), 2H, H₄H_{4'}), 4.84 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz, 2xCH), 4.86 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, H₃H_{3'}), 5.88 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz, H₃H_{3'}), 5.20 (dd, 2H, $J_1 = 5.1$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, 2xCH₂), 6.40 (d, 4H, Ar), 6.71 (d, 4H, Ar), 7.33-7.43 (m, 8H, Ar), 7.56 (d, 2H, Ar).
¹³C-RMN: δ 161.3 (C=O), 159.2 (C=O), 155.3, 138.2, 130.0, 129.3, 129.2, 119.3, 119.0, 113.2, 71.1 (C₃), [68.7 (CH₂), 62.1 (C₄), 59.7 (CH) podrían ser intercambiadas] 55.1 (CH₃O).

IR (Cl₃CH): ν 1770 (C=O), 1740 (C=O), 1520, 1460, 1380.**Análisis:** Calculado para C₃₈H₃₄N₄O₈: C, 67.65; H, 5.04; N, 8.33.

Encontrado: C, 67.51; H, 5.12; N, 8.27.

(3*R*,4*S*)-1-(*p*-Anisil)-4-[1-bencil-3-benciloxi-2-azetidina-4'-il]-3-benciloxi-2-azetidina (4s)

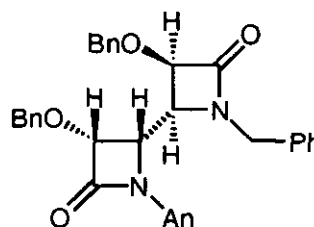
Método B.

Se emplearon: 400 mg de **2e**.

Se obtuvieron: 479 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 85%.[α]_D: +35.92° (c 1.35)

¹H-RMN: δ 3.25 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, NCH₂), 3.78 (d, 1H, $J = 14.7$ Hz, NCH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 3.90 (dd, 1H, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_2 = 7.5$ Hz, H₄ o H_{4'}), 4.61-4.69 (m, 4H, H₃ o H_{3'}, H₄ o H_{4'}, CH₂), 4.80 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H₃ o H_{3'}), 4.90 (d, 1H, $J = 11.4$ Hz, CH₂), 4.89 (d, 1H, $J = 12$ Hz, CH₂), 6.79-6.83 (m, 2H, Ar), 6.90 (d, 2H, Ar), 7.18-7.39 (m, 15H, Ar).

¹³C-RMN: δ 168.2 (NC=O), 165.0 (NC=O), 157.0, 136.7, 136.5, 134.6, 130.0, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 121.5, 120.2, 114.5, [81.6, 80.9, (C3 y C3')], 73.2 (CH₂), 73.1 (CH₂), [57.3, 56.2 (C4 y C4')], 55.4 (OCH₃), 45.5 (CH₂).

IR (Cl₃CH): ν 1750 (NC=O), 1515, 1450.

Análisis: Calculado para C₃₄H₃₂N₂O₅: C, 74.43; H, 5.88; N, 5.11.

Encontrado: C, 74.58; H, 5.92; N, 5.19.

(3*R*,4*S*)-1-(*p*-Anísil)-4-[3-acetoxi-1-bencil-2-azetidiona-4-il]-3-benciloxi-2-azetidiona (4t)

Método B.

Se emplearon: 400 mg de **2e**.

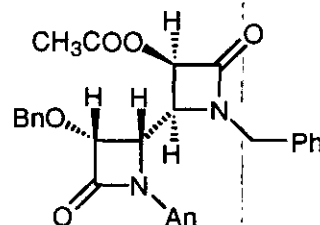
Se obtuvieron: 375 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Aceite incoloro

Rendimiento: 75%.

$[\alpha]_D^{25}$: +10.74° (c 4.70)



¹H-RMN: δ 2.01 (s, 3H, CH₃O), 3.33 (d, 1H, J = 15.0 Hz, NCH₂), 3.80 (d, 1H, J = 15.0 Hz, NCH₂), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 3.97 (dd, 1H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 7.5 Hz, H4'), 3.45-3.51 (m, 1H, H4), 4.63 (d, 1H, J = 12.0 Hz, CH₂), 4.76-4.81 (m, 2H, H3, CH₂), 5.99 (d, J = 4.8 Hz, H3'), 6.78 (m, 2H, Ar), 6.96 (d, 2H, Ar), 7.23-7.35 (m, 10H, Ar).

¹³C-RMN: δ 166.4 (C=O), 165.7 (C=O), 164.9 (C=O), 157.4, 140.7, 135.8, 134.2, 134.6, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 120.8, 114.5, 79.8 (C3), 74.3 (CH₂), 73.1 (C3'), [57.5, 56.3 (C4 y C4')], 55.4 (OCH₃), 45.9 (CH₂), 20.5 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1755 (NC=O), 1680, 1520, 1455, 1440, 1370.

Análisis: Calculado para C₂₉H₂₈N₂O₆: C, 69.59; H, 5.64; N, 5.60.

Encontrado: C, 69.70; H, 5.77; N, 5.58.

3.4. REACCIONES DE APERTURA DE LOS COMPUESTOS 4

3.4.1. Síntesis de 2,6-di-(*p*-anisil)-2,6-diazabicyclo[3,3,0]-octan-3,7-dionas 5

Método General

Una disolución de metóxido sódico (4 mmol) en metanol (10 ml) se añadió gota a gota, vía jeringa, sobre otra disolución de *bis*-2-azetidiona **4** (1 mmol) en el mismo disolvente (10 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo argón hasta la total desaparición del producto de partida (c.c.f.). Se hidrolizó el exceso de metóxido sódico con agua (2 gotas) y se evaporó parcialmente el disolvente añadiéndose después 10 ml de agua. El producto se extrajo con EtOAc y se secó sobre MgSO₄. Tras filtrar y evaporar el disolvente el producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, mezclas EtOAc/hexano).

(1*R**,4*S**,5*R**,8*S**)-2,6-Di-(*p*-anisil)-4,8-difenoxi-2,6-diazabicyclo-[3.3.0]octan-3,7-diona (**5a**)

Se emplearon: 504 mg de **4e**.

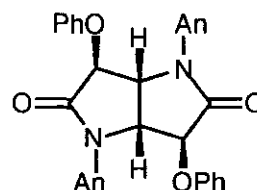
Se obtuvieron: 403 mg.

Tiempo de reacción: 5 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 212-214°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 80%.



¹H-RMN: δ 3.80 (s, 6H, CH₃O), 4.87 (s, 2H, H₄H₈), 5.03 (s, 2H, H₁H₅), 6.88-7.46 (m, 18H, Ar).

¹³C-RMN: δ 168.0 (NC=O), 158.4, 157.2, 129.5, 128.7, 124.7, 122.8, 116.6, 114.7, 78.4 (C₄,C₈), 60.7 (C₁C₅), 55.5 (CH₃O).

IR (Cl₃CH): ν 1690 (NC=O).

Análisis: Calculado para C₃₂H₂₈N₂O₄: C, 76.17; H, 5.59; N, 5.55.

Encontrado: C, 76.19; H, 5.39; N, 5.65.

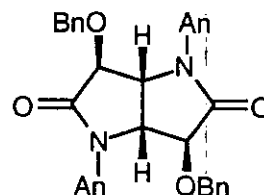
(1*R,4*S**,5*R**,8*S**)-2,6-Di-(*p*-anisil)-4,8-dibenciloxi-2,6-diazabicyclo-[3.3.0]octan-3,7-diona (5b)**

Se emplearon: 564 mg de 4j.

Se obtuvieron: 490 mg.

Tiempo de reacción: 10 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 194-196°C (EtOAc/hexano).**Rendimiento:** 87%.

¹H-RMN: δ 3.84 (s, 6H, 2xOCH₃), 4.04 (t, 2H, J = 1.2 Hz, H₄H₈), 4.80 (t, 2H, J = 1.2 Hz, H₁,H₅), 4.80 (AB, 4H, J_{AB} = 11.4 Hz, CH₂), 6.91 (d, 4H, J = 9.0 Hz, Ar), 7.29 (m, 10H, Ar), 7.46 (d, 4H, J = 9.0 Hz, Ar).

¹³C-RMN: δ 169.3 (NC=O), 157.8, 136.6, 129.2, 128.5, 128.1, 123.8, 114.8, 78.0 (C₄,C₈), 72.8 (CH₂), 60.9 (C₁,C₅), 55.5 (CH₃O).

IR (Cl₃CH): ν 1710, 1690 (NC=O).

Análisis: Calculado para C₃₄H₃₂N₂O₆: C, 72.32; H, 5.71; N, 4.96.

Encontrado: C, 72.31; H, 5.60; N, 4.89.

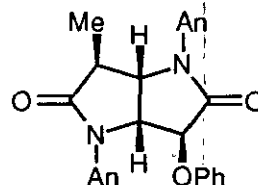
(1*R,4*S**,5*R**,8*S**)-2,6-Di-(*p*-anisil)-8-metil-4-fenoxi-2,6-diazabicyclo-[3.3.0]octan-3,7-diona (5c)**

Se emplearon: 458 mg de 4a.

Se obtuvieron: 320 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 169-171°C (EtOAc/hexano).**Rendimiento:** 70%.

¹H-RMN: δ 1.32 (d, 3H, CH₃, J = 6.8 Hz), 2.71 (dq, 1H, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 1.5 Hz, H₈), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.70 (dd, 1H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 6.6 Hz, H₁), 4.81 (s, 1H, H₄), 4.83 (d, 1H, J = 6.6 Hz, H₅), 6.87-6.98 (m, 6H, Ar), 7.16-7.24 (m, 3H, Ar), 7.36 (t, 4H, Ar).

¹³C-RMN: δ 174.2 (NC=O), 167.7 (NC=O), 158.2, 157.2, 129.5, 125.1, 124.7, 122.5, 116.5, 114.6, 78.1 (C₄), 61.7 (C₅), 60.5 (C₁), 55.5 (CH₃O), 42.0 (C₈), 15.8 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 1700 (NC=O).

Análisis: Calculado para C₂₇H₂₆N₂O₅: C, 70.73; H, 5.71; N, 6.11.

Encontrado: C, 70.74; H, 5.76; N, 5.98.

(1*R,4*S**,5*R**,8*S**)-2,6-Di-(*p*-anisil)-8-cloro-4-fenoxi-2,6-diazabicyclo-[3.3.0]octan-3,7-diona (5d)**

Se emplearon: 478 mg de 4i.

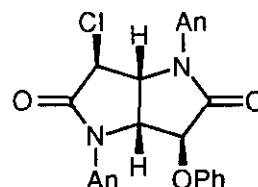
Se obtuvieron: 368 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 148-150°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 77%.



¹H-RMN: δ 3.83 (s, 3H, CH₃O), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 4.36 (s, 1H, H₈), 4.80 (s, 1H, H₄), 4.98 (dd, 1H, J₁ = 0.6 Hz, J₂ = 6.3 Hz, H₅), 5.10 (dd, 1H, J₁ = 0.9 Hz, J₂ = 6.3 Hz, H₁), 6.87-7.50 (m, 13H, Ar).

¹³C-RMN: δ 167.4 (NC=O), 167.1 (NC=O), 158.8, 158.4, 156.8, 129.6, 128.0, 125.4, 124.3, 122.9, 116.4, 115.1, 114.8, 77.3 (C₄), 63.0 (C₅), 60.4 (C₁), 55.5 (CH₃O), 54.5 (C₈).

IR (Cl₃CH): ν 1710 (NC=O).

Análisis: Calculado para C₂₆H₂₃N₂O₅Cl: C, 65.20; H, 4.84; N, 5.85; Cl, 7.40.

Encontrado: C, 65.00; H, 4.81; N, 5.78; Cl, 7.20.

3.4.2. Apertura selectiva de las bis-β-lactamas 4t y 4u**(3*R*,4*S*)-3-(*p*-Anisil)amino-3-(1-bencil-3-benciloxi-2-azetidiona-4-il)-2-benciloxipropanoato de metilo (29a)**

Se emplearon: 548 mg de 4t.

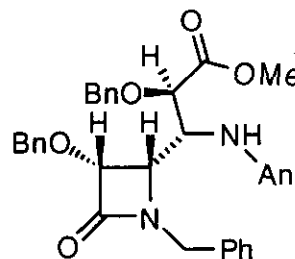
Se obtuvieron: 550 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 95%.

[α]_D: + 4.8° (c 3.22).



¹H-RMN: δ 3.33 (s, 3H, CH₃O), 3.61 (dd, 1H, J₁ = 5.1 Hz, J₂ = 10.2 Hz, H_{4'}), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.88 (d, 1H, J = 14.8 Hz, CH₂), 4.11 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H_{3'}), 4.20 (d, J = 14.8, CH₂), 4.21 (s, 2H, H₃, H₂), 4.40 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.72 (d, 1H, J = 15.3 Hz, CH₂), 4.77 (d, 1H, J = 12.3 Hz, CH₂), 4.86 (d, 1H, J = 12.3 Hz, CH₂), 6.57 (d, 2H, Ar), 6.72 (d, 2H, Ar), 7.05-7.32 (m, 15H, Ar).

¹³C-RMN: δ 170.8 (C=O), 168.0 (C=O), 152.3, 140.8, 140.4, 137.1, 136.8, 135.6, 128.6, 128.4, 128.4, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 115.1, 114.7, 80.3 (C_{3'}), 75.5 (CH₂), 72.6 (CH₂), 72.4 (CH₂), 57.8 (C_{4'}), 56.5 (CH₃O), 55.6 (CH₃O), 51.6 (C₂), 44.7 (C₃).

IR (Cl₃CH): ν 3410 (NH), 1740 (NC=O), 1670, 1645, 1530, 1510.

Análisis: Calculado para C₃₅H₃₆N₂O₆: C, 74.48; H, 6.21; N, 4.82.

Encontrado: C, 74.60; H, 6.33; N, 4.95.

(3*R*,4*S*)-3-(*p*-Anisil)amino-3-(3-hidroxi-1-bencil-2-azetidiona-4-il)-2-benciloxipropanoato de metilo (29b)

Se emplearon: 500 mg de 4u.

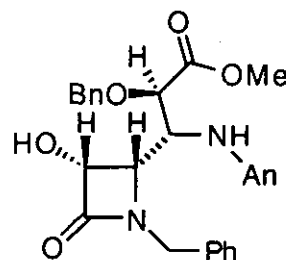
Se obtuvieron: 448 mg

Tiempo de reacción: 3 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 90%.

$[\alpha]_D$: - 1.39° (*c* 4.29)



¹H-RMN: δ 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.81 (m, 1H, H_{4'}), 4.01 (d, 1H, J = 15.0 Hz, CH₂), 4.25 (m, 2H, H₂, H₃), 4.32 (d, 1H, J = 11.4, CH₂), 4.54 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H_{3'}), 4.69 (d, 1H, J = 15.0 Hz, CH₂), 4.78 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH₂), 6.60 (d, 2H, Ar), 6.71 (d, 2H, Ar), 7.11 (m, 2H, Ar), 7.26-7.32 (m, 8H, Ar).

¹³C-RMN: δ 170.8 (C=O), 170.0 (C=O), 152.7, 140.0, 136.5, 135.4, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 121.8, 116.8, 115.6, 114.7, 75.8 (C_{3'}), 72.8 (CH₂), 60.4 (CH₂), 58.4 (C_{4'}), 57.3 (CH₃O), 55.6 (CH₃O), 51.8 (C₂), 44.9 (C₃).

IR (Cl₃CH): ν 3400 (NH), 3300 (OH), 1740 (NC=O), 1645, 1520.

Análisis: Calculado para C₂₈H₃₀N₂O₆: C, 68.57; H, 6.12; N, 5.71.

Encontrado: C, 68.67; H, 6.21; N, 5.77.

3.5. TRANSFORMACIONES EN LOS COMPUESTOS 4 Y 5.

3.5.1. Reacciones de *N*-desarilación con CAN

Método general

Una disolución de CAN (3 mmol por grupo anisilo a eliminar) en agua (10 ml) se añadió gota a gota sobre una disolución del producto de partida (1 mmol) en acetonitrilo (30 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 1-3 horas a esa temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5 %, (30 ml) y con porciones de 30 ml de disolución acuosa de NaHSO₃ al 10%, hasta decoloración total de la fase acuosa. Se lavó entonces de nuevo con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (30 ml) y con disolución saturada

de NaCl, y se secó sobre MgSO₄. Tras la filtración y evaporación del disolvente el producto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, mezclas EtOAc / Hexano).

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-4,4'-Bis-3-fenoxi-2-azetidiona (24a)

Se emplearon: 504 mg de **4e**.

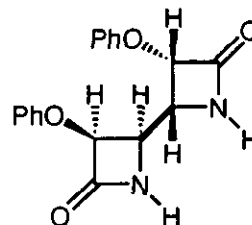
Se obtuvieron: 181 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 240°C (descomp.) (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 56%.



¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 3.99 (d, 2H, J = 4.2 Hz, H3H3'), 5.48 (t, 2H, J = 2.4 Hz, H4H4'), 6.94-7.31 (m, 10H, Ar), 8.27 (s, 2H, 2xNH).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 163.5 (NC=O), 154.6, 127.0, 119.4, 112.8, 78.2 (C3), 49.7 (C4).

IR (Cl₃CH): ν 3300 (NH), 1765, 1735 (C=O).

Análisis: Calculado para C₁₈H₁₆N₂O₄: C, 66.66; H, 4.97; N, 8.64.

Encontrado: C, 66.40; H, 4.88; N, 8.41.

(3S*,4R*,3'R*,4'S*)-4,4'-Bis-3-benciloxi-2-azetidiona (24b)

Se emplearon: 564 mg de **4j**.

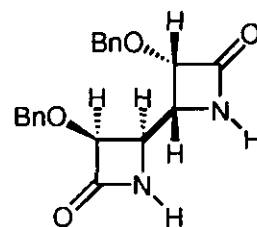
Se obtuvieron: 246 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: >250°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 70%.



¹H-RMN: δ 3.82 (d, 2H, J = 4.5 Hz, H3H3'), 4.76 (AB, 2H, J_{AB} = 11.4 Hz, CH₂), 4.77 (dd, 2H, J₁ = 2.1 Hz J₂ = 4.5 Hz, H4H4'), 6.29 (s, 2H, 2xNH), 7.30-7.40 (m, 10H, Ar).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 167.5 (NC=O), 137.4, 128.3, 82.4 (C3), 72.1 (CH₂), 52.9 (C4).

IR (Cl₃CH): ν 3300 (NH), 1750 (C=O).

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₀N₂O₄: C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95.

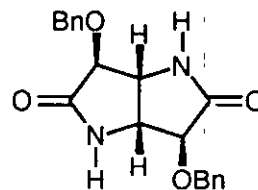
Encontrado: C, 68.00; H, 5.58; N, 7.90.

(1*R,4*S**,5*R**,8*S**)-4,8-Dibenciloxi-2,6-diazabicyclo[3.3.0]octan-3,7-diona (29)**Se emplearon: 564 mg de **5b**.

Se obtuvieron: 313 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 231°C (decomp.) (AcOEt/hexano).**Rendimiento:** 89%.**¹H-RMN:** δ 3.84 (t, 2H, J = 1.5 Hz, H4H8), 4.16 (s, 2H, H1H5), 4.82, (AB, 4H, J_{AB} = 11.7 Hz, 2xCH₂), 6.61 (s, 2H, 2xNH), 7.30-7.40 (m, 10H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 173.2 (NC=O), 136.8, 128.6, 128.1, 128.0, 79.3 (C4C8), 73.0 (CH₂), 57.9 (C1C5).**IR** (Cl₃CH): ν 3210 (NH), 1765 (C=O).**Análisis:** Calculado para C₂₀H₂₀N₂O₄: C, 68.17; H, 5.72; N, 7.95.

Encontrado: C, 67.94; H, 5.59; N, 7.91.

3.5.2. Reacciones de O-desbencilación de los compuestos 4j y 5b por hidrogenación catalítica*Método general*

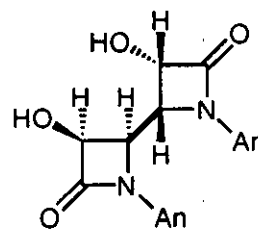
A una disolución del correspondiente sustrato de partida (1 mmol) en metanol (10 ml), se añadió Pd (C) 10% y se hidrogenó la mezcla en un aparato Parr a 40 psi hasta desaparición total del producto de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se filtró sobre celita obteniéndose el producto tras la evaporación del disolvente.

(3*S,4*R**,3'*R**,4'*S*')-4,4'-Bis-1-(*p*-anisil)-3-hidroxi-2-azetidiona (23)**Se emplearon: 564 mg de **4j**.

Se obtuvieron: 353 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 252°C (descomp.) (AcOEt/hexano).**Rendimiento:** 92%.**¹H-RMN** (DMSO-d₆): δ 3.59 (s, 6H, CH₃O), 4.61 (s, 2H, H3H3'), 5.08 (s, 2H, H4H4'), 6.57 (m, 6H, Ar), 7.07 (d, 4H, Ar).

^{13}C -RMN (DMSO- d_6): δ 164.7 (C=O), 153.4, 128.9, 116.6, 111.5, 73.2 (C3C3'), 55.0, 53.1 (C4C4' y CH₃O).

IR (KBr): ν 3500, 3400, 3300, 1720 (C=O).

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₀N₂O₆: C, 62.49; H, 5.24; N, 7.29.
Encontrado: C, 62.40; H, 5.21; N, 7.11.

(1*R,4*S**,5*R**,8*S**)-2,6-Di-(*p*-anisil)-4,8-dihidroxi-2,6-diazabicyclo-[3.3.0]octan-3,7-diona (30)**

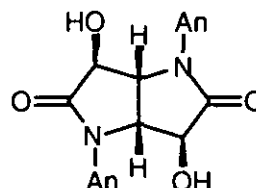
Se emplearon: 564 mg de **5b**.

Se obtuvieron: 337 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 88%.



^1H -RMN (DMSO- d_6): δ 3.79 (s, 6H, 2xCH₃O), 4.36 (s, 2H, H4H8), 4.64 (s, 2H, H1H5), 6.35 (s(a), 2H, OH), 6.97 (d, 4H, Ar), 7.75 (d, 4H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 169.5 (C=O), 154.7, 128.9, 121.4, 111.9, 72.0 (C4C8), 59.9 (C1C5), 53.3 (CH₃O).

IR (KBr): ν 3460, 3360, 1700 (C=O).

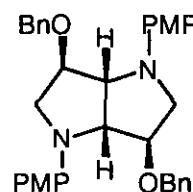
Análisis: Calculado para C₂₀H₂₀N₂O₆: C, 62.49; H, 5.24; N, 7.29.
Encontrado: C, 62.30; H, 5.12; N, 7.09.

3.5.3. Reacciones de reducción con H₄LiAl del compuesto 5b

(1*R,4*R**,5*R**,8*R**)-2,6-Di-(*p*-anisil)-4,8-dibenciloxi-2,6-diazabicyclo-[3.3.0]octano (31)**

Sobre una suspensión de LiAlH₄ (4 mmol) en éter (3 ml) a 0°C bajo argón, se añadió una disolución del producto **5b** (1 mmol, 564mg) en el mismo disolvente (3 ml). Después de 1 hora la reacción se calentó a reflujo durante

2 horas más. Entonces se hidrolizó con 2 gotas de agua, se secó sobre MgSO₄, y se eliminó el disolvente obteniéndose el compuesto **31** (460 mg, 90%) como un sólido blanco. **Pf.:** 176°C (descomp.).



^1H -RMN: δ 3.32 (B dd, 2H, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_{AB} = 10.8$ Hz), 3.39 (A, 2H, $J_{AB} = 10.8$ Hz), 3.75 (s, 6H, CH₃O), 4.11 (d, 2H, $J = 3.9$ Hz, H4H8), 4.52 (s, 2H, H1H5), 4.58 (AB, 4H, $J_{AB} = 12.0$ Hz), 6.49 (d, 4H), 6.76 (d, 4H, Ar), 7.35 (m, 10H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 151.2, 140.7, 137.9, 128.4, 127.9, 114.9, 113.3, 78.1 (C4,C8), 71.2 (CH₂), 67.0 (C1,C5), 55.8 (CH₃O), 53.1 (C3,C7).

IR (KBr): ν 1510, 1240.

Análisis: Calculado para C₃₄H₃₆N₂O₄: C, 76.09; H, 6.76; N, 5.22.

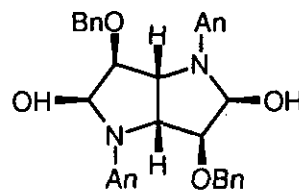
Encontrado: C, 76.30; H, 6.88; N, 5.32.

(1*R,3*S**,4*S**,5*R**,7*S**,8*S**)-2,6-Di-(*p*-anisil)-3,7-dihidroxi-4,8-difenoxi-2,6-diazabicyclo[3.3.0]octano (32)**

Sobre una suspensión de LiAlH₄ (4mmol) en éter (3 ml) a 0°C bajo argón, se añadió una disolución del producto **5b** (1 mmol, 564mg) en el mismo disolvente (3 ml). La reacción se completó en 1 hora a dicha temperatura.

(c.c.f.). Finalmente se hidrolizó con 2 gotas de

agua, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el compuesto **32** (520 mg, 97%) como un aceite incoloro.



^1H -RMN: δ 3.73 (s, 6H, CH₃O), 3.76 (d, 2H, J = 4.5 Hz, H4H8), 4.85 (s, 2H, H1,H5), 4.92 (s, 2H, OH), 5.41 (d, 2H, J = 4.5 Hz, H3,H7), 6.82 (m, 8H), 6.96-7.02 (m, 6H), 7.28 (t, 4H).

^{13}C -RMN: δ 156.7, 153.0, 137.5, 129.6, 121.8, 115.6, 114.9, 114.2, 87.9 (C3C7), 82.9 (C4C8), 66.3 (C1C5), 55.7 (CH₃O).

IR (KBr): ν 3450 (OH).

Análisis: Calculado para C₃₂H₃₂N₂O₆: C, 71.10; H, 5.97; N, 5.18.

Encontrado: C, 71.17; H, 6.08; N, 5.15.

4. 2,3-DIAZA-1,3-DIENOS COMO SUSTRATOS EN LA REACCION DE STAÜDINGER

4.1. SINTESIS DE N-IMINO- β -LACTAMAS 7

Método A: A partir de cloruros de ácido en tolueno

Por este procedimiento se han obtenido los compuestos **7a-i** y **7q-r**. Sobre una disolución de la azina **6** (2 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) a reflujo y bajo atmósfera de argón se añadió trietilamina (6 mmol). A continuación se añadió gota a gota el cloruro de ácido (4 mmol) disuelto en tolueno anhidro (7 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta total desaparición de la azina (c.c.f.). Tras enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml), se lavó con NaHCO_3 (disolución saturada, 2x15 ml) y con NaCl (disolución saturada, 2x10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener la correspondiente *N*-imino- β -lactama **7**, que se purificó por recristalización en el caso de compuestos sólidos constituidos por un único isómero o por cromatografía en columna (gel de sílice, mezclas EtOAc / hexano) para mezclas de isómeros o aceites.

Método B: A partir de cloruros de ácido en benceno

Por este procedimiento se han obtenido los compuestos **7j-p** y **7s**. Se utilizó el mismo procedimiento anterior, pero empleando benceno anhidro como disolvente.

Método C: A partir de cromocarbenos

Por este procedimiento se prepararon los compuestos **36**. Se introdujo el cromocarbeno (1.2 mmol) en un tubo de irradiación previamente flameado y bajo atmósfera de argón. Se añadió acetonitrilo seco y desgasificado (tres ciclos) vía cánula hasta obtener una concentración 0.02-0.03M de cromocarbeno. Posteriormente, se adicionó la azina (1 mmol) disuelta en 5 ml de THF anhidro. La solución obtenida se irradió (lámpara de media presión de Hg, 400W con filtro de Pyrex), hasta la total desaparición del carbeno (c.c.f.). Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, el residuo se disolvió en EtOAc/hexano 1/1 y se oxidó al aire en una caja de luz. Después de 2 días, la solución quedó transparente y apareció un precipitado marrón oscuro, que se separó por filtración sobre Celita. Se eliminó el disolvente a presión reducida y los productos se separaron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (mezclas EtOAc/hexano).

Método D: A partir de difenilcetena

Por este procedimiento se preparó el compuesto **37**. Sobre una disolución de la azina (2 mmol) en xileno anhidro (15 ml) a reflujo y bajo atmósfera de argón, se añadió la difenilcetena (4 mmol) recién destilada disuelta en xileno (10 ml). Se dejó transcurrir la reacción 6 horas a reflujo enfriándose posteriormente hasta la temperatura ambiente. Una vez eliminado el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se disgregó en éter y se filtró obteniéndose la correspondiente β -lactama analíticamente pura.

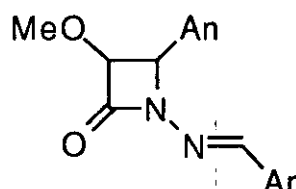
4-(*p*-Anisil)-3-metoxi-1-[(4-metoxibenciliden)amino]-2-azetidiona (7a)

Método A.

Se emplearon: 536 mg de azina.

Se obtuvieron: 546 mg de mezcla de isómeros *cis/trans* en proporción 3:1

Tiempo de reacción: 1 h.

**Isómero cis:**

Se obtuvieron: 340 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 144-146°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 50%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 3.14 (s, 3H, OCH₃), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₄), 5.18 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₃), 6.76 (d, 2H, Ar), 6.85 (d, 2H, Ar), 7.35 (d, 2H, Ar), 7.46 (d, 2H, Ar), 7.66 (s, 1H, HC=N).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 162.8 (C=O), 161.7, 159.9, 146.8 (C=N), 129.3, 129.1, 125.9, 123.8, 114.1, 114.0, 82.6 (C₃), 64.3 (C₄), 58.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 1765 (C=O), 1605, 1510, 1560, 1400, 1250.

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₀N₂O₄: C, 67.05; H, 5.92; N, 3.23.

Encontrado: C, 66.81; H, 5.89; N, 8.17.

Isómero trans:

Se obtuvieron: 116 mg

Aceite incoloro.

Rendimiento: 17%.

¹H-RMN: δ 3.50 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.23 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H₄), 4.86 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H₃), 6.76 (d, 2H, Ar), 6.84 (d, 2H, Ar), 7.18 (d, 2H, Ar), 7.46 (d, 2H, Ar), 7.66 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 162.5 (C=O), 161.7, 159.9, 147.0 (C=N), 129.3, 127.2, 126.9, 126.0, 114.7, 114.0, 89.1 (C₃), 66.0 (C₄), 58.5 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 55.3 (OCH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 1760 (C=O), 1605, 1410, 1360, 1295.

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₀N₂O₄: C, 67.05; H, 5.92; N, 8.23.

Encontrado: C, 67.31; H, 5.72; N, 8.43.

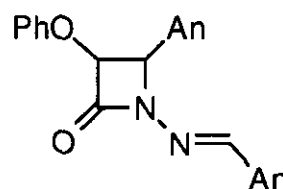
4-(*p*-Anisil)-1-[3-fenoxi-(4-metoxibenciliden)amino]-2-azetidiona (7b)

Método A.

Se emplearon: 536 mg de azina.

Se obtuvieron: 772 mg de mezcla de isómeros *cis/trans* en proporción 2:1

Tiempo de reacción: 2.5 h.



Isómero *cis*:

Se obtuvieron: 484 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 202-204°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 60%.

¹H-RMN (DMSO-d₆): δ 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 5.68 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₄), 5.75 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₃), 6.77-6.94 (m, 7H, Ar), 7.16 (t, 2H, Ar), 7.25 (d, 2H, Ar), 7.53 (d, 2H, Ar), 7.68 (s, 1H, CH=N). **¹H-RMN** (Cl₃CD): δ 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.40 (s, 2H, H₄, H₃), 6.73-6.91 (m, 7H, Ar), 7.12 (t, 2H, Ar), 7.26 (d, 2H, Ar), 7.53 (d, 2H, Ar), 7.77 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ [161.8, 161.6, (C=O), podrían ser intercambiadas], 159.9, 157.0, 147.4 (CH=N), 129.4, 129.2, 129.1, 129.0, 125.9, 123.3, 122.2, 115.7, 113.8, 113.8, 79.5 (C₃), 64.8 (C₄), 55.3 (CH₃O), 55.2 (CH₃O).

IR (Cl₃CD) : ν 1770 (C=O), 1760, 1600, 1510, 1490, 1405, 1250.

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₂N₂O₄: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96.

Encontrado: C, 71.00; H, 5.40; N, 6.87.

Isómero *trans*:

Se obtuvieron: 160 mg.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 20 %

¹H-RMN: δ 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 4.97 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H₄), 5.01 (s, 1H, H₃), 6.84 (dd, 4H, Ar), 6.95-7.01 (m, 3H, Ar) 7.25-7.32 (m, 4H, Ar), 7.53 (d, 2H, Ar), 7.78 (s, 1H, HC=N).

¹³C-RMN: δ [161.8, 161.0, (C=O), podrían ser intercambiadas], 160.3, 157.0, 147.6 (C=N), 129.6, 129.4, 127.8, 126.1, 125.8, 122.3, 115.4, 114.9, 114.1, 85.3 (C₃), 66.7 (C₄), 55.3 (CH₃O).

IR (Cl₃CH) : ν 1760 (C=O), 1700, 1600, 1590, 1410, 1250.

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₂N₂O₄: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96.

Encontrado: C, 71.82; H, 5.53; N, 6.64.

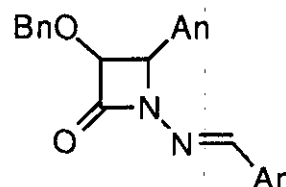
4-(*p*-Anisil)-1-[3-benciloxi-(4-metoxibenciliden)amino]-2-azetidiona (7c)

Método A.

Se emplearon: 536 mg de azina.

Se obtuvieron: 844 mg de mezcla de isómeros *cis/trans* en proporción 6:1.

Tiempo de reacción: 2 h.



Isómero *cis*:

Se obtuvieron: 584 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 163-165°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 70%.

¹H-RMN: δ 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (AB, 2H, J_{AB} = 11.1 Hz, CH₂), 4.81 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₄), 4.86 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₃), 6.76 (d, 2H, Ar), 6.86 (d, 2H, Ar), 6.92 (m, 2H, Ar), 7.16 (dd, 2H, Ar), 7.26 (d, 2H, Ar), 7.46 (d, 2H, Ar), 7.66 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 162.7 (C=O), 161.7, 160.0, 146.7 (C=N), 136.3, 129.3, 128.3, 125.9, 124.1, 114.2, 114.1, 80.6 (C₃), 72.5 (CH₂), 64.5 (C₄), 55.4 (OCH₃), 55.3 (OCH₃).

IR (Cl₃CD) : ν 1765 (C=O), 1710, 1605, 1510, 1400.

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₄: C, 72.10; H, 5.81; N, 6.73.

Encontrado: C, 71.70; H, 5.79; N, 6.65.

Isómero *trans*:

Se obtuvieron: 68 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 141-143°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 8%.

¹H-RMN: δ 3.79 (s, 6H, OCH₃), 4.42 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H₄), 4.76 (AB, 2H, J_{AB} = 11.7 Hz, CH₂), 4.88 (d, 1H, J = 2.1 Hz, H₃), 6.85 (dd, 4H, Ar), 7.08 (d, 2H, Ar), 7.33 (s, 5H, Ar), 7.52 (d, 2H, Ar), 7.68 (s, 1H, HC=N).

¹³C-RMN: δ 162.6 (C=O), 161.7, 159.9, 147.0 (C=N), 136.8, 129.2, 128.5, 128.2, 127.3, 126.8, 126.0, 114.6, 114.0, 87.6 (C₃), 73.1 (CH₂), 66.6 (C₄), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 1760 (C=O), 1610, 1510, 1400, 1330, 1300.

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₄: C, 72.10; H, 5.81; N, 6.73.

Encontrado: C, 71.84; H, 5.64; N, 6.96.

***cis*-4-(*p*-Anisil)-1-[(4-metoxibenciliden)amino]-3-*terc*-butiloxi-2-azetidina (7d)**

Método A.

Se emplearon: 536 mg. de azina.

Se obtuvieron: 580 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Sólido blanco.

P.f.: 212-213°C.

Rendimiento: 76%.

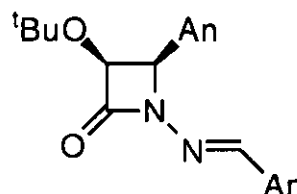
¹H-RMN: δ 0.99 (s, 3 H, CH₃), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 4.98 (d, J = 4.7 Hz, 1 H, H₄), 5.16 (d, J = 4.7 Hz, 1 H, H₃), 6.84 (d, 2 H, Ar), 6.91 (d, 2 H, Ar), 7.29 (d, 2 H, Ar), 7.54 (d, 2 H, Ar), 7.72 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 164.9 (C=O), 161.7, 159.9, 146.2 (C=N), 130.1, 129.4, 126.3, 125.1, 114.1, 113.8, 75.7 (C₃), 66.1 (C₄), 55.5 (OCH₃), 55.4 (OCH₃), 27.9 (CH₃).

IR (KBr): ν 1750 (C=O), 1610 (C=N), 1520, 1400.

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₆N₂O₄: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32.

Encontrado: C, 69.31; H, 6.79; N, 7.31.



***cis*-1-(Bencilidenamino)-3-benciloxi-4-fenilazetidina-2-ona (7e)**

Método A.

Se emplearon: 216 mg. de azina.

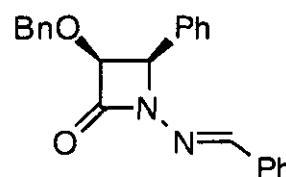
Se obtuvieron: 696 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco.

P.f.: 174-175°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 98%.



¹H-RMN: δ 4.27 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.1$ Hz, CH₂), 4.90 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H₄), 5.27 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H₃), 6.90 (dd, 2H, Ar), 7.19 (m, 3H, Ar), 7.28-7.30 (m, 3H, Ar), 7.36 (m, 5H, Ar), 7.56 (dd, 2H, Ar), 7.74 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 162.8 (C=O), 147.0 (C=N), 136.1, 133.2, 132.1, 130.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 127.6, 80.7 (C₃), 72.5 (CH₂), 65.0 (C₄).

IR (KBr): ν 1770 (C=O), 1500 (C=N), 1460, 1400, 1330, 1310.

Análisis: Calculado para C₂₃H₂₀N₂O₂: C, 77.52; H, 5.61; N, 7.86.

Encontrado: C, 77.73; H, 5.87; N, 7.90.

***cis*-1-[(*p*-Metilbenciliden)amino]-3-benciloxi-4-(*p*-tolil)-2-azetidinona (7f)**

Método A.

Se emplearon: 472 mg. de azina.

Se obtuvieron: 668 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Sólido blanco.

P.f.: 180-181°C, (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 87%.

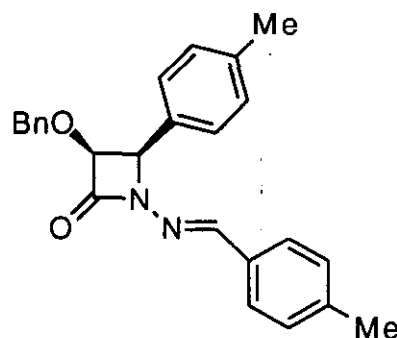
¹H-NMR: δ 3.31 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 4.31 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH₂), 4.88 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H₄), 5.24 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz, H₃), 6.96 (m, 2H, Ar), 7.11 (m, 2H, Ar), 7.19 (m, 2H, Ar), 7.21-7.24 (m, 3H, Ar), 7.28 (d, 2H, Ar), 7.47 (d, 2H, Ar), 7.71 (s, 1H, CH=N).

¹³C-NMR: δ 162.9 (C=O), 147.1 (C=N), 141.3, 138.8, 136.4, 130.7, 129.6, 129.5, 129.2, 128.4, 128.2, 128.1, 127.8, 80.6 (C₃), 72.6 (CH₂), 64.9 (C₄), 21.6 (CH₃), 21.4 (CH₃).

IR (KBr): ν 1770 (C=O), 1610 (C=N), 1520, 1460, 1400, 1330, 1310.

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₂: C, 78.10; H, 6.29; N, 7.29.

Encontrado: C, 78.24; H, 6.33; N, 7.25.



***cis*-3-Benciloxi-1-[(*m*-clorobenciliden)amino]-4-(*m*-clorofenil)-2-azetidinona (7g)**

Método A.

Se emplearon: 554 mg. de azina.

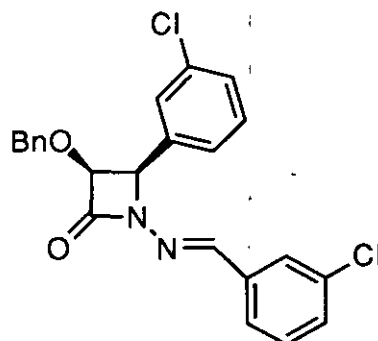
Se obtuvieron: 765 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco.

P.f.: 174-175°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 90%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 4.47 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH_2), 4.93 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H4), 5.19 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H3), 7.22-6.98 (m, 2H, Ar), 7.34-7.23 (m, 9H, Ar), 7.43 (m, 1H, Ar), 7.61 (m, 1H, Ar), 7.82 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 162.9 (C=O), 146.1 (C=N), 135.8, 134.9, 134.8, 134.3, 130.8, 130.1, 129.9, 129.2, 128.4, 128.1, 127.3, 126.2, 125.9, 80.9 (C3), 73.0 (CH_2), 64.6 (C4).

IR (KBr): ν 1760 (C=O), 1600 (C=N), 1400, 1330.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$: C, 64.95; H, 4.27; N, 6.59; Cl, 16.67
Encontrado: C, 64.78; H, 4.21; N, 6.53; Cl, 16.71

***cis*-3-Benciloxi-1-[(*p*-nitroenciliden)amino]-4-(*p*-nitrofenil)-2-azetidinona (7h)**

Método A.

Se emplearon: 712 mg. de azina.

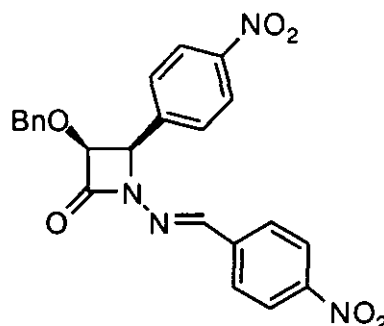
Se obtuvieron: 535 mg.

Tiempo de reacción: 12 h.

Sólido blanco.

P.f.: 223°C (descomp.) (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 60%.



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 4.31 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH_2), 5.24 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H4), 5.78 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz, H3), 6.90 (d, 2H, Ar), 7.20 (d, 2H, Ar), 7.33 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.63 (d, 2H, Ar), 7.87 (d, 2H, Ar), 7.85-7.89 (m, 1H, Ar) 8.20-8.25 (m, 4H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO- d_6): δ 162.6 (C=O), 148.3 (C=N), 147.5, 144.3, 140.2, 139.2, 136.4, 129.1, 128.1, 127.9, 127.5, 127.3, 123.6, 123.1, 81.5 (C3), 72.1 (CH_2), 63.8 (C4).

IR (KBr): ν 1770 (C=O), 1610 (C=N), 1520 (N=O), 1400, 1350.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 61.82; H, 4.06; N, 12.55.

Encontrado: C, 61.95; H, 3.99; N, 12.58.

***cis*-3-Benciloxi-1-(2-furfuriliden)amino-4-(2-furil)-2-azetidinona (7i)**

Método A.

Se emplearon: 372 mg de azina.

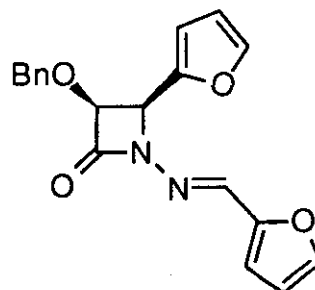
Se obtuvieron: 632 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 153-155°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 94%.



¹H-RMN: δ 4.48 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH₂), 4.93 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H₄), 5.28 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H₃), 6.47 (dq, 2H, Ar), 6.50 (d, 1H, Ar), 6.77 (d, 1H, Ar), 7.17 (m, 2H, Ar), 7.28 (m, 3H, Ar), 7.48 (s, 2H, Ar), 8.12 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 162.6 (C=O), 148.9 (CH=N), 146.6, 145.1, 143.3, 138.2, 136.6, 128.1, 128.0, 114.4, 112.1, 111.1, 110.9, 80.8 (C₃), 72.9 (CH₂O), 58.9 (C₄).

IR (Cl₃CH) : ν 1770 (C=O), 1610, 1590, 1570, 1390, 1360, 1305.

Análisis: Calculado para C₁₉H₁₆N₂O₄: C, 67.85; H, 4.79; N, 8.33.
Encontrado: C, 67.59; H, 4.84; N, 8.13.

***cis*-3-Benciloxi-4-estiril-1-[(cinamiliden)amino]-2-azetidiona (7j)**

Método B

Se emplearon: 520 mg de azina.

Se obtuvieron: 416 mg y 220 mg de la *bis*- β -lactama **8a**.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 140-143°C (EtOAc/hexano).

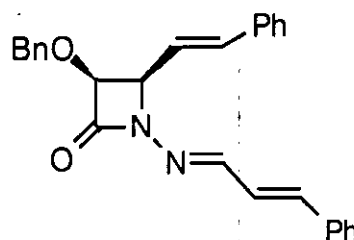
Rendimiento: 51%.

¹H-RMN: δ 4.68 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, CH₂), 4.78-4.82 (m, 2H, H₃, H₄), 6.30 (dd, 1H, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 15.9$ Hz, N=CH-CH=CH), 6.79 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz, N=CH-CH=CH), 6.85 (m, 2H, CH=CH), 7.43-7.83 (m, 15H, Ar), 8.00 (dd, 1H, $J_1 = 3.3$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, CH=N).

¹³C-RMN: δ 162.8 (C=O), 149.4 (C=N), 136.7, 135.8, 135.6, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 128.1, 127.1, 126.8, 125.0, 122.3, 80.8 (C₃), 70.0 (CH₂), 64.3 (C₄).

IR (KBr) : ν 1760 (C=O), 1625, 1495, 1450, 1400, 1330, 1300.

Análisis: Calculado para C₂₇H₂₄N₂O₂: C, 79.38; H, 5.93; N, 6.86.
Encontrado: C, 79.49; H, 6.14; N, 6.98.



***cis*-3-Benciloxi-1-(α -metilcinamiliden)amino)-4-(α -metilestiril)-2-azetidiona (7k)**

Método B.

Se emplearon: 576 mg de azina.

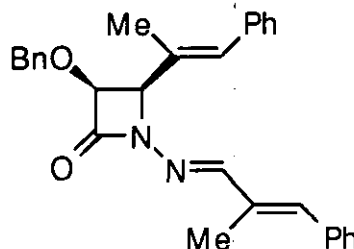
Se obtuvieron: 420 mg y 250 mg de la *bis*- β -lactama **8b**.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 128-130°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 48%.



¹H-RMN: δ 1.99 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 4.76 (AB, 2H, J_{AB} = 11.7 Hz, CH₂), 4.82 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₄), 4.88 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 6.66 (s, 1H, HC=C), 6.71 (s, 1H, HC=C), 7.31-7.38 (m, 15H, Ar), 7.81 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 163.2 (C=O), 151.4 (C=N), 139.0, 136.7, 136.6, 136.1, 134.5, 132.2, 130.5, 129.4, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.1, 80.6 (C₃), 73.1 (CH₂), 68.5 (C₄), 15.2 (CH₃), 12.8 (CH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 1760 (C=O), 1485, 1440, 1395, 1310.

Análisis: Calculado para C₂₉H₂₈N₂O₂: C, 79.79; H, 6.46; N, 6.42.

Encontrado: C, 79.56; H, 6.34; N, 6.28.

***cis*-3-Fenoxi-1-(α -metilcinamiliden)amino-4-(α -metilestiril)-2-azetidiona (7l)**

Método B.

Se emplearon: 576 mg de azina.

Se obtuvieron: 632 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 139-141°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 75%.

¹H-RMN: δ 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H), 5.00 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₄), 5.44 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 6.67 (s, 1H, HC=C), 6.73 (s, 1H, HC=C), 7.03 (m, 3H, Ar), 7.17 (d, 2H, Ar), 7.23-7.30 (m, 6H, Ar), 7.37 (d, 4H, Ar), 7.88 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 161.7 (C=O), 157.3, 152.4 (C=N), 139.4, 136.5, 136.2, 134.5, 131.6, 131.2, 129.5, 129.4, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.1, 122.4, 115.7, 79.5 (C₃), 68.5 (C₄), 15.1 (CH₃), 12.8 (CH₃).

IR (KBr) : ν 1770 (C=O), 1700, 1600, 1590, 1440, 1395, 1220.

Análisis: Calculado para C₂₈H₂₆N₂O₂: C, 79.59; H, 6.20; N, 6.63.

Encontrado: C, 79.40; H, 5.82; N, 6.40.

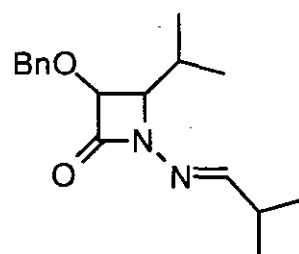
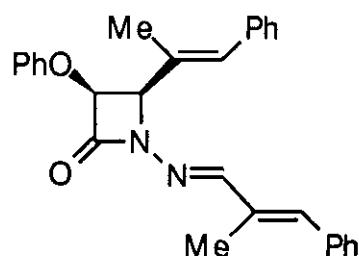
3-Benciloxi-1-isobutilidenamino-4-isopropil-2-azetidiona (7m)

Método B.

Se emplearon: 280 mg de azina.

Se obtuvieron: 392 mg de mezcla de isómeros *cis/trans* en proporción 1:2.

Tiempo de reacción: 1 h.



Isómero cis:

Se obtuvieron: 100 mg.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 15%.

¹H-RMN: δ 1.00 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.05 (d, 6H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.08 (d, 3H, CH₃, J = 6.6 Hz), 2.15 (sex, 1H, J = 6.6 Hz, CH), 2.49 (sex, 1H, J = 6.6 Hz, CH), 3.76 (dd, 1H, J₁ = 5.4 Hz, J₂ = 7.8 Hz, H₄), 4.60 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₃), 4.82 (AB, 2H, J_{AB} = 11.7 Hz, CH₂), 7.35-7.36 (m, 5H, Ar), 8.08 (d, 1H, J = 5.4 Hz, CH=N).

¹³C-RMN: δ 164.4 (C=O), 161.3 (C=N), 137.2, 128.3, 127.6, 79.1 (C₃), 72.7 (CH₂), 66.9 (C₄), 32.1 (CH), 28.3 (CH), 19.6 (CH₃), 19.5, (CH₃), 19.4 (CH₃), 19.1 (CH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 1740 (C=O), 1470, 1380, 1330, 1305, 1150.

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₄N₂O₂: C, 70.79; H, 8.39; N, 9.72.
Encontrado: C, 70.87; H, 8.40; N, 9.76.

Isómero trans:

Se obtuvieron: 212 mg.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 37%.

¹H-RMN: δ 0.86 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 1.01 (d, 3H, J = 0.9 Hz, CH₃), 1.06 (d, 3H, J = 0.9 Hz, CH₃), 1.08 (d, 3H, J = 0.9 Hz, CH₃), 2.06 (m, 1H, J = 6.9 Hz, CH), 2.49 (m, 1H, J = 6.9 Hz, CH), 3.75 (d, 1H, J₁ = 5.4 Hz, H₄), 4.31 (s, 1H, H₃), 4.74 (AB, 2H, J_{AB} = 11.4 Hz, CH₂), 7.25-7.35 (m, 5H, Ar), 7.98 (dd, 1H, J₁ = 0.9 Hz, J₂ = 0.6 Hz, CH=N).

¹³C-RMN: δ 162.9 (C=O), 160.2 (C=N), 136.7, 128.3, 127.9, 127.8, 79.8 (C₃), 72.1 (CH₂), 66.5 (C₄), 32.0 (CH), 28.0 (CH), 19.4 (CH₃), 18.4 (CH₃), 16.8 (CH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 1745 (C=O), 1500, 1470, 1395, 1310, 1220.

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₄N₂O₂: C, 70.79; H, 8.39; N, 9.72.
Encontrado: C, 70.92; H, 8.29; N, 9.61.

cis-3-Benciloxi-4-terc-butil-1-(neopentiliden)amino-2-azetidinona (7n)

Método B.

Se emplearon: 336 mg. de azina.

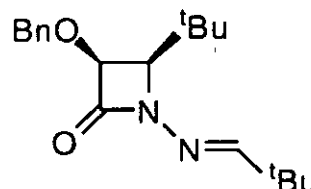
Se obtuvieron: 332 mg.

Tiempo de reacción: 4.5 h.

Sólido blanco.

P.f.: 57-59°C, (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 55%



¹H-RMN: δ 1.06-1.08 (m, 18H, CH₃), 4.80 (AB, 2H, J_{AB} = 12.0 Hz, CH₂), 3.73 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₄), 4.62 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 7.21-7.35 (m, 5H, Ar), 8.40 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 165.6 (C=O), 164.5 (C=N), 137.3, 128.3, 127.7, 127.5, 80.3 (C₃), 73.0 (CH₂), 69.5 (C₄), 33.54 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(CH₃)₃), 26.6 (C(CH₃)₃).

IR (KBr): ν 1740 (C=O), 1630 (C=N), 1370, 1340.

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₈N₂O₂: C, 72.12; H, 8.92; N, 8.85.
Encontrado: C, 72.19; H, 8.90; N, 8.91.

***trans*-3-Acetoxi-4-(*p*-anisil)-1-[(4-metoxibenciliden)amino]-2-azetidina (7o)**

Método B.

Se emplearon: 536 mg. de azina.

Se obtuvieron: 442 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

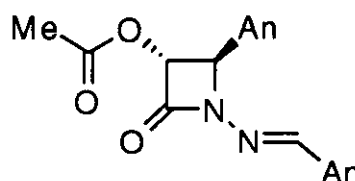
Rendimiento: 60% .

¹H-RMN: δ 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 4.88 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H₄), 5.19 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H₃), 6.78 (d, 2H, Ar), 6.86 (d, 2H, Ar), 7.21 (d, 2H, Ar), 7.48 (d, 2H, Ar), 7.72 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 169.7 (C=O), 161.8 (C=O), 160.1, 160.0, 147.7 (C=N), 129.3, 128.2, 127.5, 126.8, 125.7, 125.6, 114.6, 114.1, 80.5 (C₃), 66.5 (C₄), 55.3, (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 20.4 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1770 (C=O), 1760 (C=O), 1610, 1520, 1400, 1305, 1255

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₀N₂O₅: C, 65.19; H, 5.48; N, 7.61.
Encontrado: C, 65.40; H, 5.53; N, 7.56.



***cis*-3-Acetoxi-4-(*m*-clorofenil)-1-[(3-clorobenciliden)amino]-2-azetidina (7p)**

Método B.

Se emplearon: 554 mg. de azina.

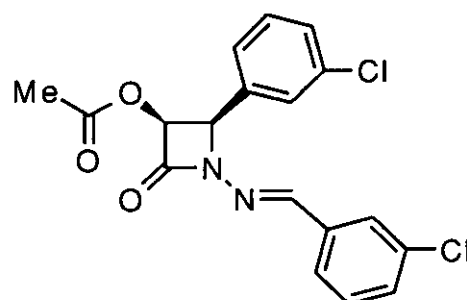
Se obtuvieron: 250 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 80%.

¹H-RMN: δ 3.24 (s, 3H, CH₃), 4.74 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H₄), 5.24 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H₃), 7.15-7.38 (m, 6H, Ar), 7.44 (m, 1H, Ar), 7.62 (m, 1H, Ar), 7.84 (s, 1H, CH=N).



^{13}C -RMN: δ 162.9 (C=O), 146.3 (C=N), 135.1, 134.9, 134.2, 130.9, 130.2, 129.4, 128.1, 127.4, 126.1, 126.0, 83.0 (C3), 64.4 (C4), 58.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1760 (C=O), 1680 (C=O), 1570, 1480, 1430, 1400, 1350, 1320.

Análisis: Calculado para C₁₈H₁₄N₂O₃Cl₂: C, 57.44; H, 3.75; N, 7.45; Cl, 18.60.

Encontrado: C, 57.53; H, 3.81; N, 7.51; Cl, 18.65.

***trans*-3-Benciloxi-4-metil-1-[(1-feniletiliden)amino]-4-fenil-2-azetidina (7q)**

Método A.

Se emplearon: 472 mg de azina.

Se obtuvieron: 345 mg.

Tiempo de reacción: 5.5 h.

Sólido blanco.

P.f.: 155-157°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 75%.

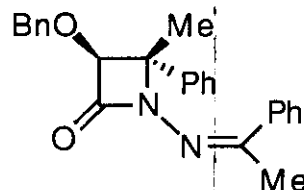
^1H -RMN: δ 1.96 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 4.39 (s, 2H, CH₂), 4.59 (s, 1H, H₃), 6.97-7.22 (m, 2H, Ar), 7.22-7.24 (m, 2H, Ar), 7.30-7.39 (m, 9H, Ar), 7.79-7.83 (m, 2H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 164.4 (C=O), 160.5 (C=N), 139.1, 137.2, 136.5, 130.3, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.5, 126.9, 88.0 (C3), 72.1 (CH₂), 69.4 (C4), 22.6 (CH₃), 19.0 (CH₃).

IR (KBr): ν 1755 (C=O), 1700 (C=N), 1490, 1450, 1320.

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₄N₂O₂: C, 78.10; H, 6.29; N, 7.29.

Encontrado: C, 78.35; H, 6.21; N, 7.32.



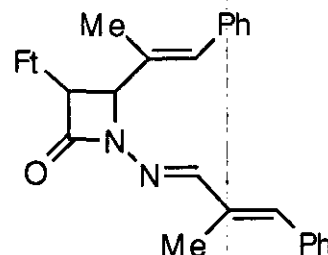
3-Ftalimidil-1-[(α -metilcinamiliden)amino]-4-(α -metilestiril)-2-azetidina (7r)

Método A.

Se emplearon: 576 mg de azina.

Se obtuvieron: 787 mg de mezcla de isómeros *cis/trans* en proporción 2:1

Tiempo de reacción: 2 h.



Isómero *cis*:

Se obtuvieron: 362 mg.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 38%.

¹H-RMN: δ 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 4.92 (d, 2H, J = 5.4 Hz, H₄), 5.52 (d, 2H, J = 5.4 Hz, H₃), 6.61 (s, 1H, CH=C), 6.81 (s, 1H, CH=C), 7.12 (d, 2H, Ar), 7.24 (m, 3H, Ar), 7.39 (m, 5H, Ar), 7.73 (dd, 2H, Ar), 7.81 (dd, 2H, Ar), 8.03 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 166.2 (C=O), 160.0, (C=O), 153.2 (C=N), 139.3, 136.3, 134.5, 131.4, 129.9, 129.4, 128.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.3, 126.9, 123.7, 66.4 (C₃), 56.0 (C₄).

IR (Cl₃CH) : ν 1780 (C=O), 1730 (C=ON), 1395, 1310.

Análisis: Calculado para C₃₀H₂₅N₃O₃: C, 75.77; H, 5.30; N, 8.84.
Encontrado: C, 75.59; H, 5.21; N, 8.70.

Isómero trans:

Se obtuvieron 323 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 170-172°C (AcOEt/hexano).

Rendimiento: 34%.

¹H-RMN: δ 1.96 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 3H, CH₃), 4.98 (d, 2H, J = 2.4 Hz, H₄), 5.20 (d, 2H, J = 2.4 Hz, H₃), 6.67 (s, 1H, CH=C), 6.72 (s, 1H, CH=C), 7.30-7.36 (m, 10H, Ar), 7.76 (dd, 2H, Ar), 7.86 (dd, 2H, Ar), 8.04 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 166.7 (C=O), 160.3, (C=O), 152.6 (C=N), 139.1, 136.3, 136.1, 134.6, 134.5, 131.7, 131.6, 130.9, 129.4, 128.9, 128.3, 127.8, 127.3, 123.7, 68.1 (C₃), 56.8 (C₄).

IR (Cl₃CH) : ν 1780 (C=O), 1730 (C=ON), 1625, 1500, 1460, 1395, 1320.

Análisis: Calculado para C₃₀H₂₅N₃O₃: C, 75.77; H, 5.30; N, 8.84.
Encontrado: C, 75.46; H, 5.19; N, 8.68.

***cis*-4-(*p*-Anisil)-1-(4-metoxibencilidenamino)-3-mentoxi-2-azetidiona (7s)**

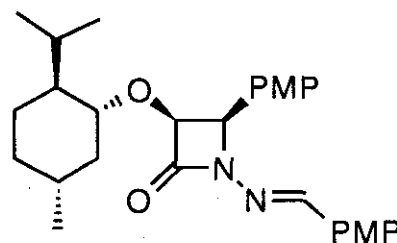
Método B.

Se emplearon: 536 mg. de azina.

Se obtuvieron: 835 mg. de mezcla de ambos diastereoisómeros *cis* en proporción 3.8:1.

Tiempo de reacción: 2 h.

Rendimiento: 90%.



Isómero mayoritario

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 148-150°C, (EtOH).

$[\alpha]_D$: +81.4° (c 0.48).

$^1\text{H-RMN}$: δ 0.25 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.58 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.74-0.79 (m, 2H, CH_2), 0.89 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH_3), 0.94-1.04 (m, 2H, CH_2), 1.22-1.29 (m, 2H, CH_2), 1.43-1.47 (m, 1H, CH), 2.13-2.17 (m, 1H, CH), 2.97 (dt, 1H, $J_1 = 4.5$ Hz, $J_2 = 10.8$ Hz, CH), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 4.83 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H4), 5.20 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz, H3), 6.81 (d, 2H, Ar), 6.84 (d, 2H, Ar), 7.24 (d, 2H, Ar), 7.53 (m, 2H, Ar), 7.70 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 164.6 (C=O), 161.6, 160.0, 146.0 (C=N), 129.4, 129.3, 126.2, 124.8, 114.2, 114.1, 81.1, 80.8 (C3), 65.1 (C4), 55.4 (OCH_3), 47.7, 41.0, 34.3, 31.6, 24.6, 22.9, 22.4, 20.9, 16.0.

IR (CHCl_3): ν 1755 (C=O), 1610, 1590, 1520, 1390, 1320.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72.37; H, 7.82; N, 6.03.
Encontrado: C, 72.46; H, 7.99; N, 5.93.

(3*R*,4*S*)-3-Benciloxi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-[[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metiliden]amino-2-azetidionona (33a).

Método B.

Se emplearon: 468 mg. de azina.

Se obtuvieron: 510 mg.

Tiempo de reacción: 30 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 99-101°C. (AcOEt).

Rendimiento: 53%.

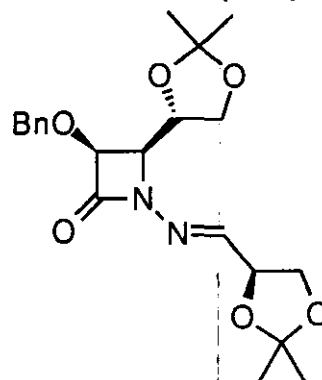
$[\alpha]_D$: -31.2° (c 0.2).

$^1\text{H-RMN}$: δ 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 3H, CH_3), 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 3H, CH_3), 3.67 (dd, 1H, $J_1 = 6.3$, $J_{AB} = 8.7$ Hz, CH_2), 3.91 (dd, 1H, $J_1 = 6.0$, $J_{AB} = 8.7$ Hz, CH_2), 4.12-4.21 (m, 3H, 2 H-C-H, H4), 4.32 (dt, 1H, $J_1 = 15.3$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, CH), 4.63 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, H3), 4.64-4.68 (m, 2H, CH, Ph-CHHO), 4.84 (d, 1H, $J_{AB} = 11.7$ Hz, PhCHHO), 7.24-7.34 (m, 5H, Ar), 7.71 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 163.9 (C=O), 150.0 (C=N), 136.4, 128.6, 128.3, 127.9, 110.4 (O-C-O), 109.9 (O-C-O), 76.0, 75.2, 73.2, 67.7, 66.9, 64.9, 26.6 (CH_3), 26.4 (CH_3), 25.5 (CH_3), 24.9 (CH_3).

IR (CHCl_3): ν 1770 (C=O), 1710 (C=N), 1420, 1360.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2$: C, 62.35; H, 6.98; N, 6.93.
Encontrado: C, 62.49; H, 7.10; N, 6.81.



(3*R*,4*S*)-3-Benciloxi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-(neopentilidenamino)-2-azetidiona (33b).

Método B.

Se emplearon: 424 mg. de azina.

Se obtuvieron: 555 mg.

Tiempo de reacción: 30 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 129-30°C (AcOEt).**Rendimiento:** 77%. $[\alpha]_D: +92.9^\circ$ (*c* 0.2).

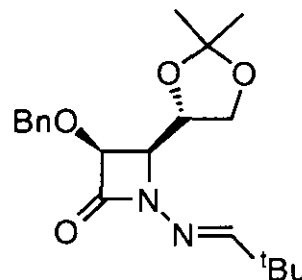
¹H-RMN: δ 1.11 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 3.69 (dd, 1H, $J_1 = 6.3$, $J_{AB} = 9.0$ Hz, CH₂), 4.12 (dd, 1H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, H₄), 4.21 (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz, $J_{AB} = 9.0$ Hz, CH₂), 4.34 (dt, 1H, $J_1 = 8.7$ Hz, $J_2 = 6.3$ Hz, CH), 4.60 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz, H₃), 4.84 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.4$ Hz, PhCH₂O), 7.34 (m, 5H, Ar), 7.71 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 163.4 (C=O), 160.2 (C=N), 136.6, 128.5, 128.1, 127.9, 109.6 (O-C-C), 77.5 (C₄), 76.1, 73.0 (CH₂), 67.0, 64.1 (C₃), 34.8 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(CH₃)₃), 26.6 (CH₃), 24.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1770 (C=O), 1710 (C=N), 1420, 1360, 1260.

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₈O₄N₂: C, 66.63; H, 7.83; N, 7.78.

Encontrado: C, 66.69; H, 7.88; N, 7.83.

**(3*S*,4*R*)-3-Benciloxi-4-[(*R*)-3-(*tert*-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]-1-(neopentilidenamino)-2-azetidiona (33c).**

Método B.

Se emplearon: 570 mg de azina.

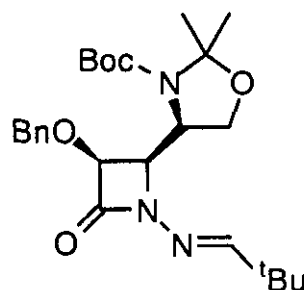
Se obtuvieron: 606 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 66%. $[\alpha]_D: -189.2$ (*c* 0.2)

¹H-RMN (DMSO-d₆, 70 °C): δ 1.00 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.33 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃), 3.62 (d, 1H, $J_{AB} = 9.3$ Hz, CH₂), 3.91 (dd, 1H, $J = 5.7$ Hz, $J_{AB} = 9.3$ Hz, CH₂), 4.14 (dd, 1H, $J_1 = 5.4$ Hz, $J_1 = 9.0$ Hz, H₄), 4.30 (dd, 1H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_1 = 9.0$ Hz, CH), 4.66 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.7$ Hz, PhCH₂O), 4.82 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz, H₃), 7.33 (m, 5H, Ar), 8.24 (s, 1H, CH=N).



^{13}C -RMN (DMSO- d_6 , 70 $^{\circ}\text{C}$): δ 164.1 (C=O), 158.1 (C=O), 151.5, 137.7 (C=N), 128.6, 128.5, 127.9, 94.0 (N-C-O), 79.4 (C3), 79.2, 79.0, 72.9 (CH₂), 65.8 (C4), 62.1, 55.9, 34.9, 28.3, 27.2, 26.9, 22.7.

IR (CHCl₃): ν 1770 (C=O), 1740 (C=N), 1680, 1380, 1360.

Análisis: Calculado para C₂₅H₃₇O₅N₃: C, 66.32; H, 8.12; N, 9.15.

Encontrado: C, 66.45; H, 8.19; N, 9.21.

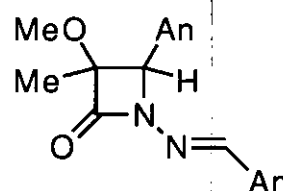
4-(*p*-Anisil)-1-(4-metoxibenciliden)amino-3-metil-3-metoxi-2-azetidinona (36a).

Método C.

Se emplearon: 536 mg. de azina.

Se obtuvieron: 495 mg. de mezcla de isómeros *cis-trans* en proporción 1:2.7

Tiempo de reacción: 24 h.



Isómero cis:

Se obtuvieron: 110 mg.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 22%.

^1H -RMN: δ 1.09 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 6H, OCH₃), 5.13 (s, 1H, H₄), 6.86 (d, 2H, Ar), 6.91 (d, 2H, Ar), 7.13 (d, 2H, Ar), 7.57 (d, 2H, Ar), 7.73 (s, 1H, CH=N).

^{13}C -RMN: δ 164.9 (C=O), 161.5, 159.4, 147.1 (C=N), 129.2, 127.7, 125.8, 124.9, 114.2, 113.9, 88.9 (C3), 68.1 (C4), 55.2 (OCH₃), 55.1 (OCH₃), 53.0 (OCH₃), 15.0 (CH₃).

IR (KBr): ν 1750 (C=O), 1610 (C=N), 1520, 1400.

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₂N₂O₄: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90.

Encontrado: C, 67.92; H, 6.20; N, 7.93.

Isómero trans:

Se obtuvieron 319 mg.

Sólido blanco.

P.f.: 134-135 $^{\circ}\text{C}$ (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 45%

^1H -RMN: δ 1.67 (s, 3H, CH₃), 3.14 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 6H, OCH₃), 4.90 (s, 1H, H₄), 6.83 (d, 2H, Ar), 6.89 (d, 2H, Ar), 7.25 (d, 2H, Ar), 7.53 (d, 2H, Ar), 7.70 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 164.1 (C=O), 161.6, 159.7, 146.8 (C=N), 129.2, 128.8, 126.0, 124.7, 114.0, 111.3, 85.7(C3), 71.0 (C4), 55.3 (OCH₃), 55.2 (OCH₃), 53.5 (OCH₃), 17.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1760 (C=O), 1610 (C=N), 1520, 1400.

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₂N₂O₄: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90.

Encontrado: C, 67.92; H, 6.20; N, 7.93.

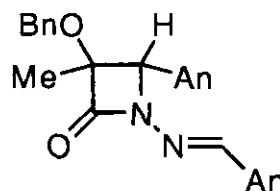
4-(*p*-Anisil)-1-(4-metoxibenciliden)amino-3-benciloxi-3-metil-2-azetidinona (36b).

Método C.

Se emplearon: 536 mg. de azina.

Se obtuvieron: 518 mg de mezcla de isómeros *cis-trans* en proporción 1:1.

Tiempo de reacción: 24 h.



Isómero trans:

Se obtuvieron: 256 mg.

Sólido blanco.

P.f.: 113-114°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 30%.

¹H-RMN: δ 1.77 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (d, 2H, J = 10.8 Hz, CH₂), 4.99 (s, 1H, H₄), 6.83-6.91 (m, 6H, Ar), 7.15-7.17 (m, 3H, Ar), 7.29 (d, 2H, Ar), 7.56 (d, 2H, Ar), 7.76 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 165.0 (C=O), 161.7, 160.4, 159.8, 146.9 (C=N), 137.3, 129.3, 128.8, 127.9, 127.4, 126.0, 124.9, 114.1, 114.0, 86.0 (C3), 71.04 (CH₂), 67.9 (C4), 55.3 (OCH₃), 19.3 (CH₃).

IR (KBr): ν 1760 (C=O), 1610 (C=N), 1520.

Análisis: Calculado para C₂₆H₂₆N₂O₄: C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51.

Encontrado: C, 72.43; H, 6.11; N, 6.58.

Isómero cis:

Se obtuvieron 216 mg.

Sólido blanco.

P.f.: 99-101°C (EtOAc/hexano).

Rendimiento: 25 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.18 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.82 (d, 2H, J = 11.1 Hz, 2H, CH₂), 5.17 (s, 1H, H₄), 6.85 (d, 2H, Ar), 6.90 (d, 2H,

Ar), 7.10 (d, 2H, Ar), 7.20-7.41 (m, 4H, Ar), 7.57 (d, 2H, Ar), 7.69 (s, 1H, CH=N), 7.72-7.80 (m, 1H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 165.3 (C=O), 161.9, 159.8, 147.5 (C=N), 137.7, 130.3, 129.5, 128.6, 128.1, 128.0, 126.1, 125.1, 114.5, 114.2, 89.1 (C3), 69.3 (CH_2), 68.0 (C4), 55.5 (OCH_3), 55.4 (OCH_3), 15.8 (CH_3).

IR (KBr): ν 1760 (C=O), 1610 (C=N), 1520.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51.

Encontrado: C, 72.43; H, 6.11; N, 6.58.

4-p-Anisil-1-(4-metoxibenciliden)amino-3,3-difenilazetidín-2-ona (37)

Método D.

Se emplearon: 536 mg de azina.

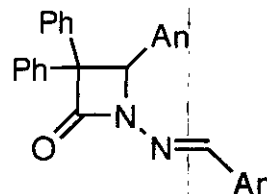
Se obtuvieron: 537 mg.

Tiempo de reacción: 6 h.

Sólido blanco.

P.f.: 184-186°C (EtOAc/hexano). Lit: 187-188 °C.

Rendimiento: 60%.



4.2. REACCIONES DE LA DIFENILCETENA CON AZINAS

Síntesis de 1,6-Dihidro-3,6-di-(p-anisil)-5,5-difenil-4-piridazinona (38)

Se siguió el procedimiento descrito para la síntesis de 37, pero utilizando una proporción equimolecular de difenilcetena y de azina. El crudo de la reacción se disgregó en CCl_4 , con lo que apareció un sólido blanco que resultó ser el producto 38 analíticamente puro.

Se emplearon: 536 mg de azina.

Se obtuvieron: 93 mg.

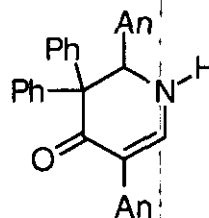
Tiempo de reacción: 6 h.

Sólido blanco.

P.f.: 231-232°C.

Rendimiento: 20%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.37 (s, 1H, NH), 6.68 (d, 2H, Ar), 6.82 (d, 2H, Ar), 6.94-7.05 (m, 6H, Ar), 7.26 (s, 1H, CH), 7.27-7.34 (m, 4H, Ar), 7.59 (d, 2H, Ar), 8.34 (d, 2H, Ar).



^{13}C -RMN: δ 183.4 (C=O), 162.8, 159.7, 142.2, 139.6, 134.5, 134.1, 130.9, 129.8, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 122.2, 114.4, 113.9, 82.5 (CH), 66.6 (C(Ph)₂), 55.7 (OCH₃), 55.3 (OCH₃).

IR (KBr): ν 1750 (C=O), 1670 (C=N), 1520, 1610, 1480, 1520.

Análisis: Calculado para C₃₀H₂₆N₂O₃: C, 77.90; H, 5.67; N, 6.06.

Encontrado: C, 78.01; H, 5.63; N, 6.07.

Síntesis de 4-(Difenilacetil)-2,7-dimetil-4,5-diaza-2,5-octadieno (40)

A una disolución de la azina (2 mmol) en benceno (4 ml) calentada a reflujo y bajo atmósfera de argón se adicionó, gota a gota una disolución en benceno (4 ml) de la difenilcetena recién destilada. Se dejó evolucionar la reacción hasta la desaparición de la azina (c.c.f.). Se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite anaranjado, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (mezclas EtOAc/hexano), para obtener **40** analíticamente puro.

Se emplearon: 280 mg. de azina.

Se obtuvieron: 341 mg.

Tiempo de reacción: 3.5 h.

Aceite anaranjado.

Rendimiento: 51%.

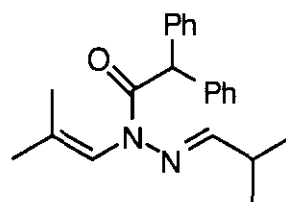
^1H -RMN: δ 1.05 (d, 6H, J = 6.8 Hz., (CH₃)₂CH), 1.38 (d, 3H, J = 0.9 Hz., CH₃ cis), 1.83 (d, 3H, J = 1.2 Hz., CH₃ trans), 2.48 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 5.57 (s, ancho, 1H, CH=C(CH₃)₂), 6.26 (s, 1H, CH(Ph)₂) 6.98 (d, 1H, J = 4.5 Hz, CH=N) 7.18-7.29 (m, 6H, Ar), 7.34-7.38 (m, 4H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 173.0 (C=O), 149.9, 140.2, 140.1, 129.4, 128.4, 126.7, 117.1, 53.6 (CH(Ph)₂), 31.7 (CH(CH₃)₂), 22.1 (CH₃), 20.0 (2 CH₃), 18.3 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1660 (C=O), 1630 (C=C), 1600, 1500, 1450, 1400.

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₇N₂O: C, 78.77; H, 8.11; N, 8.31.

Encontrado: C, 78.68; H, 8.16; N, 8.27.



4.3. SINTESIS DE N1,N1'-bis- β -LACTAMAS **8**

Método A: A partir de azinas

Por este procedimiento se prepararon los compuestos **8a-b** y **8d**. Se siguió el método A descrito en el apartado 4.1., utilizando una proporción 3:1 cloruro de ácido/azina. Junto con las bis- β -lactamas **8** se obtuvieron las correspondientes N-imino- β -lactamas, **7**.

Método B: A partir de N-imino-β-lactamas7

Por este procedimiento se preparó el compuesto **8c**. Se siguió el mismo procedimiento descrito en el método A pero a partir de las N-imino-β-lactamas utilizando una proporción cloruro de ácido/azina de 2:1.

Las *bis*-β-lactamas se obtuvieron en algunos casos como mezclas de dos estereoisómeros *cis* que pudieron separarse por cromatografía en columna. Los rendimientos y composición de los crudos fueron similares empleando uno u otro método en el caso de compuestos igualmente sustituidos en ambos núcleos β-lactámicos.

***cis,cis*-1-(3-Benciloxi-4-estiril-2-oxoazetidín-1-il)-3-benciloxi-4-estiril-2-azetidínona (8a)**

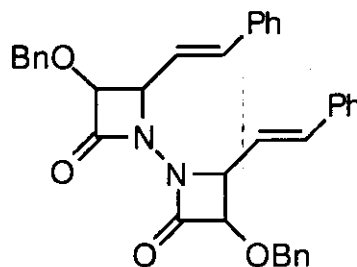
Método A.

Se emplearon: 520 mg de azina.

Se obtuvieron: 996 mg de mezcla 5:1 de diastereómeros *cis,cis*.

Tiempo de reacción: 6 h.

Purificación: La cromatografía en columna del crudo de reacción (EtOAc/hexano 1:3) rindió secuencialmente ambos isómeros.

**Isómero mayoritario**

Se obtuvieron: 811 mg.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 73%

¹H-RMN: δ 4.52 (ddd, 2H, J₁ = 0.9 Hz, J₂ = 5.4 Hz, J₃ = 9.0 Hz, H₄,H_{4'}), 4.61 (dAB, 4H, J_{AB} = 11.7 Hz, CH₂), 4.75 (dd, 2H, J₁ = 1.5 Hz, J₂ = 5.4 Hz, H₃,H_{3'}), 6.31 (ddd, 2H, J₁ = 0.9 Hz, J₂ = 9.0 Hz, J₃ = 9.0 Hz, HC=CH), 6.67 (d, 2H, J = 15.9 Hz, PhCH=C), 7.31-7.40 (m, 20H, Ar).

¹³C-RMN: δ 165.7 (C=O), 145.0 (C=N), 137.3, 136.2, 135.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.2, 128.1, 126.9, 121.6, 81.3 (C₃,C_{3'}), 73.0 (CH₂), 66.5 (C₄, C_{4'}).

IR (CHCl₃): ν 1800, 1770 (C=O), 1500, 1460.

Análisis: Calculado para C₃₆H₃₂N₂O₄: C, 77.66; H, 5.80; N, 5.03.
Encontrado: C, 77.55; H, 5.69; N, 5.00.

Isómero minoritario:

Se obtuvieron: 78 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 194-195°C (EtOH).

Rendimiento: 7%.

¹H-RMN: δ 4.58 (AB, 4H, J_{AB} = 11.4 Hz, CH₂), 4.66 (dd, 2H, J₁ = 4.8 Hz, J₂ = 9.3 Hz, H₄, H_{4'}), 4.79 (d, 2H, J₁ = 4.8 Hz, H₃, H_{3'}), 6.07 (dd, 2H, J₁ = 9.3 Hz, J₂ = 15.9 Hz, HC=CHPh), 6.63 (d, 2H, J = 15.9 Hz, PhCH=C), 7.02-7.13 (m, 20H).

¹³C-RMN: δ 165.7 (C=O), 137.9, 136.0, 135.2, 128.5, 128.4, 128.3, 126.7, 121.7, 81.4 (C₃, C_{3'}), 73.1 (CH₂), 66.6 (C₄, C_{4'}).

IR (CHCl₃) : ν 1790, 1770 (C=O), 1500, 1455.

Análisis: Calculado para C₃₆H₃₂N₂O₄: C, 77.66; H, 5.80; N, 5.03.

Encontrado: C, 77.62; H, 5.78; N, 5.01.

cis,cis-1-[3-Benciloxi-4-(α-metilestiril)-2-oxoazetidín-1-il]-3-benciloxi-4-(α-metilestiril)-2-azetidínona (8b)

Método A.

Se emplearon: 548 mg de azina.

Se obtuvieron: 700 mg.

Tiempo de reacción: 15 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 60%

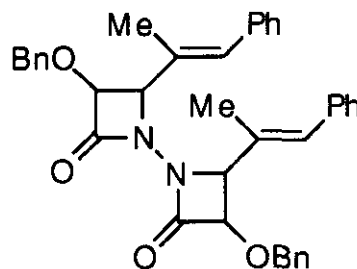
¹H-RMN: δ 2.05 (s, 6H, CH₃), 4.57 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H₄), 4.67 (AB, J_{AB} = 11.7 Hz, CH₂), 4.82 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H₃), 6.62 (s, 2H, HC=C), 7.25-7.38 (m, 20H, Ar).

¹³C-RMN: δ 165.6 (C=O), 145.0 (C=N), 136.5, 131.5, 131.4, 129.1, 128.4, 128.1, 127.1, 81.5 (C₃, C_{3'}), 73.1 (CH₂), 70.7 (C=CH), 52.0 (C₄, C_{4'}) 15.3 (CH₃).

IR (CHCl₃) : ν 1800, 1765 (C=O), 1450, 1250.

Análisis: Calculado para C₃₈H₃₆N₂O₄: C, 78.05; H, 6.21; N, 4.79.

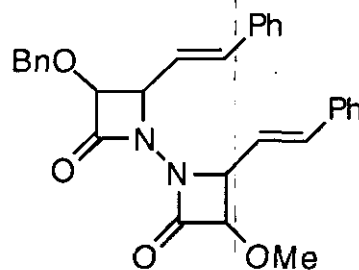
Encontrado: C, 77.98; H, 6.15; N, 4.70.



***cis,cis*-1-(3-Benciloxi-4-estiril-2-oxoazetidín-1-il)-3-metoxi-4-estiril-2-azetidínona (8c)**

Método B.

Se emplearon: 520 mg de azina.

Se obtienen: 556 mg de mezcla 2:1 de diastereómeros *cis,cis*.**Tiempo de reacción:** 0.5 h.**Purificación:** La cromatografía en columna del crudo de reacción (EtOAc/hexano 1:6) rindió secuencialmente ambos isómeros.**Isómero mayoritario:**

Se obtuvieron: 316 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 105-107°C (EtOH).**Rendimiento:** 33%.**¹H-RMN:** δ 3.43 (s, 3H, CH₃O), 4.60 (d, 1H, J = 5.7 Hz, H3 o H3'), 4.66-4.77 (m, 2H, H4,H4'), 4.82 (d, 1H, J = 5.7 Hz, H3 o H3'), 6.09 (ddd, 2H, J₁ = 0.9 Hz, J₂ = 9.0 Hz, J₃ = 12.0 Hz, PhHC=CH), 6.68 (dd, 2H, J₁ = 9.6 Hz, J₂ = 15.6 Hz, PhCH=C), 7.04-7.36 (m, 20H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 165.7 (C=O), 165.6 (C=O), 151.9, 150.3, 138.2, 137.9, 136.1, 135.3, 135.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 126.9, 126.8, 126.7, 121.7, 121.4, 83.6 (C3), 81.5 (C3'), 73.2 (CH₂), {66.6, 66.4 (C4, C4')}, 58.9 (CH₃O).**IR** (CHCl₃) : ν 1810, 1770 (C=O), 1500, 1460, 1270.**Análisis:** Calculado para C₃₀H₂₈N₂O₄: C, 74.98; H, 5.87; N, 5.83.
Encontrado: C, 74.85; H, 5.99; N, 5.88.**Isómero minoritario:**

Se obtuvieron: 144 mg.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 138°C (descomp.) (EtOH).**Rendimiento:** 15%.**¹H-RMN:** δ 3.42 (s, 3H, CH₃O), 4.50-4.62 (m, 5H, CH₂, H3, H4,H4'), 4.76 (d, 1H, J = 5.7 Hz, H3'), 6.26-6.36 (m, 2H, PhHC=CH), 6.70 (dd, 2H, J₁ = 9.5 Hz, J = 16.0 Hz, PhCH=C), 7.33-7.44 (m, 20H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 165.7 (C=O), 165.6 (C=O), 138.21, 137.9, 137.5, 137.2, 136.1, 135.7, 135.6, 135.2, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 126.9, 126.8, 121.7, 121.6, 121.4, 121.2, 83.6 (C3), 81.3 (C3'), 73.0 (CH₂), {66.5, 66.3 (C4, C4')}, 58.9 (CH₃O).
IR (CHCl₃) : ν 1810, 1770 (C=O), 1500, 1460, 1290.

Análisis: Calculado para C₃₀H₂₈N₂O₄: C, 74.98; H, 5.87; N, 5.83.
 Encontrado: C, 74.80; H, 5.91; N, 5.85.

***cis,cis*-1-[4-(*p*-anisil)-3-mentoxi-2-oxoazetidín-1-il]-4-(*p*-anisil)-3-mentoxi-2-azetidínona (8d)**

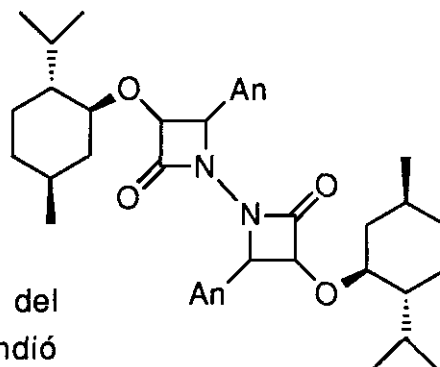
Método A.

Se emplearon: 536 mg de azina.

Se obtuvieron: 652 mg de mezcla 7.5:1 de diastereómeros *cis,cis*.

Tiempo de reacción: 2 h.

Purificación: La cromatografía en columna del crudo de reacción (EtOAc/hexano 1:6) rindió secuencialmente ambos isómeros.



Isómero mayoritario:

Se obtuvieron: 435 mg.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 33%

$[\alpha]_D$: -44.7° (c 0.18)

^1H -RMN: δ 0.19 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.55 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.69 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.70 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.77 (d, 3H, J = 5.7 Hz, CH₃), 0.84 (d, 3H, J = 5.7 Hz, CH₃), 0.79-0.97 (m, 8H), 1.20-1.24 (m, 4H), 1.41-1.50 (m, 2H), , 2.00-2.12 (m, 2H, CH), 2.87 (dt, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 10.5 Hz, CH), 3.19 (dt, 1H, J₁ = 3.9 Hz, J₂ = 10.5 Hz, CH), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.83 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₄), 5.20 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₃), 6.84 (d, 2H, Ar), 6.86 (d, 2H, Ar), 7.20 (d, 2H, Ar), 7.21 (m, 2H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 166.9 (C=O), 166.3 (C=O), 159.9, 130.2, 129.7, 124.8, 113.4, 113.2, 81.4, 81.1, 81.0, 80.9, 67.1 (C3), 66.9 (C3'), 55.2 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 47.7, 47.2, 40.6, 40.2, 33.9, 33.8, 31.2, 31.1, 24.9, 24.4, 22.7, 22.6, 22.0, 21.9, 20.6, 20.5, 15.7, 15.5.

IR (CHCl₃) : ν 1805 (C=O), 1770 (C=O), 1620, 1520, 1455, 1300.

Análisis: Calculado para C₄₀H₅₆N₂O₆: C, 72.68, H, 8.55; N, 4.24.
 Encontrado: C, 72.55; H, 8.40; N, 4.25.

Isómero minoritario:

Se obtuvieron: 66 mg.

Sólido blanco.

P.f.: 180-181°C.

Rendimiento: 5%.

$[\alpha]_D$: -170.8 ° (c 0.036)

¹H-RMN: δ 0.13 (d, 6H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.51 (d, 6H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.70-0.95 (m, 8H), 0.85 (d, 6H, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.18-1.24 (m, 4H), 1.38-1.45 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H, CH), 2.86 (dt, 2H, J₁ = 4.2 Hz, J₂ = 10.8 Hz, CH), 3.69 (s, 6H, CH₃O), 4.80 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H₄,H_{4'}), 4.97 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H₃,H_{3'}), 6.50 (d, 4H, Ar), 6.89 (d, 4H, Ar).

¹³C-RMN: δ 167.6 (C=O), 159.6, 130.0, 124.9, 113.0, 81.0, 80.8, 67.7 (C₃, C_{3'}), 55.0 (CH₃O), 47.5, 40.8, 34.1, 31.4, 24.6, 22.8, 22.1, 20.7, 15.5.

IR (CHCl₃) : ν 1800 (C=O), 1770 (C=O), 1620, 1520, 1460.

Análisis: Calculado para C₄₀H₅₆N₂O₆: C, 72.68, H, 8.55; N, 4.24.

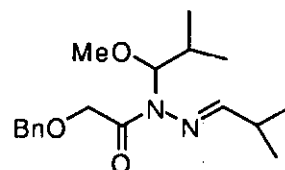
Encontrado: C, 72.47; H, 8.38; N, 4.19.

4.4. SINTESIS DE PRODUCTOS DERIVADOS DE INTERMEDIOS EN LA REACCION DE STAUDINGER CON AZINAS

Síntesis de N-(1-Metoxi-2-metilpropil)-N'-isobutiliden-2-benciloxi-acetohidrazida (44a). Una disolución de L cloruro de benciloxiacetilo (2 mmol), en benceno (3 ml) se añadió a otra disolución de la azina **6j** (1 mmol) en benceno (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Entonces, se añadieron 3 mmol de trietilamina en benceno (4 ml), y tras otros 5 minutos se añadieron 2 ml de metanol. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 mL), y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó una mezcla de productos que se separaron por cromatografía en columna. Junto con el producto **44a** (25 %) se obtuvo el oxadiazol **45a** como producto mayoritario (34%) (*vide infra*).

Aceite incoloro.

¹H-RMN: δ 0.74 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.05 (d, 6H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.07 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 2.19 (m, 1H, CH), 2.43 (m, 1H, CH), 3.28 (s, 3H, CH₃O), 4.56 (d, 2H, J = 4.2 Hz, CH₂), 4.66 (d, 2H, J = 2.7 Hz, CH₂), 5.54 (d, 1H, J = 9.9 Hz, NCH), 7.24-7.43 (m, 5H, Ar), 7.77 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH=N).



^{13}C -RMN: δ 172.4 (C=O), 155.3 (C=N), 137.7, 128.4, 127.9, 127.5, 91.7 (N-CH-O), 73.1 (CH₂), 68.2 (CH₂), 55.9 (CH₃O), 32.4 (CH), 28.6 (CH), 19.3 (CH₃), 19.2 (CH₃), 19.1 (CH₃), 17.3 (CH₃).

IR (CHCl₃) : ν 3500, 3330, 1750, 1690 (C=O), 1630, 1480, 1430, 1390, 1270.

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₈O₃N₂: C, 67.47; H, 8.81; N, 8.74.

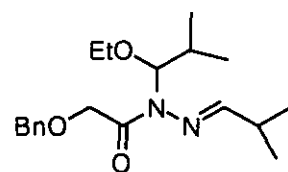
Encontrado: C, 67.71; H, 8.99; N, 8.95.

Síntesis de *N*-(1-Etoxi-2-metilpropil)-*N'*-isobutiliden-2-benciloxi-acetohidrazida (44b). Una disolución del cloruro de benciloxiacetilo (2 mmol), en benceno (3 ml) se añadió a otra disolución de la azina **6j** (1 mmol) en benceno (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Entonces, se añadieron 3 mmol de trietilamina en benceno (4 ml), y tras otros 5 minutos se añadieron 2 ml de etanol. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 mL), y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 85%.

^1H -RMN: δ 0.73 (d, 3H, J = 6.2 Hz, CH₃), 1.08 (d, 9H, J = 6.2 Hz, CH₃), 1.16 (t, 3H, J = 7.0 Hz, CH₃), 2.18 (m, 1H, CH), 2.42 (m, 1H, CH), 3.47 (dc, J₁ = 2.4 Hz, J₂ = 4.7 Hz, CH₂O), 4.55 (d, 2H, J = 3.1 Hz, CH₂), 4.66 (d, 2H, J = 2.2 Hz, CH₂), 5.63 (d, 1H, J = 10 Hz, NCHO), 7.25-7.45 (m, 5H, Ar), 7.83 (d, 1H, J = 4.8 Hz, CH=N).



^{13}C -RMN: δ 172.4 (C=O), 155.2 (C=N), 138.0, 128.5, 128.4, 127.7, 90.1 (N-CH-O), 73.3 (CH₂), 68.5 (CH₂), 63.9 (CH₂), 32.6 (CH), 28.9 (CH), 19.5 (CH₃), 17.4 (CH₃), 14.9 (CH₃).

IR (CHCl₃) : ν 3480, 3320, 1690 (C=O), 1630, 1470, 1430, 1390, 1370, 1280..

Análisis: Calculado para C₁₉H₃₀O₃N₂: C, 68.22; H, 9.05; N, 8.38.

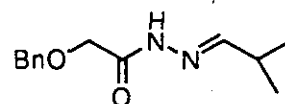
Encontrado: C, 67.91; H, 8.99; N, 8.28.

Síntesis de *N'*-isobutiliden-2-benciloxiacetohidrazida (46): Una disolución del cloruro de benciloxiacetilo (2 mmol) en benceno (3 ml) se añadió a otra disolución de la azina **6j** (1 mmol) en benceno (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, se añadieron 3 mmol de trietilamina en benceno (4 ml), y tras otros 5 minutos se añadieron 10 ml de agua. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml), y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó

una mezcla de productos que se separaron por cromatografía en columna. Junto con el producto **46b** (42 %) se obtuvo el oxadiazol **45a** (*vide infra*):

Aceite incoloro.

¹H-RMN: δ 1.10 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, CH₃), 2.65 (m, 1H, CH), 4.09 (s, 2H, CH₂), 4.58 (AB, 2H, $J_{AB} = 35.7$ Hz, CH₂), 7.27 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, CH=N), 7.33-7.37 (m, 5H), 9.14 (s(a), 1H, NH).



¹³C-RMN: δ 165.2 (C=O), 157.6 (C=N), 136.3, 128.6, 128.3, 127.9, 73.7 (CH₂), 69.0 (CH₂), 31.4 (CH), 19.7 (CH₃).

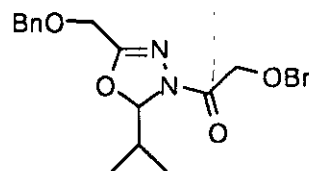
IR (CHCl₃) : ν 3400, 3320, 3200, 1680 (C=O), 1640, 1530, 1460, 1360, 1300.

Análisis: Calculado para C₁₃H₁₈O₂N₂: C, 66.64; H, 7.74; N, 11.96.
Encontrado: C, 66.77; H, 7.90; N, 12.02.

3-Benciloxiacetil-5-benciloximetil-2-isopropil-2,3-dihidro-1-oxa-3,4-diazol (45a). Una disolución del cloruro de benciloxiacetilo (2 mmol) en benceno (3 ml) se añadió a otra disolución de la azina **6j** (1 mmol) en benceno (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. Entonces, se añadieron 3 mmol de trietilamina en benceno (4 ml), y tras otros 5 minutos se hidrolizó la reacción con 2 ml de agua. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml), y se secó con MgSO₄. La evaporación del disolvente proporcionó una mezcla de productos que se separaron por cromatografía en columna. Junto a **45a** (35%) se obtuvo la hidrazida **46** (30%).

Aceite incoloro.

¹H-RMN: δ 0.84 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH₃), 1.01 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, CH₃), 2.35 (m, 1H, CH), 4.16 (s, 2H, CH₂), 4.36 (AB, 2H, $J_{AB} = 16.2$ Hz, CH₂), 4.58 (d, 2H, $J = 3.3$ Hz, CH₂), 4.67 (s, 2H, CH₂), 6.04 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz, N-CH-O), 7.27-7.43 (m, 5H, Ar).



¹³C-RMN: δ 167.1 (C=O), 156.6 (C=N), 137.4, 136.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.8, 96.6 (N-CH-O), 73.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 67.5 (CH₂), 61.9 (CH₂), 31.4 (CH), 16.9 (CH₃), 13.8 (CH₃).

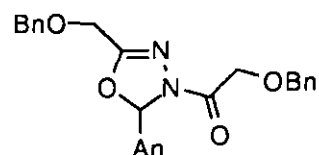
IR (CHCl₃) : ν 1680 (C=O), 1470, 1270.

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₆O₄N₂: C, 69.08; H, 6.86; N, 7.33.
Encontrado: C, 69.34; H, 6.99; N, 7.53.

Síntesis de 2-*p*-Anisil-3-benciloxiacetil-5-benciloximetil-2,3-dihidro-1-oxa-3,4-diazol, (45b). Una disolución del cloruro de benciloxiacetilo (2 mmol) en benceno (3 ml) se añadió a otra disolución de la azina **6a** (1 mmol) en benceno (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Entonces, se añadieron 3 mmol de trietilamina en benceno (4 ml), y la mezcla se agitó a reflujo durante 6 h, y se dejó enfriar. La mezcla se lavó con agua (2 x 10 ml), y se secó. La evaporación del disolvente proporcionó la mezcla de productos que se separaron por cromatografía en columna. Junto con el producto **45b** (20%) se obtuvo un 20% de *cis*-**7c**, un 15% de *trans*-**7c** y un 35% de azina sin reaccionar.

Aceite incoloro.

¹H-RMN: δ 3.81 (s, 3H, CH₃O), 4.25 (d, 2H, J = 1.8 Hz, CH₂), 4.42 (AB, 2H, J_{AB} = 14.4 Hz, CH₂), 4.61 (d, 2H, J = 1.5 Hz, CH₂), 4.67 (s, 2H, CH₂), 6.89-6.94 (m, 3H, Ar, CH), 7.30-7.35 (m, 12H, Ar).



¹³C-RMN: δ 166.9 (C=O), 160.8 (C=N), 155.9, 136.7, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 114.3, 92.6 (N-C-O), 73.5 (CH₂), 73.4 (CH₂), 67.6 (CH₂), 62.1 (CH₂), 55.4, (CH₃O).

IR (CHCl₃): ν 1770 (C=O), 1670, 1520, 1260.

Análisis: Calculado para C₂₆H₂₆O₅N₂: C, 69.94; H, 5.87; N, 6.27.
Encontrado: C, 69.99; H, 5.90; N, 6.30.

4.5. HIDROGENACION DE LAS *N*-IMINO- β -LACTAMAS 7: SINTESIS DE 1-*p*-METOXIBENCILAMINO- β -LACTAMAS 9

Método general

La imino β -lactama **7** (1 mmol) disuelta en 10 ml de EtOAc, se sometió a hidrogenación catalítica con Pd sobre carbono (10%, 180 mg) bajo presión de hidrógeno en un aparato Parr a 40 psi, a temperatura ambiente y durante el tiempo que se indica en cada caso. Finalmente, el crudo de reacción se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente obteniéndose el producto **9**, que se purificó por cromatografía en gel de sílice (mezclas EtOAc/hexano)

4-(*p*-Anisil)-3-metoxi-1-(4-metoxibencilamino)-2-azetidiona (**9a**)

Se emplearon: 340 mg de *cis*-**7a**.

Se obtuvieron: 171 mg.

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 50%.

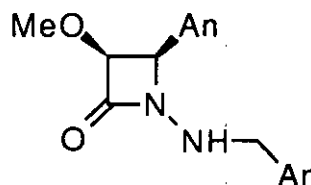
¹H-RMN: δ 3.07 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (dAB, 2H, J₁ = 4.2 Hz, J_{AB} = 12.6 Hz, CH₂), 4.27 (t, 1H, J = 4.2 Hz, NH), 4.35 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₄), 4.51 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₃), 6.81 (d, 2H, Ar), 6.87 (d, 2H, Ar), 7.18 (d, 2H, Ar), 7.20 (d, 2H, Ar).

¹³C-RMN: δ 166.6 (C=O), 159.9, 159.5, 129.8, 129.1, 128.8, 124.8, 114.0, 113.8, 83.1 (C₃), 64.9 (C₄), 58.4 (CH₂), 58.1 (OCH₃), 55.2 (CH₃O), 53.0 (CH₃O).

IR (Cl₃CH) : ν 3260 (C-N), 1760 (C=O), 1610, 1580, 1520, 1460, 1430, 1355, 1300.

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₂N₂O₄: C, 66.65; H, 6.48; N, 8.18.

Encontrado: C, 66.88; H, 6.31; N, 8.17.



4-(*p*-Anisil)-3-fenoxi-1-(4-metoxibencilamino)-2-azetidiona (**9b**)

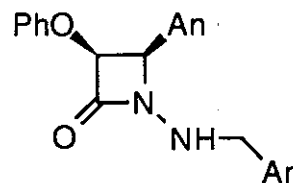
Se emplearon: 402 mg de *cis*-**7b**.

Se obtuvieron: 307 mg.

Tiempo de reacción: 42 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 76%.



¹H-RMN: δ 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (AB, J_{AB} = 12.6 Hz, CH₂), 4.34 (s (a), 1H, NH), 4.71 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H₄), 5.15 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H₃), 6.67 (d, 4H, Ar), 6.82 (dd, 4H, Ar), 7.03-7.24 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 165.7 (C=O), 159.8, 159.2, 156.8, 130.0, 129.8, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 124.1, 121.9, 115.6, 115.4, 114.0, 113.9, 113.8, 113.6, 79.7 (C₃), 65.4 (C₄), 55.2 (CH₂), 55.1 (OCH₃), 53.0 (OCH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 3280 (N-H), 1770 (C=O), 1620, 1600, 1580, 1415, 1395, 1260.

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₄: C, 71.27; H, 5.98; N, 6.93.

Encontrado: C, 71.37; H, 5.83; N, 6.99.

4-(*p*-Anisil)-3-benciloxi-1-(4-metoxibencilamino)-2-azetidiona (9c)

Se emplearon: 416 mg de *cis*-7c.

Se obtuvieron: 210 mg.

Tiempo de reacción: 9 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 50%.

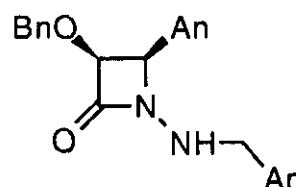
¹H-RMN: δ 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (AB, 2H, J_{AB} = 12.3 Hz, CH₂), 4.18 (AB, 2H, J_{AB} = 11.1 Hz, CH₂), 4.54 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H₄), 4.62 (d, 1H, J = 4.2 Hz, H₃), 6.82 (d, 2H, Ar), 6.88 (d, 2H, Ar), 6.97 (dd, 2H, Ar), 7.15-7.26 (m, 3H, Ar), 7.44-7.48 (m, 2H, Ar), 7.61 (d, 1H, Ar), 7.67 (d, 1H, Ar).

¹³C-RMN: δ 166.8 (C=O), 159.9, 159.2, 132.2, 130.0, 129.8, 129.1, 128.1, 128.0, 127.8, 127.2, 126.2, 113.9, 113.8, 81.1 (C₃), 72.2 (CH₂), 65.2 (C₄), 55.3 (OCH₃), 55.2 (CH₃O), 53.1 (CH₂).

IR (Cl₃CH) : ν 3380 (N-H), 1760 (C=O), 1620, 1580, 1520, 1450, 1440.

Análisis: Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₄: C, 71.75; H, 6.26; N, 6.69.

Encontrado: C, 71.84; H, 6.19; N, 6.80.



Síntesis de 3-(*p*-anisil)-2-metoxipropiohidrazida 50

El producto **9a** (1mmol) disuelto en 20 ml de metanol se sometió a hidrogenación, en las condiciones indicadas en el procedimiento general pero utilizando metanol como disolvente.

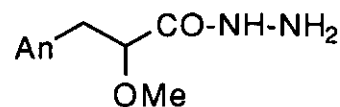
Se emplearon: 342 mg de **9a**.

Se obtuvieron: 78 mg.

Tiempo de reacción: 63 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 35%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 2.98 (dAB, 2H, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, CH_2), 3.36 (s, 3H, CH_3O), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.89 (dd, 1H, $J_1 = 3.9$ Hz, $J_2 = 6.6$ Hz, CH), 6.81 (d, 2H, Ar), 7.15 (d, 2H, Ar), 8.82 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 170.4 (C=O), 158.3, 145.0, 130.6, 128.6, 114.0, 113.6, 82.7, 58.6, 55.2 (CH_3O), 51.2.

IR (Cl_3CH): ν 3460 (N-H), 3290 (N-H), 1760 (C=O), 1610, 1510, 1460, 1440, 1380.

4.6. APERTURA DE LAS *N*-IMINO- β -LACTAMAS 7 CON NaOH / ROH: SINTESIS DE β -HIDRAZONO ESTERES 10

Método General

Sobre una disolución de la azetidinona 7 de partida (1 mmol) en el alcohol correspondiente (5 ml), se añadió una cantidad catalítica de NaOH y se agitó hasta desaparición total del producto de partida (c.c.f.). La mezcla de reacción se concentró a vacío y se añadieron 5 ml de agua. El producto se obtuvo, finalmente, por extracción con cloroformo (2 x 10 ml), secado (MgSO_4) y evaporación del disolvente a presión reducida. Todos los compuestos 10 descompusieron al cabo de pocas horas a temperatura ambiente y también cuando se intentó su purificación tanto por destilación como por cromatografía en columna, por lo que no fue posible obtener datos analíticos correctos para los mismos.

2,3-*anti*-3,6-Di-(*p*-anisil)-4,5-diaza-2-metoxi-5-hexenoato de metilo (10a)

Se emplearon: 340 mg de *cis*-7a.

Se obtuvieron: 353 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

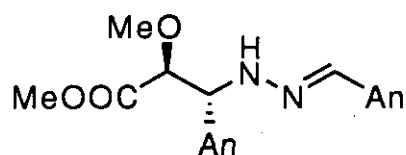
Aceite incoloro.

Rendimiento: 95%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 3.41 (s, 3H, CH_3O), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 3.78 (s, 6H, CH_3O), 4.06 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H2), 4.82 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H3), 6.81 (d, 2H, Ar), 6.86 (d, 2H, Ar), 7.31 (d, 2H, Ar), 7.40 (d, 2H, Ar), 7.60 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 171.2 (C=O), 159.7, 158.9, 140.2 (C=N), 131.0, 128.6, 128.2, 127.4, 113.8, 113.7, 83.1 (C2), 63.9 (C3), 59.1 (CH_3O), 55.1 (CH_3O), 55.0 (CH_3O), 52.0 (CH_3O).

IR (Cl_3CH): ν 3480, 3360, 1740 (C=O), 1610, 1510, 1460, 1440, 1305, 1250.



2,3-*anti*-3,6-Di-(*p*-anisil)-4,5-diaza-2-metoxi-5-hexenoato de etilo (10b)

Se emplearon: 340 mg de *cis*-7a.

Se obtuvieron: 358 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

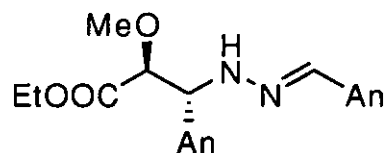
Aceite incoloro.

Rendimiento: 97%.

¹H-RMN: δ 1.12 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH₃), 3.36 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (s, 6H, CH₃O), 4.01 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₂), 4.09 (c, 2H, J = 7.3 Hz, OCH₂), 4.74 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₃), 6.78 (d, 2H, Ar), 6.81 (d, 2H, Ar), 7.23 (d, 2H, Ar), 7.38 (d, 2H, Ar), 7.56 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 170.8 (C=O), 159.8, 159.0, 140.1 (C=N), 130.9, 128.9, 128.8, 128.3, 127.4, 113.8, 113.7, 83.2 (C₂), 63.9 (C₃), 61.6 (CH₂), 58.9 (CH₃O), 55.2 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 14.0 (CH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 3420, 1740 (C=O), 1610, 1520, 1460.



2,3-*anti*-3,6-Di-(*p*-anisil)-4,5-diaza-2-metoxi-5-hexenoato de isopropilo (10c)

Se emplearon: 340 mg de *cis*-7a.

Se obtuvieron: 346 mg.

Tiempo de reacción: 2 h.

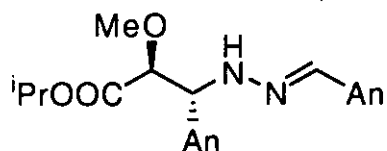
Aceite incoloro.

Rendimiento: 90%.

¹H-RMN: δ 1.09 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.17 (d, 3H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.20 (d, 6H, J = 6.6 Hz, CH₃), 3.40 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (s, 6H, CH₃O), 4.03 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₂), 4.73 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₃), 4.98 (sep, 1H, J = 6.6 Hz, OCH(CH₃)₂), 6.82 (d, 2H, Ar), 6.85 (d, 2H, Ar), 7.35 (d, 2H, Ar), 7.42 (d, 2H, Ar), 7.61 (s, 1H, CH=N).

¹³C-RMN: δ 170.2 (C=O), 159.7, 158.9, 140.0 (C=N), 130.9, 129.0, 128.4, 127.4, 113.8, 113.7, 83.2 (C₂), 68.6 (OCH), 64.0 (C₂), 58.7 (CH₃O), 55.2 (CH₃O), 55.1 (CH₃O), 21.6 (CH₃), 21.5 (CH₃).

IR (Cl₃CH) : ν 3420, 1740 (C=O), 1680, 1610, 1520, 1470, 1320.



2,3-*anti*-3,6-Di-(*p*-anisil)-4,5-diaza-2-benciloxi-5-hexenoato de metilo (10d)

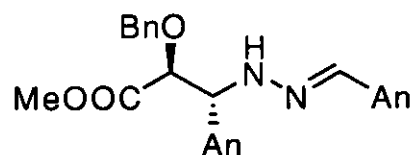
Se emplearon: 416 mg de *cis*-7c.

Se obtuvieron: 445 mg de producto.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 99%.



$^1\text{H-RMN}$: δ 3.41 (s, 3H, CH_3O), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 3.78 (s, 6H, CH_3O), 4.06 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H2), 4.82 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H3), 6.81 (d, 2H, Ar), 6.86 (d, 2H, Ar), 7.31 (d, 2H, Ar), 7.40 (d, 2H, Ar), 7.60 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 171.3 ($\text{C}=\text{O}$), 159.7, 158.9, 140.1 ($\text{C}=\text{N}$), 136.8, 130.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.0, 127.8, 127.4, 113.7, 113.6, 80.4 (C2), 72.9 (OCH_2), 63.9 (C3), 55.2 (CH_3O), 55.1 (CH_3O), 52.0 (CH_3O).

IR (Cl_3CH): ν 3360, 1760 ($\text{C}=\text{O}$), 1610, 1515, 1460, 1400, 1310.

2,3-*anti*-4,5-Diaza-2-benciloxi-3,6-di-(2-furil)-5-hexenoato de metilo (10e)

Se emplearon: 336 mg de **7i**

Se obtuvieron: 357 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

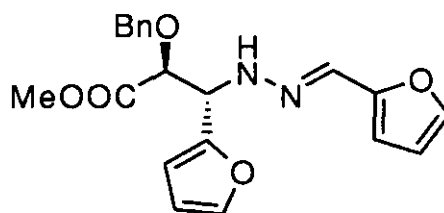
Aceite incoloro.

Rendimiento: 97%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 3.76 (s, 3H, CH_3O), 4.06 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H2), 4.44 (s, 1H, NH), 4.53 (dd_{AB}, 2H, $J_{AB} = 11.8$ Hz, CH_2O), 5.14 (dd, 1H, $J = 2.9$ Hz, $J = 9.4$ Hz, H3), 6.81 (d, 2H, Ar), 6.86 (d, 2H, Ar), 7.31 (d, 2H, Ar), 7.40 (d, 5H, Ar), 7.60 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 170.8 ($\text{C}=\text{O}$), 152.2, 150.2, 142.9, 141.7, 136.9 ($\text{C}=\text{N}$), 130.7, 128.3, 128.0, 127.9, 111.3, 110.4, 109.5, 107.7, 78.4 (C2), 73.0 (OCH_2), 59.7 (C3), 52.0 (CH_3O).

IR (Cl_3CH): ν 3250, 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1680, 1450.



2,3-*anti*-4,5-Diaza-2-benciloxi-3,6-diisopropil-5-hexenoato de metilo (10f)

Se emplearon: 286 mg de *cis*-**7m**.

Se obtuvieron: 302 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

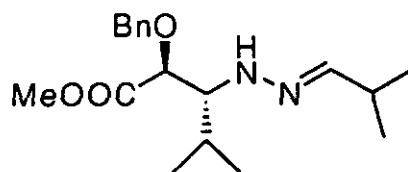
Aceite incoloro.

Rendimiento: 95%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 0.95 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.97 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 0.98 (d, 6H, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 1.90 (sep, 1H, $J = 7.0$ Hz, CH), 2.35 (m, 1H, CH), 3.49 (t, $J = 4.3$ Hz, H3), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 4.14 (d, 1H, $J = 4.3$ Hz, H2), 4.54 (AB, 2H, $J_{AB} = 11.7$ Hz, OCH_2), 6.72 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 7.33 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 172.7 ($\text{C}=\text{O}$), 149.1 ($\text{C}=\text{N}$), 137.7, 128.3, 127.7, 127.8, 78.9 (C2), 72.9 (CH_2), 65.3 (C3), 51.7 (CH_3O), 31.1 (CH), 28.4 (CH), 20.8 (CH_3), 20.3 (CH_3), 20.1 (CH_3), 18.3 (CH_3).

IR (Cl_3CH): ν 3350, 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1460, 1390, 1260.



2,3-*sin*-4,5-Diaza-2-benciloxi-3,6-diisopropil-5-hexenoato de metilo (10g)

Se emplearon: 286 mg de *trans*-7m.

Se obtuvieron: 286 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

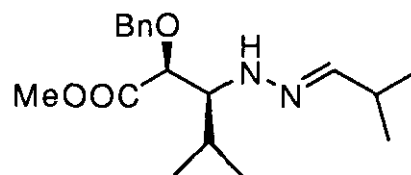
Aceite incoloro.

Rendimiento: 90%.

¹H-RMN: δ 0.83 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.00 (d, 3H, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.01 (d, 6H, J = 6.5 Hz, CH₃), 1.82 (sep, 1H, J = 6.5 Hz, CH), 2.35 (m, 1H, CH), 3.45 (t, J = 8.7 Hz, H₃), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 4.07 (s, 1H, NH), 4.61 (AB, 2H, J_{AB} = 11.3 Hz, OCH₂), 5.29 (d, 1H, J = 8.7 Hz, H₂), 6.82 (d, 1H, J = 6.6 Hz, CH=N), 7.34 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 172.4 (C=O), 147.8 (C=N), 137.4, 128.3, 128.2, 127.8, 76.8 (C₂), 72.4 (CH₂), 65.6 (C₃), 51.6 (CH₃O), 31.1 (CH), 29.8 (CH), 20.1 (CH₃), 20.1 (CH₃), 20.0 (CH₃), 19.8 (CH₃).

IR (Cl₃CH): ν 3460, 3290, 1755 (C=O), 1480, 1430, 1390, 1370, 1350.



4.7. OZONOLISIS DE LAS N-IMINO-β-LACTAMAS 7

4.7.1. Síntesis de NH-β-lactamas 11

Método general

Sobre una disolución de la N-imino-β-lactama 7 (2 mmol) en diclorometano (20 ml) se borboteó una corriente de ozono (0.2 A, 80 p.s.i.), a -78 ° C, hasta total desaparición del producto de partida (c.c.f.). El exceso de ozono se eliminó empleando una corriente de argón (3 minutos), y finalmente se vertió la disolución sobre una suspensión de Zn activado (compuestos, **11a-b**), en eter,¹⁸¹ o Zn (1g) en diclorometano o metanol a 0°C (compuestos **11d-e**). Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃ y se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente proporcionó el producto correspondiente que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, mezclas EtOAc/hexano).

¹⁸¹Picotin, G.; Miginiac, P. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4796.

cis-4-(p-Anisil)-3-benciloxi-2-azetidiona (11a)

Se emplearon: 416 mg. de 7c

Se obtuvieron: 260 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco cristalino.

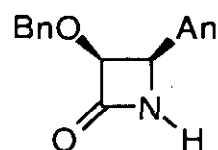
P.f.: 168°C (descomp.)**Rendimiento:** 92% .

¹H-RMN (DMSO-d₆) : δ 3.72 (s, 3H, CH₃O), 4.03 (d, 1H, J = 11.1 Hz, CH₂), 4.21 (d, 1H, J = 11.1 Hz, H₄), 4.77 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₃), 4.84 (m, 1H, NH), 6.87 (m, 2H, Ar), 6.92 (d, 2H, Ar), 7.19 (m, 3H, Ar), 7.25 (d, 2H, Ar).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 167.5 (C=O), 159.2, 137.2, 129.2, 129.1, 128.3, 127.9, 127.8, 113.2, 84.7 (C₃), 71.1 (CH₂), 56.4 (C₄), 55.4 (CH₃O).

IR (CHCl₃): ν 3400 (NH), 1760 (C=O), 1520.

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₇NO₃: C, 77.07; H, 6.05; N, 4.94.
Encontrado: C, 76.95; H, 6.20; N, 5.09.

**cis-3-Benciloxi-4-(p-tolil)-2-azetidiona (11b)**

Se emplearon: 384 mg. de 7f

Se obtuvieron: 214 mg.

Tiempo de reacción: 3 h.

Sólido blanco cristalino.

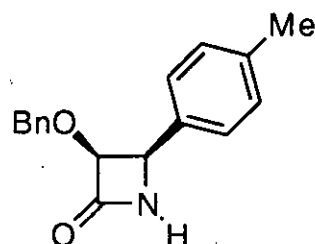
P.f.: 142°C (descomp.)**Rendimiento:** 80% .

¹H-RMN: δ 2.38 (s, 3H, CH₃), 4.26 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.34 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.81 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₄), 4.91 (dd, 1H, J₁ = 2.7 Hz, J₂ = 4.5 Hz, H₃), 6.07 (s(b), 1H, NH), 6.97 (m, 2H, Ar), 7.22-7.26 (m, 7H, Ar).

¹³C-RMN (DMSO-d₆): δ 168.5 (C=O), 138.2, 137.5, 136.4, 129.5, 128.6, 128.3, 127.5, 127.0, 72.0 (C₃), 65.1 (CH₂), 58.3 (C₄), 21.2 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 3410 (NH), 3260 (NH), 1770 (C=O), 1460, 1380.

Análisis: Calculado para C₁₇H₁₇NO₂: C, 76.38; H, 6.41; N, 5.24
Encontrado: C, 76.47; H, 6.46; N, 5.30.



(3*R*,4*S*)-3-Benciloxi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-azetidiona (11c)

Se emplearon: 409 mg. de **33a** o 360 mg de **33b**.

Se obtuvieron: 97 mg y 83 mg respectivamente.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 35% y 30% respectivamente.

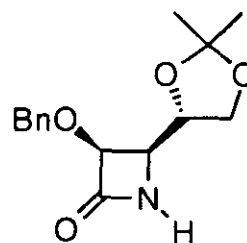
Desde **33a**: $[\alpha]_D: +55.2^\circ$ (c 0.52). Desde **33b**: $[\alpha]_D: +54.6$ (c 0.45).

¹H-RMN: δ 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 3.61 (dd, 1H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, CH₂), 3.67 (dd, 1H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 8.7$ Hz, CH₂), 4.09 (t, 1H, $J = 6.3$ Hz, CH), 4.14-4.32 (m, 1H, H₄), 4.62 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH₂O), 4.64 (m, 1H, H₃), 4.89 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz, CH₂O), 6.24 (s(b), 1H, NH), 7.30-7.34 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 158.4 (C=O), 136.7, 128.8, 128.4, 128.1, 127.3, 109.4, 81.5 (C₃), 81.3 (C), 72.8 (CH₂), 66.5 (CH), 56.8 (C₄), 26.7 (CH₃), 25.0 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 3260, 1770 (C=O), 1455, 1380, 1360.

Análisis: Calculado para C₁₅H₁₉NO₄: C, 64.95; H, 6.91; N, 5.05.
Encontrado: C, 64.89; H, 6.88; N, 5.10.

**(3*S*,4*R*)-3-Benciloxi-4-[(*R*)-3-(*tert*-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]-2-azetidiona (11d)**

Se emplearon: 460 mg. de **33c**.

Se obtuvieron: 169 mg.

Tiempo de reacción: 1h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 45%

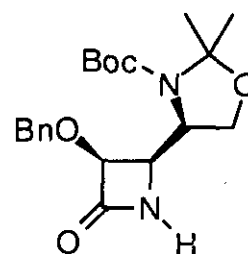
$[\alpha]_D: -50.38^\circ$ (c 0.26).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 70 °C): δ 1.41 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 3H, CH₃), 3.60-3.68 (m, 2H, CH, H₄), 3.91 (dd, 1H, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, CH₂), 4.13 (dd, 1H, $J_1 = 5.5$ Hz, $J_2 = 9.3$ Hz, CH₂), 4.62 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH₂O), 4.74 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H₃), 4.75 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, CH₂O), 7.32-7.37 (m, 5H, Ar), 7.93 (s(b), 1H).

¹³C-RMN (DMSO-d₆, 70 °C): δ 167.4 (C=O), 151.5, 137.6, 129.3, 127.6, 127.4, 93.2 (N-C-O), 82.5 (C₃), 79.2, 72.3 (CH₂), 68.7 (C₄), 56.0, 38.6, 38.3, 38.0, 28.0

IR (CHCl₃): ν 3400 (NH), 1760 (C=O), 1680, 1520, 1390.

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₈N₂O₅: C, 63.80; H, 7.50; N, 7.44.
Encontrado: C, 63.69; H, 7.58; N, 7.40.



4.7.2. Síntesis de éteres y esteres vinílicos 12

Método general:

Sobre una disolución de la imino- β -lactama **7** (2 mmol) en diclorometano (20 ml) se borboteó una corriente de ozono (0.2 A, 80 p.s.i.), a -78°C , hasta total desaparición del producto de partida (c.c.f.). A continuación se eliminó el exceso de ozono pasando una corriente de argón a través de la disolución (3 minutos), y finalmente, se trató con NaBH_4 (16 mmol) disuelto en $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ al 50 % (14 ml) a 0°C . Tras agitar 15 horas a temperatura ambiente, se añadió H_2O , se separó la fase orgánica y se extrajo la acuosa con diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna obteniéndose los éteres o esteres vinílicos como mezcla de isómeros en proporción variable.

4.7.2.1. Síntesis de éteres vinílicos disustituídos

Se indican, en todos los casos, los datos espectroscópicos del componente mayoritario obtenidos sobre la mezcla de isómeros, excepto en **12a** en el que también se incluyen los datos del isómero minoritario.

(Z)-1-Metoxi-2-(p-anisil)eteno (**12a**)

Se emplearon: 680 mg de *cis*-**7a**.

Se obtuvieron: 195 mg de mezcla Z/E: 8:1.

Tiempo de reacción: 45 min.

Aceite incoloro.

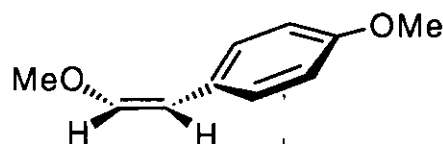
Rendimiento: 60%

Isómero-Z. $^1\text{H-RMN}$: δ 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 5.17 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, H1), 6.05 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz, H2), 6.83 (d, 2H, Ar), 7.52 (d, 2H, Ar). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.5, 146.3 (C1), 129.3, 126.1, 113.5, 105.1 (C2), 60.4 (CH_3O), 55.1 (CH_3O).

Isómero-E. $^1\text{H-RMN}$: δ 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 5.75 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H1), 6.78 (d, 2H, Ar), 6.90 (d, 1H, $J = 13.2$ Hz, H2), 7.12 (d, 2H, Ar). $^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.5, 147.4 (C2), 130.2, 128.7, 126.1, 114.0, 104.8 (C1), 60.4 (CH_3O), 56.2 (CH_3O).

IR (CHCl_3): ν 1720, 1700, 1650, 1600, 1500, 1450.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 73.15; H, 7.37.
Encontrado: C, 73.40; H, 7.28.



(Z)-1-Benciloxi-2-(p-anisil)eteno (12b)

Se emplearon: 832 mg de *cis*-7c.

Se obtuvieron: 307 mg de mezcla Z/E 8:1.

Tiempo de reacción: 45 min

Aceite incoloro.

Rendimiento: 64%

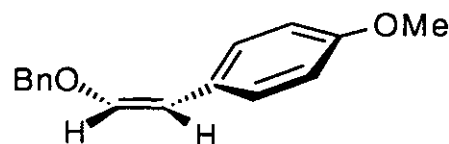
¹H-RMN: δ 3.75 (s, 3H, OCH₃), 4.94 (s, 2H, CH₂), 5.21 (d, 1H, J = 6.3 Hz, H₁), 6.17 (d, 1H, J = 6.3 Hz, H₂), 6.83 (d, 2H, Ar), 7.25-7.38 (m, 5H, Ar), 7.56 (d, 2H, Ar).

¹³C-RMN: δ 146.2 (C₂), 137.2, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 125.7, 106.2 (C₁), 74.9 (CH₂).

IR (CHCl₃): ν 1740, 1650, 1610, 1510, 1455, 1400, 1250.

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆O₂: C, 79.97; H, 6.71.

Encontrado: C, 79.71; H, 6.60.

**(E)-1-Benciloxi-2-(p-anisil)eteno (12b)**

Se emplearon: 832 mg de *trans*-7c.

Se obtuvieron: 258 mg de mezcla Z/E: 1:12

Tiempo de reacción: 45 min.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 52%.

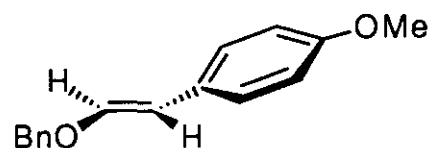
¹H-RMN: δ 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (s, 2H, CH₂), 5.93 (d, 1H, J = 12.9 Hz, H₁), 6.82 (d, 2H, Ar), 6.97 (d, 1H, J = 12.9 Hz, H₂), 7.16 (d, 2H, Ar), 7.22-8.00 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 146.2 (C₂), 137.2, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 125.7, 106.2 (C₁), 74.9 (CH₂).

IR (CHCl₃): ν 1720, 1660, 1640, 1515, 1250.

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆O₂: C, 79.97; H, 6.71.

Encontrado: C, 80.12; H, 6.79.

**(Z)-1-Benciloxi-3-metil-1-buteno (12c)**

Se emplearon: 288 mg de *cis*-7m.

Se obtuvieron: 78 mg de mezcla Z: 3.4:1.

Tiempo de reacción: 45 min.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 44%.



¹H-RMN: δ 0.94 (d, 6H, J = 9.0 Hz, CH₃), 2.80 (m, 1H, CH), 4.25 (dd, 1H, J₁ = 6.0 Hz, J₂ = 9.0 Hz, H₂), 4.76 (s, 2H, CH₂), 5.88 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H₁), 7.30-7.34 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 145.1, 142.7 (C₁), 128.4, 127.7, 127.2, 115.7 (C₂), 73.5 (CH₂), 23.9 (CH), 23.7 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1735, 1670, 1650, 1500, 1455, 1125.

Análisis: Calculado para C₁₂H₁₆O: C, 81.77; H, 9.15.
Encontrado: C, 81.59; H, 9.01.

(E)-1-Benciloxi-3-metil-1-buteno (12c)

Se emplearon: 288 mg de *trans*-7m.

Se obtuvieron: 92 mg de mezcla Z/E 1:7.



Tiempo de reacción: 45 min.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 52%.

¹H-RMN: δ 0.98 (d, 6H, J = 7.2 Hz, CH₃), 2.28 (m, 1H, CH), 4.67 (s, 2H, CH₂), 4.85 (dd, 1H, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 12.6 Hz, H₂), 6.32 (d, 1H, J = 12.6 Hz, H₁), 7.32 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 144.2 (C₁), 137.3, 128.4, 127.7, 127.5, 112.7 (C₂), 71.0 (CH₂), 27.5 (CH), 23.7 (CH₃).

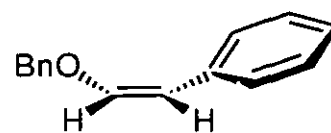
IR (CHCl₃): ν 1740, 1670, 1655, 1500, 1470, 1455, 1180, 1115.

Análisis: Calculado para C₁₂H₁₆O: C, 81.77; H, 9.15.
Encontrado: C, 81.65; H, 9.11.

(Z)-1-Benciloxi-2-fenileteno (12d)

Se emplearon: 354 mg de 7e.

Se obtuvieron: 161 mg de mezcla Z/E 20:1.



Tiempo de reacción: 3h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 77%.

¹H-RMN: δ 4.96 (s, 2 H, CH₂), 5.25 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H₁), 6.26 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H₂), 7.10-7.18 (m, 1H, Ar), 7.25-7.40 (m, 3H, Ar), 7.35-7.37 (m, 4H, Ar), 7.60-7.64 (m, 2H, Ar).

¹³C-RMN: δ 146.2 (C₂), 137.2, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 127.2, 125.7, 106.2 (C₁), 74.9 (CH₂).

IR (CHCl₃): ν 1720, 1700, 1650, 1600, 1500, 1450.

Análisis: Calculado para C₁₅H₁₄O: C, 85.68; H, 6.71.
Encontrado: C, 85.91; H, 6.78.

(Z)-1-Benciloxi-2-(p-tolil)eteno (12e)

Se emplearon: 334 mg de 7f.

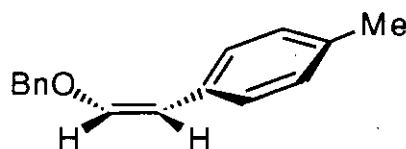
Se obtuvieron: 159 mg mezcla Z/E 21.7:1

Tiempo de reacción: 3 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 71%.**¹H-RMN:** δ 2.28 (s, 3H, CH₃), 4.91 (s, 2H, CH₂), 5.20 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H1), 6.17 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H2), 7.06 (d, 2H, Ar), 7.32 (m, 5H, Ar), 7.50 (d, 2H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 145.4 (C2), 137.2, 135.2, 132.9, 128.7, 128.4, 128.1, 127.8, 127.0, 74.6 (CH₂), 21.0 (CH₃).**IR (CHCl₃):** ν 1650, 1520, 1460, 1370.

Análisis:	Calculado para C ₁₆ H ₁₆ O:	C, 85.68; H, 7.19.
	Encontrado:	C, 86.01; H, 7.26.

**(Z)-1-Benciloxi-2-(p-nitrofenil)eteno (12f)**

Se emplearon: 446 mg. de 7h.

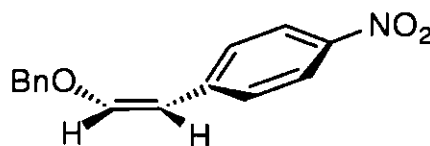
Se obtuvieron: 153 mg mezcla Z/E 7:1

Tiempo de reacción: 24 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 71%.**¹H-RMN:** δ 5.06 (s, 2H, CH₂), 5.33 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H2), 6.48 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H2), 7.30 (d, 2H, Ar), 7.38 (m, 5H, Ar), 8.09 (d, 2H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 151.2, 143.6 (C1), 128.8, 127.6, 125.1, 124.1, 123.7, 105.5 (C2), 72.5 (CH₂).**IR (CHCl₃):** ν 1650, 1640, 1600, 1520, 1340.

Análisis:	Calculado para C ₁₅ H ₁₃ NO ₃ :	C, 70.58; H, 5.13; N, 5.49.
	Encontrado:	C, 71.03; H, 5.01; N, 5.41.

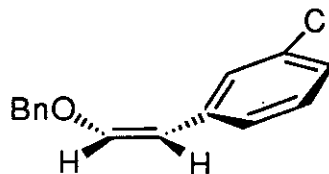
**(Z)-1-Benciloxi-2-(m-clorofenil)eteno (12g)**

Se emplearon: 393 mg de 7g.

Se obtuvieron: 113 mg de mezcla Z/E 13:1.

Tiempo de reacción: 9 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 50%.**¹H-RMN:** δ 4.99 (s, 2H, CH₂), 5.19 (d, 1H, J = 7.2 Hz., H1), 6.29 (d, 1H, J = 7.2 Hz, H2), 7.03-7.24 (m, 2H, Ar), 7.33-7.37 (m, 5H, Ar), 7.40-7.43 (m, 1H, Ar), 7.63-7.65 (m, 1H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 147.3 (C1), 137.6, 129.3, 128.6, 128.2, 128.1, 128.1, 127.2, 126.3, 125.7, 121.7, 105.0 (C2), 75.1 (CH₂).

IR (CHCl₃): ν 1650, 1600, 1580, 1480, 1460, 1440.

Análisis: Calculado para C₁₅H₁₃OCl: C, 73.62; H, 5.35; Cl, 14.49.
Encontrado: C, 73.92; H, 5.23; Cl, 14.56.

(Z)-1-Benciloxi-3,3-dimetil-1-buteno (12h)

Se emplearon: 316 mg de 7n.

Se obtuvieron: 152 mg de mezcla Z/E 6:1.

Tiempo de reacción: 4 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 71%.

^1H -RMN: δ 1.13 (s, 9H, CH₃), 4.68 (s, 2H, CH₂), 4.22 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H₂), 5.82 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H₁), 7.33 (m, 5H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 143.2 (C1), 137.3, 128.3, 127.5, 127.0, 117.2 (C2), 71.0 (CH₂), 30.8 (C), 30.5 (C(CH₃)₃).

IR (CHCl₃): ν 1670, 1650, 1480, 1455, 1380, 1360.

Análisis: Calculado para C₁₆H₁₆O: C, 82.06; H, 9.53.
Encontrado: C, 82.58; H, 9.43.



(Z)-1-Benciloxi-2-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etileno (12i)

Se emplearon: 360 mg de 137a.

Se obtuvieron: 180 mg de mezcla Z/E 5.8:1.

Tiempo de reacción: 1.5 h.

Aceite incoloro.

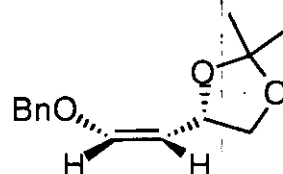
Rendimiento: 77%.

^1H -RMN: δ 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃), 3.48 (t, 1H, J_{AB} = 8.1 Hz, J = 8.1 Hz, CH₂), 4.07 (dd, 1H, J_{AB} = 8.1 Hz, J = 6.3 Hz, CH₂), 4.49 (dd, 1H; J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 6.3 Hz, CH), 4.80 (AB, 2H, J_{AB} = 12.6, Ph-CH₂-O), 5.07 (m, 1H, J = 6.3 Hz, H₂), 6.19 (dd, 1H, J = 6.3 Hz, H₁), 7.21-7.33 (m, 5H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 148.1 (C1), 128.5, 128.1, 127.4, 108.6, 104.8 (C2), 74.2 (Ph-CH₂-O), 70.7 (C(CH₃)₃), 70.1 (CH₂), 69.5 (CH), 26.8 (CH₃), 25.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1670, 1450, 1380.

Análisis: Calculado para C₁₄H₁₈O₃: C, 71.77; H, 7.74.
Encontrado: C, 71.54; H, 7.70.



(Z)-1-Fenoxi-2-(p-anisil)eteno (12j)

Se emplearon: 402 mg. de **7b**.

Se obtuvieron: 170 mg de mezcla *Z/E* 10.5:1.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 75%.

¹H-RMN: δ 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 5.57 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H1), 6.52 (d, 1H, J = 6.9, Hz, H2), 6.85 (d, 2H, Ar), 7.08-7.17 (m, 2H, Ar), 7.24 (s, 1H, Ar), 7.31-7.35 (m, 2H, Ar), 7.61 (d, 2H, Ar).

¹³C-RMN: δ 158.4, 157.4, 140.2 (C1), 130.1, 129.8, 127.8, 123.3, 116.9, 113.9, 110.3 (C2), 55.4 (OCH₃).

IR (CHCl₃): ν 1610, 1600, 1510, 1490.

Análisis: Calculado para C ₁₅ H ₁₄ O ₂ :	C, 79.62; H, 6.24.
Encontrado:	C, 79.12; H, 6.30.

**(E)-1-Acetoxi-2-(p-anisil)eteno (12k)**

Se emplearon: 368 mg. de **7o**.

Se obtuvieron: 150 mg de mezcla *Z/E* 1:2.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

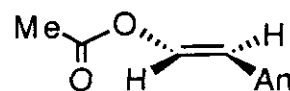
Rendimiento: 78%

¹H-RMN: δ 2.17 (s, 3H, CH₃), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 6.34 (d, 1H, J = 12.6 Hz, H1), 6.83 (d, 2H, Ar), 7.25 (d, 2H, Ar), 7.73 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H2).

¹³C-RMN: δ 159.1 (C=O), 134.8 (C1), 130.4, 127.4, 126.5, 114.1, 113.8 (C2), 55.3 (OCH₃).

IR (CHCl₃): ν 1750 (C=O), 1610, 1520, 1380.

Análisis: Calculado para C ₁₁ H ₁₂ O ₃ :	C, 68.74; H, 6.29.
Encontrado:	C, 70.10; H, 6.23.

**(Z)-1-Acetoxi-2-(m-clorofenil)eteno (12l)**

Se emplearon: 370 mg de **7p**.

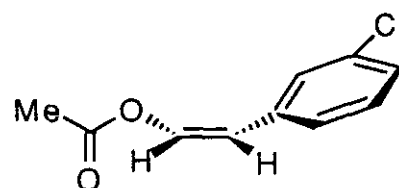
Se obtuvieron: 160 mg de mezcla *Z/E* 19 : 1.

Tiempo de reacción: 0.75 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 85%.

¹H-RMN: δ 3.79 (s, 3H, CH₃), 5.15 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H1), 6.16 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H2), 7.08-7.21 (m, 2H, Ar), 7.40 (d, 1H, Ar), 7.61 (m, 1H, Ar).



^{13}C -RMN: δ 149.1 (C=O), 137.7 (C1), 134.0, 129.4, 128.0, 126.3, 125.7, 125.0, 104.5 (C2), 61.0 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1720 (C=O), 1705, 1650, 1590, 1560, 1480.

Análisis: Calculado para C₁₀H₉O₂Cl: C, 61.22; H, 4.63; Cl, 17.84.
Encontrado: C, 61.40; H, 4.73; Cl, 17.88.

(Z)-1-Mentoxi-2-(p-anisil)eteno (12m)

Se emplearon: 402 mg. de **7s**.

Se obtuvieron: 245 mg de mezcla Z/E 19:1.

Tiempo de reacción: 45 min.

Aceite incoloro.

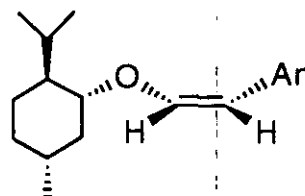
Rendimiento: 85%.

^1H -RMN: δ 0.78 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.91 (d, 3H, J = 6.9 Hz, CH₃), 0.87-0.92 (m, 2H), 0.94-1.16 (m, 3H), 1.24-1.57 (m, 3H), 1.60-1.69 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 1H), 2.20 (dt, 1H, J = 7.2 Hz, J = 3.0 Hz, CH(CH₃)₃), 3.78 (OCH₃), 5.11 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H₂); 6.16 (d, 1H, J = 6.9 Hz, H₁), 6.81 (d, 2H, Ar), 7.52 (d, 2H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 160.9, 157.3 (C2), 129.1, 113.6, 104.3 (C1), 83.4, 55.2 (OCH₃), 47.9, 41.9, 34.3, 31.6, 25.9, 23.4, 22.2, 16.4.

IR (CHCl₃): ν 2230, 1710, 1650, 1600, 1510, 1450.

Análisis: Calculado para C₁₉H₂₈O₂: C, 79.12; H, 9.78.
Encontrado: C, 79.45; H, 9.80.



(Z)-1-terc-Butoxi-2-(p-anisil)eteno (12n)

Se emplearon: 382 mg. de **7d**.

Se obtuvieron: 83 mg de isómero Z.

Tiempo de reacción: 1 h. 20 min.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 40%.

^1H -RMN: δ 1.37 (s, 9H, (CH₃)₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.20 (d, 1H, J = 7.2 Hz., 1H, H₂), 6.60 (d, 1H, J = 6.9, 1H, H₁), 6.83 (d, 2H, Ar), 7.57 (d, 2H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 157.2, 139.2 (C1), 129.4, 129.2, 113.5, 105.2 (C2), 55.1 (OCH₃), 41.7 (C(CH₃)₃), 28.0 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1650, 1610, 1580, 1510, 1470, 1430.

Análisis: Calculado para C₁₂H₁₈O₂: C, 75.69; H, 8.80.
Encontrado: C, 75.45; H, 8.90.



4.7.2.2. Síntesis de éteres vinílicos trisustituídos

(Z)-1-(p-Anisil)-2-metoxipropeno (12o)Se emplearon: 382 mg. de **36a**.

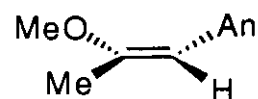
Se obtuvieron: 84 mg de mezcla Z/E 6:1.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 75%.**¹H-RMN:** δ 2.00 (s, 3H, CH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 5.25 (s, 1H, CH=C), 6.86 (d, 2H, Ar), 7.26 (d, 2H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 160.7, 140.8 (C₂), 131.0, 128.8, 113.4, 106.0 (C₃), 55.2 (OCH₃), 55.0 (OCH₃), 18.4 (CH₃).**IR** (CHCl₃): ν 1660, 1610, 1520, 1470, 1400.**Análisis:** Calculado para C₁₁H₁₄O₂: C, 74.13; H, 7.92.

Encontrado: C, 74.58; H, 7.80.

**(E)-1-(p-Anisil)-2-metoxipropeno (12o)**Se emplearon: 382 mg. de **36a**.

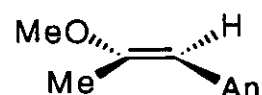
Se obtuvieron: 67 mg de mezcla Z/E 1:5.2.

Tiempo de reacción: 2 h 45 min.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 60%.**¹H-RMN:** δ 1.95 (s, 3H, (CH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.52 (s, 1H, CH=C), 6.83 (d, 2H, Ar), 7.09 (d, 2H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 155.4, 130.2 (C₂), 129.7, 113.6, 99.7 (C₃), 55.2 (OCH₃), 54.5 (OCH₃), 17.7 (CH₃).**IR** (CHCl₃): ν 1660, 1610, 1520, 1470, 1400.**Análisis:** Calculado para C₁₁H₁₄O₂: C, 74.13; H, 7.92.

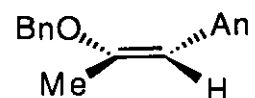
Encontrado: C, 74.64; H, 7.82.

**(Z)-1-(p-Anisil)-2-benciloxipropeno (12p)**Se emplearon: 430 mg de **36b**.

Se obtuvieron: 153 mg de mezcla Z/E 12:1.

Tiempo de reacción: 2 h.

Sólido blanco.

P.f.: 58-59°C.**Rendimiento:** 60%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 2.01 (s, 3H, CH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 4.83 (s, 2H, CH_2), 5.64 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.82 (d, 2H, Ar), 7.09 (d, 2H, Ar), 7.20-7.40 (m, 5H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.3, 154.7 (C2), 137.2, 130.1, 129.7, 128.5, 127.8, 127.6, 113.6, 100.1 (C3), 69.1 (CH_2), 55.2 (OCH_3), 17.9 (CH_3).

IR (KBr): ν 1650, 1610, 1510, 1470-1450, 1400, 1380, 1300.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 80.28; H, 7.13.
Encontrado: C, 80.56; H, 7.02.

(*E*)-1-(*p*-Anisil)-2-benciloxipropeno (12p)

Se emplearon: 430 mg de **36b**.

Se obtuvieron: 140 mg de mezcla *Z/E* 1:7.

Tiempo de reacción: 2 h.

Aceite incoloro.

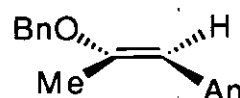
Rendimiento: 55%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 2.03 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 4.96 (s, 2H, CH_2), 5.31 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.78 (d, 2H, Ar), 7.21-7.30 (m, 2H, Ar), 7.33-7.36 (m, 3H, Ar), 7.57 (d, 2H, Ar).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 154.3, 144.7 (C2), 131.2, 128.4, 128.3, 128.2, 127.3, 127.2, 113.3, 102.6 (C3), 62.9 (CH_2), 55.2 (OCH_3), 22.1 (CH_3).

IR (CHCl_3): ν 1650, 1610, 1510, 1470-1450, 1400, 1380, 1300.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 80.28; H, 7.13.
Encontrado: C, 80.63; H, 6.94.



4.7.3. Síntesis de 1,1-Difenil-2-(*p*-anisil)eteno (51)

Se siguió el mismo método que para la síntesis de éteres vinílicos descrito anteriormente.

Se emplearon: 231 mg. de **37**.

Se obtuvieron: 76 mg.

Tiempo de reacción: 4 h.

Sólido blanco.

P.f.: 90°C.

Rendimiento: 50%.

$^1\text{H-RMN}$: δ 3.60 (s, 3H, OCH_3), 6.31 (dd, 4H, Ar), 6.57 (d, 2H, Ar), 6.90 (m, 2H, Ar), 6.95 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.38 (m, 4H, Ar), 7.64 (d, 2H, Ar).

IR (CHCl_3): ν 1690 ($\text{C}=\text{C}$), 1620, 1520, 1450, 1330.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}$: C, 88.11; H, 6.29.
Encontrado: C, 88.02; H, 6.15.



4.8. SINTESIS DE LAS β -LACTAMAS QUIRALES 11c-d POR DESARILACION CON CAN DE LOS COMPUESTOS 34

Las β -lactamas **34a** y **34b** obtenidas por los métodos descritos en la literatura,^{88,108} se sometieron a oxidación con CAN en las condiciones descritas en el Apartado 3.5.1.

(3*R*,4*S*)-3-Benciloxi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-azetidinona (**11c**)

Se emplearon: 382 mg de **34a**. Se obtuvieron: 221 mg

Tiempo de reacción: 2h. Aceite incoloro.

Rendimiento: 80%. $[\alpha]_D$: +53.5 (*c* 0.67).

(3*S*,4*R*)-3-Benciloxi-4-[(*R*)-3-(*tert*-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]-2-azetidinona (**11d**)

Se emplearon: 482 mg de **34b**. Se obtuvieron: 168 mg.

Tiempo de reacción: 1h. Aceite incoloro.

Rendimiento: 45%. $[\alpha]_D$: -51.51 ° (*c* 0.67).

4.9. REACCIONES DE *N*-NITROSACION DE *NH*- β -LACTAMAS 11

4.9.1. Síntesis de β -lactamas de partida

1-(*p*-Anisil)-3,3-difenil-4,4-di(metiltio)-2-azetidinona (55**).** Sobre una disolución de *N*-(*p*-anisil)dimetiltioiminocarbonato (3.2 g, 14.1 mmol) en benceno anhidro (50 ml) se añadió otra disolución de difenilcetena (2.4 g, 14.1 mmol) en benceno (30 ml), a 0°C y bajo atmósfera de argón. Finalizada la reacción (c.c.f), se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto por cristalización (mezcla EtOAc/hexano) obteniéndose 4.2 g de **55** (71%), como un sólido amarillo (**P.f.**: 103-105°C).

¹H RMN: δ 1.53 (s, 6H, CH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 6.90 (d, 2H, Ar), 7.28-7.32 (m, 6H, Ar), 7.81-7.84 (m, 4H, Ar), 7.95 (d, 2H, Ar).

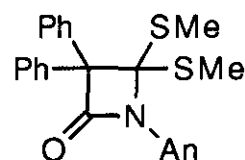
¹³C RMN: δ 165.8 (C=O), 157.4, 137.4, 129.0

128.3, 127.9, 127.5, 121.7, 114.2, 85.4 (C4), 76.8 (C3), 55.3 (CH₃O), 14.2 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1750 (C=O), 1600, 1580, 1520, 1430.

Análisis: Calculado para C₂₄H₂₃ONS₂: C, 71.11; H, 5.68; N, 3.45; S, 15.80.

Encontrado: C, 71.19; H, 5.77; N, 3.48; S, 15.70.



1-(*p*-Anisil)-3,3-difenil-2-azetidiona. Sobre una disolución de la β -lactama **55** (2.3 g, 5.4 mmol) en metanol/THF, 3:1 (140 ml), a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió $\text{NiCl}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ sólido (18.3 g, 77 mmol) y luego NaBH_4 (8.6 g, 231 mmol) en pequeñas porciones, y durante de 10 minutos. Después de 30 minutos adicionales se retiró el baño dejando que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se filtró a través de celita para eliminar el boruro de níquel y se eliminó el disolvente a vacío. Tras añadir agua (150 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto por cristalización (mezcla EtOAc/hexano) obteniéndose 1.4 g del compuesto (79%), como un sólido blanco (P.f.: $135\text{-}138\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H RMN}$: δ 3.70 (s, 3H, CH_3O), 4.16 (s, 2H, H4), 6.82 (d, 2H, Ar), 7.23-7.44 (m, 12H, Ar).

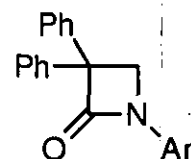
$^{13}\text{C RMN}$: δ 165.7 (C=O), 156.1, 139.9, 131.6

128.7, 128.5, 127.2, 126.9, 117.6, 114.2, 65.1 (C3), 55.3 (CH_3O), 53.6 (C4).

IR (CHCl_3): ν 1740 (C=O), 1520, 1490.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ON}$: C, 84.34; H, 6.07; N, 4.47.

Encontrado: C, 84.40; H, 6.19; N, 4.50.



3,3-Difenil-2-azetidiona (56). Se siguió el procedimiento general de desarilación con CAN descrito en el Apartado 3.5.1.. Se emplearon 500 mg del compuesto anterior y se obtuvieron 230 mg (68%) de **56** como un sólido anaranjado (P.f.: $132\text{-}134\text{ }^{\circ}\text{C}$, EtOH).

$^1\text{H RMN}$: δ 3.90 (s, 2H, H4), 6.39 (s(a), 1H, NH), 7.22-7.40 (m, 10H, Ar).

$^{13}\text{C RMN}$: δ 170.8 (C=O), 140.2, 136.6,

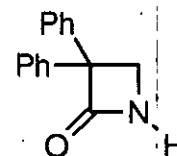
128.8128.6, 128.3, 127.4, 127.1, 126.6, 68.2

(C3), 51.3 (C4).

IR (CHCl_3): ν 3200 (NH), 1740 (C=O), 1500, 1450.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ON}$: C, 80.71; H, 5.83; N, 6.28.

Encontrado: C, 80.80; H, 5.88; N, 6.35.



4.9.2. Reacciones de *N*-nitrosación

***N*-Nitrosación de la β -lactama **54**: Síntesis de 1-metoxi-2-(*p*-anisil)eteno (**12a**).** Una suspensión de la β -lactama **54** (1 mmol, 283 mg) en 4 ml de ácido acético se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su completa disolución enfriándose posteriormente a $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Entonces, los gases obtenidos del tratamiento de 0.6g de nitrito sódico y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado, se hicieron borbotear a través

de la disolución anterior. La mezcla de reacción se agitó durante 0.5 horas antes de añadir agua (50 ml). El producto se extrajero con diclorometano (2 x 20 ml), la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y finalmente, se secó sobre MgSO₄. La evaporación del disolvente dió la mezcla cruda de éteres vinílicos **12a** (Z/E 2:1), que se purificó por cromatografía flash. Aceite incoloro. Rendimiento: 90%.

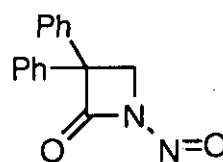
N-Nitrosación de la β -lactama **56: Síntesis de 3,3-difenil-1-nitroso-2-azetidiona (**57**).** Se trató la β -lactama **56** (1 mmol, 226 mg) como en el caso anterior, obteniéndose como único producto de reacción **57**, que se purificó por cromatografía en columna para dar un sólido blanco con un rendimiento del 60%.
P.f.: 86-88°C

¹H RMN: δ 4.26 (s, 2H, H4), 7.36-7.39 (m, 10H, Ar).

¹³C RMN: δ 176.7 (C=O), 138.1, 130.1, 128.8, 126.8, 63.6 (C3), 55.4 (C4).

IR (CHCl₃): ν 1780 (C=O), 1500, 1440 (N=O).

Análisis: Calculado para C₁₅H₁₃ON: C, 80.71; H, 5.83; N, 6.28.
Encontrado: C, 80.80; H, 5.88; N, 6.35.



5. SINTESIS DE CARBAPENAMS

5.1. SINTESIS DE β -LACTAMAS 4-(α,α -DIMETIL- β -OXOALQUIL) SUSTITUIDAS 14

Método general

Sobre una disolución de la imina **13** (2 mmol) en benceno anhidro (15 ml) a la temperatura indicada en cada caso y bajo atmósfera de argon se añadió trietilamina (6 mmol). A continuación se añadió gota a gota el cloruro de ácido (4 mmol) disuelto en benceno anhidro (7 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo hasta total desaparición de la imina (c.c.f.). A continuación, se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con NaHCO₃ (disolución saturada, 2x15 ml) y con NaCl (disolución saturada, 2x10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener la correspondiente β -lactama **14**, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, mezclas EtOAc/hexano para **14a-b,d-e, g-i**, y florisil, mezclas benceno/eter, para **14c,f**).

cis-1-(*p*-Anisil)-3-benciloxi-4-(1,1-dimetil-2-fenil-2-oxoetil)-2-azetidina (14a)

Se emplearon: 265 mg de **13a**.

Se obtuvieron: 344 mg.

Condiciones de reacción: t.a., 24h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 80%.

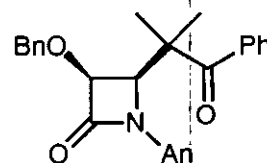
¹H-RMN: δ 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 4.63 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.83 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.85 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₄), 5.09 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₃), 6.89 (d, 2H, Ar), 7.34-7.37 (m, 12H, Ar).

¹³C-RMN: δ 209.6 (C=O), 166.1 (C=O), 156.9, 136.7, 130.4, 130.1, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 123.2, 121.2, 114.3, 81.1 (C₃), 73.8 (CH₂O), 64.6 (C₄), 55.4 (OCH₃), 49.8 (C-Me₂), 28.1 (CH₃), 20.8 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1750 (C=O), 1740 (C=O), 1670, 1380.

Análisis: Calculado para C₂₇H₂₇NO₄: C, 75.52; H, 6.29; N, 3.26.

Encontrado: C, 75.47; H, 6.26; N, 3.22.



cis-1-Bencil-3-benciloxi-4-(1,1-dimetil-2-fenil-2-oxoetil)-2-azetidina (14b)

Se emplearon: 254 mg de **13b**.

Se obtuvieron: 248 mg.

Condiciones de reacción: t.a., 24 h.

Aceite amarillo

Rendimiento: 60%.

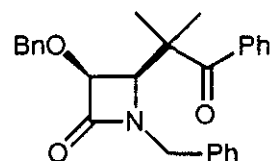
¹H-RMN: δ 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 3H, CH₃), 4.06 (d, 1H, J = 15 Hz, CH₂), 4.31 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₄), 4.60 (d, 1H, J = 11,4 Hz, CH₂), 4.70 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 4.83 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH₂), 4.85 (d, 1H, J = 15 Hz, CH₂), 7.27-7.36 (m, 15H, Ar).

¹³C-RMN: δ 208.9 (C=O), 169.0 (C=O), 138.5, 136.9, 135.2, 130.6, 128.8, 128.2, 127.8, 127.7, 127.5, 81.8 (C₃), 73.4 (CH₂O), 64.0 (C₄), (48.6 (C-Me₂), 45.6 (CH₂), pueden ser intercambiables), 26.2 (CH₃), 21.2 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1745 (C=O), 1670 (C=O), 1450.

Análisis: Calculado para C₂₇H₂₇NO₃: C, 78.45; H, 6.53; N, 3.39.

Encontrado: C, 78.40; H, 6.50; N, 3.36.

**cis-3-Benciloxi-4-(1,1-dimetil-2-fenil-2-oxoetil)-1-(metoxicarbonilmetil)-2-azetidina (14c)**

Se emplearon: 247 mg de **13c**.

Se obtuvieron: 340 mg.

Condiciones de reacción: t.a., 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 86%.

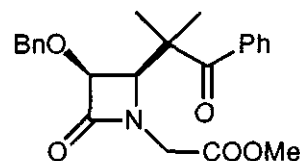
¹H RMN: δ 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.59 (s, 3H, CH₃), 3.70 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.43 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH₂), 4.49 (d, 1H, J = 5.8 Hz, H₄), 4.64 (d, 1H, J = 13.6 Hz, CH₂) 4.86 (d, 1H, J = 5.8 Hz, H₃), 4.90 (d, 1H, J = 11.5 Hz, CH₂), 7.31-7.48 (m, 8H, Ar), 7.58 (d, 2H, Ar).

¹³C RMN: δ 208.1 (C=O), 169.3 (C=O), 168.4 (C=O), 137.6, 136.9, 131.1, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 82.2 (C₃), 73.4 (CH₂O), 64.4 (C₄), 52.3 (CH₂CO), 48.9 (C-Me₂), 21.5 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1770 (C=O), 1755 (C=O), 1710 (C=O), 1440.

Análisis: Calculado para C₂₃H₂₅NO₅: C, 69.87; H, 6.32; N, 3.54.

Encontrado: C, 69.84; H, 6.29; N, 3.56.



***cis*-1-Bencil-3-benciloxi-4-(1,1-dimetil-2-oxopropil)-2-azetidina (14d)**

Se emplearon: 203 mg de **13e**.

Se obtuvieron: 88 mg.

Condiciones de reacción: t.a., 1 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 25%.

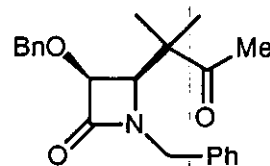
¹H-RMN: δ 1.10 (s, 3H, CH₃), 1.25 (s, 3H, CH₃), 1.94 (s, 3H, CH₃), 4.01 (d, 1H, J = 15 Hz, CH₂), 4.05 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₄), 4.55 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.65 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 4.74 (d, 1H, J = 15 Hz, CH₂), 4.80 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 7.28-7.31 (m, 10H, Ar).

¹³C-RMN: δ 213.0 (C=O), 168.7 (C=O), 136.9, 135.2, 128.8, 128.7, 128.5, 127.7, 127.6, 128.2, 81.1 (C₃), 73.4 (CH₂O), 63.2 (C₄), 48.4 (C-Me₂), 45.4 (CH₂), 25.8 (CH₃), 24.3 (CH₃), 20.3 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1740 (C=O), 1695 (C=O), 1490, 1400, 1350.

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₅NO₃: C, 75.21; H, 7.12; N, 3.99.

Encontrado: C, 75.16; H, 7.98; N, 3.96.



***cis*-3-Benciloxi-1-(metoxicarbonilmetil)-4-(1,1-dimetil-2-oxopropil)-2-azetidina (14e)**

Se emplearon: 185 mg de **13g**.

Se obtuvieron: 233 mg.

Condiciones de reacción: t.a., 24 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 70%.

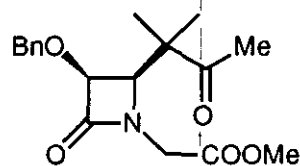
¹H-RMN: δ 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.28 (s, 3H, CH₃), 3.62 (d, 1H, J = 17.4 Hz, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₄), 4.34 (d, 1H, J = 17.4 Hz, CH₂), 4.60 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH₂), 4.79 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₃), 4.86 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH₂), 7.31 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 213.3 (C=O), 169.2 (C=O), 168.5 (C=O), 137.0, 128.4, 127.9, 127.7, 82.3 (C₃), 73.4 (CH₂O), 63.4 (C₄), 52.3 (CH₂CO), 49.0 (C-Me₂), 25.2 (CH₃), 22.0 (CH₃), 20.5 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1760 (C=O), 1740 (C=O), 1700 (C=O), 1435, 1410, 1355.

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₃NO₅: C, 64.86; H, 6.91; N, 4.20.

Encontrado: C, 64.81; H, 6.89; N, 4.18.



cis-3-Benciloxi-1-(metoxicarbonilmetil)-4-(1,1,4-trimetil-2-oxo-3-pentenil)-2-azetidina (14f)

Se emplearon: 225 mg de 13h.

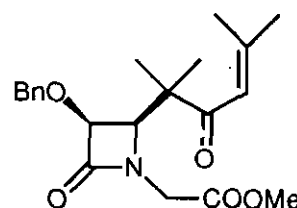
Se obtuvieron: 151 mg.

Condiciones de reacción: t.a., 5 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 67%.**¹H-RMN:** δ 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.86 (s, 3H, CH₃), 2.04 (s, 3H, CH₃), 3.60 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH₂), 4.37 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₄), 4.63 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.83 (d, 2H, J = 5.4 Hz, H₃), 4.87 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 6.22 (s, 1H, H-C=C), 7.27 (m, 5H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 204.4 (C=O), 169.3 (C=O), 168.5 (C=O), 157.1 (Me₂=C), 137.2, 128.3, 127.7, 127.5, 119.4 (C=CMe₂), 82.4 (C₃), 73.3 (CH₂O), 63.2 (C₄), 52.2 (OCH₃), 48.5 (C-Me₂), 42.6 (CH₂), 28.0 (CH₃), 21.3 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.7 (CH₃).**IR (CHCl₃):** ν 1770 (C=O), 1750 (C=O), 1680 (C=O), 1620, 1445.**Análisis:** Calculado para C₂₁H₂₇NO₅: C, 67.56; H, 7.24; N, 3.75.

Encontrado: C, 67.51; H, 7.20; N, 3.71.

**cis-1-Alil-3-benciloxi-4-(1,1,4-trimetil-2-oxo-3-pentenil)-2-azetidina (14g)**

Se emplearon: 193 mg de 13i.

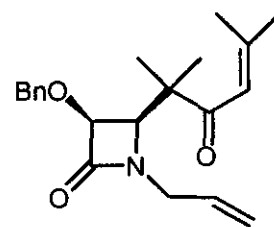
Se obtuvieron: 172 mg.

Condiciones de reacción: reflujo, 3 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 89%.**¹H-RMN:** δ 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.86 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 2.06 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 3.50 (dd, 1H, J₁ = 15.6 Hz, J₂ = 6.9 Hz, CH₂), 4.19 (dd, 1H, J₁ = 15.6 Hz, J₂ = 6.9 Hz, CH₂), 4.27 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₄), 4.60 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.71 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 4.82 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 5.16 (dd, 1H, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 10.2 Hz, H-C=C), 5.20 (d, 1H, J = 1.2 Hz, H-C=C), 5.66-5.82 (m, 1H, H-C=C) 6.23 (d, J = 0.9 Hz, 1H, H-C=CMe₂), 7.27-7.30 (m, 5H, Ar).**¹³C-RMN:** δ 204.3 (C=O), 168.6 (C=O), 156.6 (C=C), 137.4, 131.6, 128.3, 128.2, 127.6, 127.4, 119.8, 118.8, 82.1 (C₃), 73.3 (CH₂O), 63.4 (C₄), 48.2 (C-Me₂), 44.0 (CH₂), 28.0 (CH₃), 24.0 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.4 (CH₃).**IR (CHCl₃):** ν 1755 (C=O), 1745 (C=O), 1670, 1610.**Análisis:** Calculado para C₂₁H₂₇NO₃: C, 73.90; H, 7.92; N, 4.11.

Encontrado: C, 73.86; H, 7.89; N, 3.98.



cis-3-Benciloxi-4-(1,1,4-trimetil-2-oxo-3-pentenil)-1-propargil-2-azetidiona (14h)

Se emplearon: 191 mg de **13i**.

Se obtuvieron: 153 mg.

Condiciones de reacción: reflujo, 3.5 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 80%.

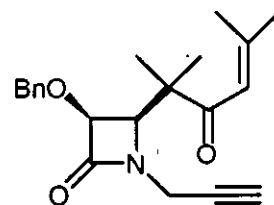
¹H-RMN: δ 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.87 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.25 (t, 1H, J = 2.4 Hz, HC), 3.82 (dd, 1H, J₁ = 17.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz, CH₂), 4.29 (dd, 1H, J₁ = 17.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz, CH₂), 4.34 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₄), 4.60 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.73 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H₃), 4.81 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 6.25 (t, 1H, J = 1.2 Hz, H-C=CMe₂), 7.29 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 204.2 (C=O), 180.0 (C=C), 168.2 (C=O), 156.7 (C=C), 137.2, 128.2, 127.6, 127.4, 121.7, 119.7, 82.3 (C₃), 75.4 (CC), 73.3 (CH₂O), 72.7 (CC), 63.8 (C₄), 48.0 (C-Me₂), 30.1 (CH₂), 27.0 (CH₃), 24.1 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.3 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1760 (C=O), 1740 (C=O), 1610, 1510, 1450.

Análisis: Calculado para C₂₁H₂₅NO₃: C, 74.34; H, 7.37; N, 4.13.

Encontrado: C, 74.29; H, 7.34; N, 4.15.

**5.2. SINTESIS DE DIMETILCARBAPENAMS 15 y 16***Método General*

Una disolución de HMSDLi en THF (10 ml) generada a partir de hexametildisilazano (0.5 ml, 2.6 mmol) y BuⁿLi (1.5 ml, 1.6 M en hexano), enfriada a -78 °C, se transfirió via cánula bajo argón a una disolución de la β-lactama **14** (1 mmol) en THF anhidro, a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó hasta que evolucionó al producto deseado hidrolizándose finalmente con 2 ml de una disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se dejó subir hasta la temperatura ambiente, se diluyó con cloroformo (10 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación de los productos resultantes se llevó a cabo por recristalización (mezcla EtOAc/hexano, para los compuestos **15**) o cromatografía en columna en gel de sílice (mezclas EtOAc/hexano, para los compuestos **16**).

(2S*, 3R*, 5R*, 6S*)-6-Benciloxi-3-carboximetil-2-hidroxi-1,1,2-trimetilcarbapenam (15a)

Se emplearon: 333 mg de **14e**.

Se obtuvieron: 267 mg.

Condiciones de reacción: -78°C, 5 min..

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 182-184°C.

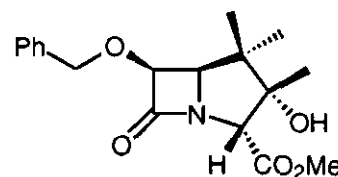
Rendimiento: 80%

¹H-RMN: δ 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 3.74 (2, 3H, OCH₃), 3.87 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₅), 4.27 (s, 1H, CH), 4.57 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.80 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.92 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₆), 7.33 (m, 5H, Ar)

¹³C-RMN: δ 180.0 (C=O), 177.4 (C=O), 170.1 (C=O), 136.7, 128.5, 128.1, 128.0, 90.1 (C-OH), 80.4 (C₃), 73.7 (CH₂O), 66.8 (C₄), 65.1 (CH), 52.5 (OCH₃), 48.9 (C-Me₂), 19.6 (CH₃), 18.7 (CH₃), 18.5 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1770 (C=O), 1760 (C=O).

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₃NO₅: C, 64.86; H, 6.91; N, 4.20.
Encontrado: C, 64.70; H, 6.80; N, 4.16.

**(2S*, 3R*, 5R*, 6S*)-6-Benciloxi-3-carboximetil-2-fenil-2-hidroxi-1,1-dimetilcarbapenam (15b)**

Se emplearon: 395 mg de **14c**.

Se obtuvieron: 277 mg.

Condiciones de reacción: -78°C, 5 min..

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 185-187°C.

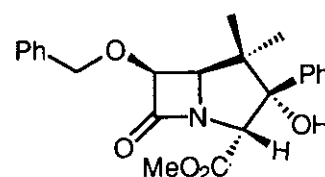
Rendimiento: 70%.

¹H-RMN: δ 0.76 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 3H, CH₃), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 4.13 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₅), 4.60 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 4.82 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 4.95 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₆), 5.14 (s, 1H, CH), 7.24-7.44 (m, 10H, Ar)

¹³C-RMN: δ 178.3 (C=O), 170.5 (C=O), 137.7, 128.5, 128.2, 128.0, 127.6, 93.0 (C-OH), 80.3 (C₃), 73.7 (CH₂O), 66.0 (C₄), 64.2 (CH), 52.8 (C-Me₂), 50.1 (OCH₃), 19.0 (CH₃), 18.3 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1770 (C=O), 1730 (C=O).

Análisis: Calculado para C₂₃H₂₅NO₅: C, 69.87; H, 6.33; N, 3.54.
Encontrado: C, 69.56; H, 6.28; N, 3.50.



(2R*, 3R*, 5R*, 6R*)-6-Benciloxi-2-hidroxi-1,1,2-trimetil-3-carboximetilcarbapenam (16a)

Se emplearon: 333 mg de **14e**.

Se obtuvieron: 263 mg.

Condiciones de reacción: -78°C → -10°C, 4 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 70%.

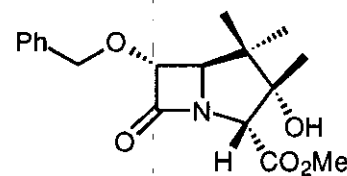
¹H-RMN: δ 1.11 (s, 3H, CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 3.17 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H5), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 1H, CH), 3.87 (d, 1H, J = 1.5 Hz, H6), 4.75 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 5.07 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 7.24-7.34 (m, 5H, Ar)

¹³C-RMN δ 172.2 (C=O), 170.5 (C=O), 137.6, 128.4, 127.8, 127.7, 91.5 (C-OH), 79.1 (C3), 73.8 (CH₂O), 66.0 (C4), 64.8 (OCH₃), 52.9 (CH), 44.0 (C-Me₂), 23.7 (CH₃), 16.7 (CH₃), 15.9 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1740 (C=O), 1450, 1440.

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₃NO₅: C, 64.86; H, 6.90; N, 4.20.

Encontrado: C, 64.81; H, 6.87; N, 4.16.

**(2S*, 3R*, 5R*, 6R*)-6-Benciloxi-3-carboximetil-2-fenil-2-hidroxi-1,1-dimetilcarbapenam (16b)**

Se emplearon: 395 mg de **14c**.

Se obtuvieron: 257 mg.

Condiciones de reacción: -78°C → -10°C, 4 h.

Sólido amarillo.

P.f.: 128-130°C.

Rendimiento: 65%.

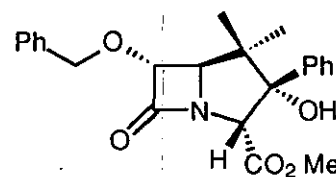
¹H-NMR: δ 0.97 (s, 3H, CH₃), 1.06 (s, 3H, CH₃), 3.34 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H5), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 4.02 (d, 1H, J = 1.8 Hz, H6), 4.72 (s, 1H, CH), 4.80 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 5.12 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 7.50-7.36 (m, 8H, Ar), 7.49 (d, 2H, Ar).

¹³C-NMR: δ 172.2 (C=O), 170.1 (C=O), 137.5, 133.3, 128.3, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 126.9, 94.6 (C-OH), 78.7 (C3), 73.7 (CH₂O), 65.3 (C4), 65.2 (CH), 52.6 (OCH₃), 45.9 (C-Me₂), 24.0 (CH₃), 16.7 (CH₃).

IR (CHCl₃) ν 1760 (C=O), 1750 (C=O), 1480, 1460.

Análisis: Calculado para C₂₃H₂₅NO₅: C, 69.87; H, 6.33; N, 3.54.

Encontrado: C, 69.84; H, 6.29; N, 3.49.



6. SINTESIS DE *NH*- β -LACTAMAS A PARTIR DE COMPLEJOS DE *N*-PROPARGIL HEXACARBONIL DICOBALTO, VIA UNA REACCION DE NICHOLAS

6.1. SINTESIS DE *N*-PROPARGIL- β -LACTAMAS 18

Método A

Por este procedimiento se prepararon los compuestos **18a-c**. Se siguió el método descrito para preparar las β -lactamas **14** en el Apartado 5.1.

Método B

Por este procedimiento se preparó el compuesto **18d**. Se siguió el método C descrito en el Apartado 3.3. El producto se recristalizó de etanol.

cis-3-Benciloxi-4-fenil-1-propargilazetidín-2-ona (**18a**)

Método A.

Se emplearon: 143 mg de **17a**.

Se obtuvieron: 122 mg.

Condiciones de reacción: reflujo, 20 min.

Sólido blanco cristalino.

P.f.: 84-86°C.

Rendimiento: 85%.

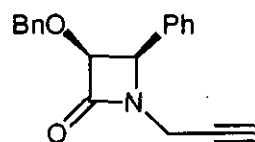
¹H-RMN: δ 2.19 (t, 1H, J = 2.49 Hz, H-CC), 3.61 (dd, 1H, J = 17.7 Hz, J = 2.5 Hz, CH₂), 4.19 (d, 1H, J = 11.2 Hz, CH₂), 4.30 (d, 1H, J = 11.2 Hz, CH₂), 4.40 (dd, 1H, J = 17.7 Hz, J = 2.5 Hz, CH₂), 4.90 (m, 2H, H₃,H₄), 6.94 (dd, 2H, Ar), 7.21-7.26 (m, 3H, Ar), 7.36-7.45 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 166.3 (C=O), 136.2, 133.4, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 83.9 (C₃), 76.0 (CC), 72.8 (CH₂O), 72.3 (CC), 61.5 (C₄), 29.4 (CH₂).

IR (CHCl₃): ν 1765 (C=O), 1400, 1560, 1340.

Análisis: Calculado para C₁₉H₁₇NO₂: C, 78.32; H, 5.84; N, 4.81.

Encontrado: C, 78.15; H, 5.68; N, 4.76.



cis-3-Benciloxi-4-(1-metilestiril)-1-propargilazetidina-2-ona (18b)

Método A.

Se emplearon: 183 mg de **17b**.

Se obtuvieron: 248 mg.

Condiciones de reacción: reflujo, 4 h.

Aceite incoloro.

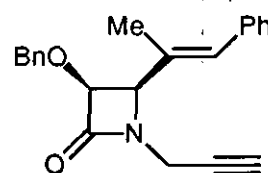
Rendimiento: 75%.

¹H-RMN: δ 1.86 (d, 3H, J = 1.2 Hz, CH₃), 2.14 (t, 1H, J = 2.4 Hz, H-CC), 3.67 (dd, 1H, J₁ = 17.7 Hz, J₂ = 2.4 Hz, CH₂), 4.22 (dd, 1H, J₁ = 17.7 Hz, J₂ = 2.4 Hz, CH₂), 4.33 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₄), 4.54 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.62 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.75 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 6.45 (s, 1H, H-C=C), 7.15-7.26 (m, 10H, Ar).

¹³C-RMN: δ 167.1 (C=O), 137.2, 137.1, 132.9, 130.9, 129.4, 128.8, 128.7, 128.5, 128.2, 127.3, 84.1 (C₃), 76.5 (CC), 73.2 (CC), 72.3 (CC), 73.1 (CH₂O), 65.6 (C₄), 30.4 (CH₂), 15.6 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1765 (C=O), 1610, 1540.

Análisis: Calculado para C₂₂H₂₁NO₂: C, 79.76; H, 6.34; N, 4.23.
Encontrado: C, 79.71; H, 6.36; N, 4.19.

**cis-3-Benciloxi-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-propargil-2-azetidina (18c)**

Método A.

Se emplearon: 167 mg de **17c**.

Se obtuvieron: 180 mg.

Condiciones de reacción: reflujo, 16 h.

Aceite amarillo.

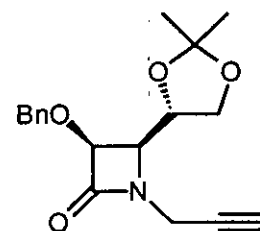
Rendimiento: 57%.

¹H-RMN: δ 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 2.21 (t, 1H, J = 2.4 Hz, H-C C), 3.69 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 5.1 Hz, OCH₂-CH-O), 3.80 (dd, 1H, J = 9.0 Hz, J = 5.1 Hz, OCH₂-CH-O), 3.91 (dd, 1H, J = 17.5 Hz, J = 2.4 Hz, NCH₂), 4.12 (dd, 1H, J = 8.85 Hz, J = 5.1 Hz, OCH-CH₂O), 4.30 (m, 1H, H₄), 4.40 (dd, 1H, J = 11.5 Hz, J = 2.4 Hz, CH₂), 4.62 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 4.63 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 4.90 (d, 1H, J = 12 Hz, CH₂), 7.31-7.33 (m, 5H, Ar).

¹³C-RMN: δ 166.8 (C=O), 136.7, 128.5, 128.1, 127.8, 121.7, 109.7 (C-Me₂), 80.6 (C₃), 76.6 (C C), 76.8 (CH-O), (75.4 (C₄), 72.9 (CC), pueden ser intercambiables), 66.7 (OCH₂), 59.2 (OCH₂), 30.5 (CH₂), 26.9 (CH₃), 25.2 (CH₃).

IR (CHCl₃): ν 1765 (C=O).

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₁NO₄: C, 68.57; H, 6.66; N, 4.44.
Encontrado: C, 68.53; H, 6.62; N, 4.40.



cis-4-Fenil-3-[(S)-4-fenil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-1-propargil-2-azetidiona (18d)

Método B.

Se emplearon: 55 mg de **13a**.

Se obtuvieron: 169 mg.

Sólido blanco.

P.f.: 228-230°C.

Rendimiento: 53%.

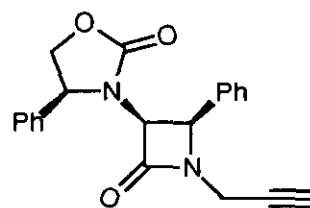
¹H-RMN: δ 2.18 (t, 1H, J = 2.15 Hz, H-C C), 3.72 (dd, 1H, J = 17.7 Hz, J = 2.49 Hz, CH₂), 3.94 (t, 1H, J = 8 Hz, CH₂), 4.19 (t, 1H, J = 8 Hz, CH₂), 4.30 (t, 1H, J = 8 Hz, CH), 4.52 (dd, 1H, J = 17.7 Hz, J = 2.49 Hz, CH₂), 4.53 (d, 1H, J = 5.02 Hz, H₄), 4.93 (d, 1H, J = 5.02 Hz, H₃), 7.17-1.45 (m, 10H, Ar).

¹³C-RMN: δ 163.6 (C=O), 156.9 (C=O), 136.4, 133.1, 129.6, 129.5, 128.9, 127.7, 127.5, 76.1 (C₃), 73.4 (CC), 70.3 (CC), 63.8 (C₄), 61.0 (C-Ph), 59.7 (CH₂), 30.7 (CH₂).

IR (CHCl₃): ν 1750 (C=O), 1780 (C=O).

Análisis: Calculado para C₂₀H₁₇NO₃: C, 75.24; H, 5.32; N, 4.38.

Encontrado: C, 75.20; H, 5.29; N, 4.34.

**6.2. SINTESIS DE NH-β-LACTAMAS 20***Método General*

Sobre una disolución de la *N*-propargil-β-lactama **18,14j** (1 mmol) en benceno (20 ml), se adicionó el dicobalto octacarbonilo (1.15 mmol). Transcurridas dos horas desde la adición, se comprobó la completa desaparición del producto de partida y la formación del complejo de ambos reactivos por c.c.f.. Se añadieron entonces tres equivalentes de DMSO y otros tres equivalentes de agua, y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Una vez completada la reacción (c.c.f.) se eliminó el disolvente a presión reducida y se cromatografió el producto resultante en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano 1:1).

***cis*-3-Benciloxi-4-fenilazetidín-2-ona (20a)**

Se emplearon: 143 mg de 18a.

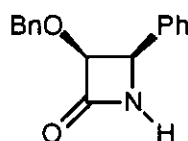
Se obtuvieron: 210.mg.

Tiempo de reacción: 1.5 h.

Sólido blanco.

P.f.: 204-206°C.**Rendimiento:** 83%.**¹H-RMN** (DMSO-d₆) δ 4.07 (d, 1H, J = 10.9 Hz, CH₂), 4.25 (d, 1H, J = 10.9 Hz, CH₂), 4.86 (d, 1H, J = 3.8 Hz, H₄), 4.93 (d, 1H, J = 3.8 Hz, H₃), 6.83-7.37 (m, 10H, Ar), 8.67 (s, 1H, NH).**¹³C-RMN** (DMSO-d₆) δ 167.2 (C=O), 137.2, 136.8, 128.0, 127.7, 127.6, 84.6 (C₃), 79.1 (C₄), 56.6 (CH₂).**IR** (CHCl₃) ν 1750 (C=O).**Análisis:** Calculado para C₁₆H₁₅NO₂: C, 75.89; H, 5.93; N, 5.53.

Encontrado: C, 75.83; H, 5.90; N, 5.55.

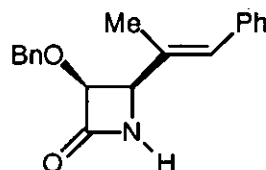
***cis*-3-Benciloxi-4-(α-metilestiril)-2-azetidínona (20b)**

Se emplearon: 311 mg de 18b.

Se obtuvieron: 59 mg.

Tiempo de reacción: 16 h.

Aceite incoloro.

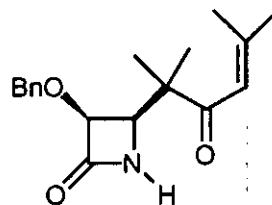
Rendimiento: 20%**¹H-RMN:** δ 1.88 (s, 3H, CH₃), 4.31 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₄), 4.60 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.71 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.81 (d, 1H, J = 4.5 Hz, H₃), 6.46 (s, 1H, NH), 7.17-7.30 (m, 10H, Ar).***cis*-3-Benciloxi-4-(1,1,4-trimetil-2-oxo-3-pentenil)-2-azetidínona (20c)**

Se emplearon: 339 mg de 14i.

Se obtuvieron: 220 mg.

Tiempo de reacción: 1 h.

Aceite amarillo.

Rendimiento: 65%.**¹H-RMN:** δ 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃), 4.06 (d, 1H, J=5.1 Hz, H₄), 4.65 (d, 1H, J = 11.8 Hz, CH₂), 4.77 (d, 1H, J = 5.1 Hz, H₃), 4.89 (d, 1H, J = 11.8 Hz, CH₂), 6.06 (s(a), 1H, NH), 6.26 (s, 1H, H-C=C), 7.27-7.33 (m, 5H, Ar).

^{13}C -RMN: δ 205.0 (C=O), 169.0 (C=O), 157.4, 137.3 (C=C), 128.3, 127.7, 127.5, 119.4, 82.8 (C3), 73.2 (OCH₂), 59.1 (C4), 48.5 (C-Me₂), 28.1 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.0 (CH₃), 20.0 (CH₃).

IR (CHCl₃) ν 3410 (NH), 1760 (C=O), 1670, 1610.

Análisis: Calculado para C₁₈H₂₃NO₃: C, 71.76; H, 7.64; N, 4.65.

Encontrado: C, 71.50; H, 7.48; N, 4.62.

***cis*-3-Benciloxi-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-2-azetidinona (20d)**

Se emplearon: 315 mg de **18c**.

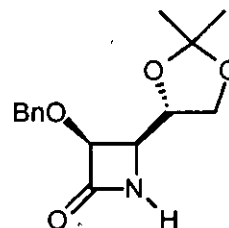
Se obtuvieron: 158 mg.

Tiempo de reacción: 16 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 57%.

^1H -RMN: δ 1.28 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 3.54-3.66 (m, 2H, H4 y CH₂), 4.20-4.26 (m, 1H, CH), 4.58 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 4.62 (d, 1H, J = 5.2 Hz, H3), 4.86 (d, 1H, J = 11.7 Hz, CH₂), 6.19 (s(a), 1H, NH), 7.20-7.30 (m, 5H, Ar).



***cis*-4-Fenil-3-[(*S*)-4-fenil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-2-azetidinona (20d)**

Se emplearon: 319 mg de **18d**.

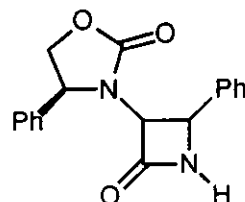
Se obtuvieron: 150 mg.

Tiempo de reacción: 4 h.

Aceite incoloro.

Rendimiento: 53%.

^1H -RMN: δ 3.97 (dd, 1H, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 8.8 Hz, CH₂), 4.31 (t, 1H, J = 8.8 Hz, CH), 4.61 (dd, 1H, J₁ = 7.3 Hz, J₂ = 8.8 Hz, CH₂), 4.74 (dd, 1H, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 5.0 Hz, H3), 4.91 (d, 1H, J = 5.0 Hz, H4), 6.29 (s(a), 1H, NH), 7.04-7.08 (m, 2H, Ar), 7.19-7.38 (m, 8H, Ar).



RESUMEN Y CONCLUSIONES

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Las diiminas de glicoxal, fácilmente accesibles, son sustratos adecuados y versátiles en la preparación de intermedios β -lactámicos. Se ha desarrollado una sencilla ruta a 4-formil o 4-imino, y sobretodo a C4,C4'-*bis*- β -lactamas, de forma altamente estereoselectiva. Se ha desarrollado la versión quirál de la síntesis de *bis*- β -lactamas, empleando tres aproximaciones diferentes. La primera, a partir de cetenas quirales permite acceder a los sistemas *bis*- β -lactámicos con total diastereoselectividad. La segunda, que utiliza iminas derivadas de aminas quirales, permite obtener de forma barata y en cantidades de multigramo, ambos diastereómeros, enantiómeros en los anillos de β -lactama que se separan fácilmente. Finalmente una tercera ruta permite, partiendo de 4-formil- β -lactamas homoquirales, construir el segundo anillo β -lactámico con total enantioselectividad, diferenciando a voluntad las cuatro posiciones posibles del sistema de *bis*- β -lactama.
2. Las transformaciones llevadas a cabo sobre los sistemas de C4,C4'-*bis*- β -lactama demuestran en primer lugar que estos sistemas pueden sufrir las manipulaciones habituales en sistemas β -lactámicos monocíclicos. Además, la diferenciación en los dos anillos del sistema permite hacer transformaciones selectivas. No obstante, la aplicación fundamental de estos sistemas es su transformación de manera totalmente estereocontrolada en sistemas de *bis*- γ -lactama. Estos biciclos fusionados son análogos nitrogenados de algunos compuestos con actividad biológica y son aza análogos de ácidos glicáricos. La posibilidad de obtenerlos enantioméricamente puros abre las puertas a la síntesis de aminoazúcares con distinta configuración.
3. La validez de las azinas como sustratos en la reacción de Stäudinger queda demostrada con la síntesis de *N*-imino- β -lactamas, obtenidas por reacción de azinas aromáticas y alifáticas con diferentes precursores ceténicos. Se ha utilizado el sistema cloruro de ácido / trietilamina, los complejos

cromocarbenuidos y la difenilcetena libre. Se han obtenido eficientemente *N*-imino- β -lactamas en forma racémica y homoquiral, estas últimas partiendo de azinas quirales. La única limitación del proceso es la necesidad de emplear precursores de cetenas activadas. En algunos casos se han obtenido *N*1,*N*1'-*bis*- β -lactamas como consecuencia de una doble cicloadición.

4. El resultado estereoquímico de la reacción de Staüdinge con azinas, varía drásticamente con las condiciones experimentales, especialmente con la velocidad de adición del cloruro de ácido. En general la reacción es *cis*-estereoselectiva pero las proporciones de los isómeros cambian con la temperatura y muy especialmente con la velocidad de adición, fenómeno que no hemos explicado aún satisfactoriamente. Se han obtenido en condiciones seleccionadas varios intermedios de reacción que demuestran que la reacción de cetenas y azinas presenta un curso de reacción relacionado con la reacción de Staüdinge clásica y con la reacción criss-cross, debido a la influencia del segundo nitrógeno azínico en la naturaleza y estabilidad de los intermedios de reacción.
5. La reacción de azinas alifáticas y aromáticas con difenilcetena ha mostrado un modo peculiar de comportamiento de estos sistemas, diferente del descrito en la literatura. Esto ha permitido obtener aductos Diels-Alder con azinas aromáticas, proceso no observado anteriormente con azinas acíclicas, y productos de cadena abierta con azinas alifáticas, que derivan del ataque intramolecular del oxígeno de la cetena sobre un hidrógeno del resto alquilo en el intermedio zwitteriónico de la reacción. Este último proceso constituye un nuevo modo de evolución de un intermedio de la reacción de Staüdinge.
6. Se ha realizado un estudio de la reactividad de las *N*-imino- β -lactamas, lo que ha permitido preparar *N*-amino- β -lactamas, β -hidrazonoésteres y *NH*- β -lactamas. De este estudio se deduce una influencia decisiva del nitrógeno imínico sobre la reactividad propia del anillo β -lactámico.

7. La principal aplicación de la síntesis de *N*-imino- β -lactamas es la fragmentación del anillo, que se produce cuando el producto de la ozonización se trata con borohidruro sódico. Este proceso constituye una nueva síntesis de éteres y esterres vinílicos, via un proceso no descrito previamente en condiciones químicas normales. La síntesis de vinil éteres descrita compite favorablemente en términos de versatilidad, selectividad y rendimientos con las síntesis previamente descritas. Hemos propuesto un curso de reacción para la fragmentación del anillo β -lactámico que aun debe ser estudiado en profundidad.
8. Se han preparado los derivados 1-dimetilados de carbapenam, a partir de β -lactamas monocíclicas adecuadamente funcionalizadas para dar un cierre de anillo por un proceso aldólico. Estas, se obtienen con total estereoselectividad y excelentes rendimientos por reacción de Staüdinger entre iminas derivadas de β -cetoaldehidos y cloruros de ácido.
9. La estereoquímica de los carbapenam obtenidos, en los centros quirales del anillo de β -lactama se puede obtener tanto *cis* como *trans* sin más que variar las condiciones de reacción. El proceso de ciclación aldólico es totalmente estereoselectivo. Estudios preliminares sobre las β -lactamas monocíclicas precursoras de los carbapenam presentan resultados prometedores de cara a obtener carbapenam más funcionalizados y realizar otros procesos de ciclación.
10. Se ha desarrollado un nuevo método de obtención de *NH*- β -lactamas por reacción de *N*-propargil- β -lactamas con cobalto octacarbonilo en una variante de la reacción de Nicholas sin catálisis ácida, desconocida hasta ahora. Esta reacción tiene el doble atractivo de transcurrir en condiciones más suaves que los escasos métodos conocidos hasta ahora para obtener *NH*- β -lactamas, y de preservar la integridad estereoquímica del producto de partida.



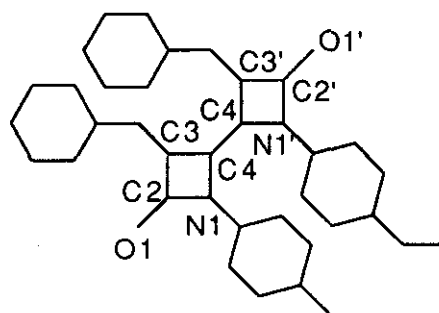
Datos Cristalográficos



Datos cristalográficos para los compuestos **4e**, **4q α** y **5a**:

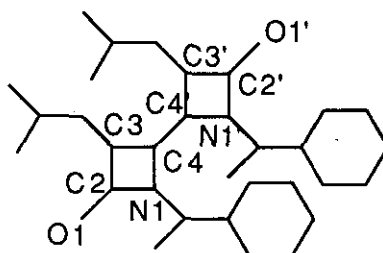
Fórmula	C ₃₂ N ₂ O ₆ H ₂₈	C ₂₆ N ₂ O ₆ H ₃₀	C ₃₂ N ₂ O ₆ H ₂₈
Mr	536.6	466.5	536.6
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclínic
Space group	P2 ₁ /c	P2 ₁	P2 ₁ /n
a, Å	12.318 (2)	10.488 (5)	11.662 (5)
b, Å	8.675 (2)	11.306 (4)	8.421 (4)
c, Å	25.97 (3)	10.951 (3)	27.475 (9)
β , Å	97.64 (5)	111.48 (3)	102.00 (4)
V, Å ³	2750 (3)	1208.3 (8)	2639 (2)
Z	4	2	4
F(000)	1128	496	1128
ρ (calcd.), g cm ⁻³	1.296	1.28	1.35
temp, °C	22	21	22
μ , cm ⁻¹	0.84	0.88	0.88
cryst dimens, mm	0.3x0.4x0.1	0.2x0.2x0.3	0.08x0.12x0.03
diffractometer	Enraf-Nonius CAD4		
radiation	graphite-monochromated Mo K α (λ = 0.71069 Å)		
scan technique	$\Omega/2\theta$	$\Omega/2\theta$	$\Omega/2\theta$
data collected	(-17,0,0)-(17,22,36)	(-13,0,0)-(13,14,14)	(-13,0,0)-(13,10,32)
rln collected	8915	6793	5199
unique data	7980	3305	4691
unique data (I) $\geq 2\sigma$	2934	1184	2163
RF, %	4.9	4.9	6.5
R _w F, %	4.8	4.8	7.5
avg shift / error	0.2	0.21	0,09

Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) con desviaciones estimadas (entre paréntesis) del compuesto **4e**.



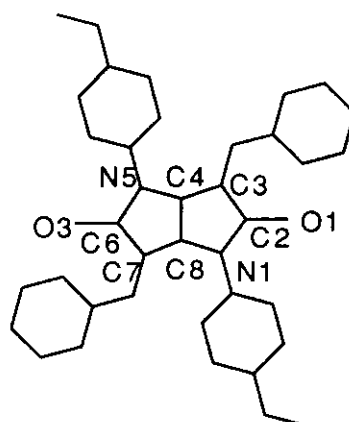
N1-C2	1.36 (5)	N1'-C2'	1.37 (5)
N1-C4	1.49 (5)	N1'-C4'	1.49 (8)
C2-C3	1.54 (5)	C2'-C3'	1.52 (5)
C2-O1	1.21 (5)	C2'-O1'	1.21 (5)
C3-C4	1.55 (5)	C3'-C4'	1.57 (5)
C3-O2	1.42 (4)	C3'-O2'	1.41 (4)
C3-H3	1.02 (4)	C3'-H3'	1.13 (4)
C4-H4	0.99 (4)	C4'-H4'	1.01 (4)
O2-C5	1.39 (4)	O2'-C5'	1.39 (4)
C4-C4'	1.52 (5)		
C2-N1-C4	94.9 (4)	C2'-N1'-C4'	94.9 (4)
N1-C2-O1	131.5 (5)	N1'-C2'-O1'	131.6 (5)
N1-C2-C3	91.9 (4)	N1'-C2'-C3'	92.6 (4)
C3-C2-O1	136.6 (4)	C3'-C2'-O1'	135.7 (5)
H3-C3-C2	111.0 (2)	H3'-C3'-C2'	116.0 (2)
C2-C3-O2	117.6 (3)	C2'-C3'-O2'	117.5 (3)
C2-C3-C4	85.8 (3)	C2'-C3'-C4'	85.6 (3)
H3-C3-O2	110.0 (2)	H3'-C3'-O2'	115.0 (2)
H3-C3-C4	116.0 (2)	H3'-C3'-C4'	105.0 (2)
C4-C3-O2	114.9 (4)	C4'-C3'-O2'	112.7 (4)
N1-C4-C3	86.9 (3)	N1'-C4'-C3'	87.0 (3)
C3-C4-C4'	112.9 (3)	C3'-C4'-C4	115.3 (3)
N1-C4-C4'	115.0 (4)	N1'-C4'-C4	115.9 (3)
H4-C4-C3	116.0 (2)	H4'-C4'-C3'	111.0 (2)
H4-C4-N1	113.0 (2)	H4'-C4'-N1'	115.0 (2)
H4-C4-C4'	112.0 (2)	H4'-C4'-C4	110.0 (2)

Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) con desviaciones estimadas (entre paréntesis) del compuesto **4q α** .



N1-C2	1.35 (1)	N1'-C2'	1.35 (1)
N1-C4	1.50 (1)	N1'-C4'	1.50 (1)
C2-C3	1.51 (1)	C2'-C3'	1.50 (2)
C2-O2	1.21 (1)	C2'-O2'	1.22 (1)
C3-C4	1.54 (1)	C3'-C4'	1.55 (1)
C3-O1	1.43 (1)	C3'-O1'	1.44 (1)
C4-C4'	1.53 (1)	C5'-O1'	1.34 (1)
C5-O1	1.36 (1)	C5'-O3'	1.21 (2)
C5-O3	1.20 (2)	C7'-C9'	1.53 (2)
C4-N1-C7	129.3(5)	C4'-N1'-C7'	130.4(7)
C2-N1-C7	135.4(5)	C2'-N1'-C7'	131.5(9)
C2-N1-C4	94.1 (5)	C2'-N1'-C4'	94.4 (7)
N1-C2-O2	134.5 (8)	N1'-C2'-O2'	131.8 (9)
N1-C2-C3	92.7 (7)	N1'-C2'-C3'	93.3 (8)
C3-C2-O2	132.7 (9)	C3'-C2'-O2'	134.9 (9)
C2-C3-O1	113.4 (8)	C2'-C3'-O1'	113.6 (9)
C2-C3-C4	87.2 (7)	C2'-C3'-C4'	86.4 (8)
C4-C3-O1	111.8 (8)	C4'-C3'-O1'	112.6 (8)
N1-C4-C3	85.9 (5)	N1'-C4'-C3'	85.9 (7)
C3-C4-C4'	116.3 (8)	C4-C4'-C3'	114.5 (9)
N1-C4-C4'	115.7 (7)	C4-C4'-N1'	117.4 (8)

Distancias de enlace (Å) y ángulos (°) con desviaciones estimadas (entre paréntesis) del compuesto **5a**.



N1-C2	1.35 (9)	N5-C6	1.36 (9)
N5-C4	1.49 (9)	C2-O1	1.21 (9)
C6-O3	1.21 (9)	C2-C3	1.52 (9)
N1-C8	1.46 (9)	C6-C7	1.53 (9)
C3-O2	1.42 (8)	C7-O4	1.42 (9)
C3-C4	1.52 (9)	C7-C8	1.54 (9)
H4-C4	1.18 (9)	H8-C8	1.13 (9)
C4-C8	1.55 (9)		
C2-N1-C8	115.5 (6)	C4-N5-C6	113.9 (6)
C3-O2-C9	118.5 (6)	C7-O4-C9'	120.3 (6)
N1-C2-O1	127.3 (7)	N5-C6-O3	127.5 (7)
N1-C2-C3	108.5 (6)	N5-C6-C7	108.8 (6)
O1-C2-C3	124.4 (7)	O3-C6-C7	123.7 (6)
O2-C3-C2	108.5 (6)	O4-C7-C6	104.6 (6)
C2-C3-C4	105.0 (6)	C6-C7-C8	105.8 (6)
O2-C3-C4	108.6 (6)	O4-C7-C8	111.7 (6)
C3-C4-C8	106.7 (6)	C4-C8-C7	105.6 (6)
C3-C4-N5	113.3 (6)	N1-C8-C7	113.9 (6)
N5-C4-C8	104.1 (5)	N1-C8-C4	103.0 (6)
H4-C4-C3	114.0 (4)	H8-C8-C7	109.0 (4)
H4-C4-C8	109.0 (4)	H8-C8-C4	110.0 (4)
H4-C4-N5	110.0 (4)	H8-C8-N1	115.0 (4)