VNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Aplicaciones del Monocloruro de Titanoceno a la Síntesis de
Beta-Lactamas Policíclicas

Laura Marcos Monleón 2010

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica

***APLICACIONES DEL MONOCLORURO
DE TITANOCENO A LA SÍNTESIS DE
BETA-LACTAMAS POLICÍCLICAS***

MEMORIA

Laura Marcos Monleón

2010

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica

***APLICACIONES DEL MONOCLORURO
DE TITANOCENO A LA SÍNTESIS DE
BETA-LACTAMAS POLICÍCLICAS***

Memoria presentada por Laura Marcos Monleón para optar al Título de Doctor.

En Salamanca, 23 de Febrero de 2010

Laura Marcos Monleón

UNIVERSIDAD DE
SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS.

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

D. Manuel Grande Benito, Catedrático de Química Orgánica, y D^a. Josefa Anaya Mateos, Profesora Titular de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que la Licenciada en Química Laura Marcos Monleón ha realizado, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, el trabajo titulado "Aplicaciones del Monocloruro de Titanoceno a la Síntesis de Beta-Lactamas Policíclicas", que presenta para optar al Título de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado, en Salamanca, a 23 de Febrero de 2010.

Fdo. Dr. D. Manuel Grande Benito

Fdo. Dra. D^a. Josefa Anaya Mateos

ACTA DE TESIS

El Tribunal, nombrado por el Excmo. y Magfco. Sr. Rector de la Universidad de Salamanca para calificar la Tesis Doctoral titulada:

“Aplicaciones del Monocloruro de Titanoceno a la Síntesis de
Beta-Lactamas Policíclicas”

dirigida por los Doctores Don Manuel Grande Benito y Doña Josefa Anaya Mateos,

y constituido en el día de la fecha por los miembros que suscriben la presente Acta, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:

En Salamanca, a ____ de _____ de 2010

El Presidente,

El Secretario,

Fdo.: _____

Fdo.: _____

El Vocal 1º,

El Vocal 2º,

El Vocal, 3º

Fdo.: _____

Fdo.: _____

Fdo.: _____

*Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección de los doctores **Don Manuel Grande Benito** y **Doña. Josefa Anaya Mateos** y quisiera hacer constar en este punto el profundo respeto que les profeso a ambos, así como mi más sincero agradecimiento no sólo por las enseñanzas y consejos que me dieron en todo este tiempo sino también por el afecto y la amistad que me mostraron desde el principio. Gracias a ambos termino mi trabajo habiendo adquirido una amplia formación, no sólo química y experimental sino también humana.*

Agradecimientos:

La realización de este trabajo ha sido larga y ardua y no habría sido capaz de llevarla a cabo con éxito sin la ayuda de un montón de personas que han estado siempre a mi lado. Es por ello que no quiero olvidarme en estos momentos de ninguna de todas esas personas que han contribuido de muy diversas maneras a que este trabajo haya salido adelante. Así, quiero agradecer:

A mis padres, por estar siempre a mi lado apoyándome en todo y dándome su cariño.

A Javier, porque sus ánimos no me han faltado nunca en los malos momentos, ha sabido escucharme siempre pacientemente y ha entendido que muchas veces nos viéramos menos de lo deseado.

A Araceli, por los buenos consejos que siempre me dio, así como por su apoyo y amistad, que nunca me faltaron pese a la distancia.

A todos los compañeros de laboratorio que compartieron conmigo estos años (Belén, Silvia, Muñiz, Simón, Germán, Ángel, Roberto, Lidia, María, Rafael, Ariadna, Quique, Pablo, Andrés, Raquel, David, Soledad, Juanjo, Ramón, Isabel, Rebeca), por la amistad que me brindaron desde el principio y por haber estado dispuestos a ayudarme siempre que lo necesité. Espero que los buenos momentos que pasamos juntos no acaben aquí.

Aunque me llevo algo bueno de todos y cada uno de esos compañeros con los que he compartido tantos ratos, me gustaría hacer en este punto una mención especial de: Muñiz, que siempre tuvo sonrisas y buenas palabras, me dio sabios consejos y me hizo de forzudo particular; Belén y María, por las confidencias que compartimos; Andrés, porque los ordenadores habrían acabado conmigo de no ser por su ayuda y sus consejos; Pablo, por

su alegría y buen humor y por todo lo que me enseñó de informática; Raquel, por esos ratos de risas frente al ordenador que aliviaron las largas horas de escritura y correcciones.

A Quino y a Bermejo, por su disposición a resolverme siempre cualquier duda y porque consiguieron amenizar los largos ratos de laboratorio con su buen humor.

A los Doctores Juana Gutiérrez de Diego y Francisco David Rodríguez García y a sus alumnos de Grado Fernando Díez García y Héctor Zamora Carreras, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca, por el esfuerzo realizado para poner a punto un método sencillo, rápido y eficaz para llevar a cabo los ensayos de actividad biológica in Vitro de los productos sintetizados en este trabajo, que han servido para darle aplicabilidad a dichos productos y han resultado ser muy satisfactorios; y por su disposición a instruirme en las técnicas empleadas.

Al Doctor Luís Simón Rubio, por haber llevado a cabo estudios de modelización molecular con algunas de las epoximonolactamas sintetizadas a lo largo de este trabajo, que han ayudado a determinar la estereoquímica del anillo oxiránico en ellas y explicar los resultados experimentales obtenidos en las reacciones con monocloruro de titanoceno en las que se utilizaron como sustrato.

A Anna y César, por los espectros obtenidos para los diversos compuestos sintetizados a lo largo de este trabajo, así como por la orientación prestada sobre la posible estructura de algunos de ellos, que me ayudó a ver la luz al final del túnel en momentos en los que todo parecía oscuro.

Al Ministerio de Educación y Ciencia (BQU2002-03652 y CTQ2005-05026/BQU) y a la Consejería de Cultura de la Junta de Castilla y León (SA070/03 y SA046A08), por las

subvenciones concedidas a los Proyectos de Investigación en los que se ha enmarcado el trabajo que aquí se presenta.

Finalmente, deseo también expresar mi agradecimiento al Ministerio de Educación y Ciencia, por haberme concedido una beca F.P.U. para la realización de este trabajo.

*A mis padres
y a Javier*

*“El futuro tiene muchos nombres:
para los débiles, es lo inalcanzable;
para los temerosos, lo desconocido
y para los valientes, la oportunidad”
(Victor Hugo)*

CONTENIDOS

ABREVIATURAS

NOMENCLATURA

Pág.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESQUELETOS BÁSICOS Y NOMENCLATURA DE LAS β -LACTAMAS.....	4
1.2. ACTIVIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS COMPUESTOS β -LACTÁMICOS.....	5
1.2.1. Origen de los antibióticos β -lactámicos.....	5
1.2.2. Mecanismo de acción antibiótica.....	6
1.2.3. Resistencias bacterianas.....	7
1.2.3.1. β -Lactamasas.....	8
1.2.4. Lucha contra las resistencias bacterianas.....	9
1.2.4.1. Desarrollo de los antibióticos β -lactámicos.....	10
1.2.5. Diseño de Nuevos Fármacos.....	14
1.3. ACTIVIDAD ANTIELASTASA DE LAS β -LACTAMAS.....	13
1.3.1. Actividad biológica de las elastasas.....	13
1.3.2. Diseño de inhibidores de la Elastasa Leucocitaria Humana.....	15
1.4. FÁRMACOS DE ACCIÓN DUAL.....	18
1.5. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS β -LACTÁMICOS.....	20
1.5.1. Preparación del anillo β -lactámico.....	20
1.5.1.1a. Estrategia (a): Reacciones de cicloadición [2+2] cetena-imina.....	21
1.5.1.1b. Estrategias (a) y (b): Otras reacciones de cicloadición [2+2].....	27
1.5.1.2. Estrategia (c): Reacciones de carbonilación.....	28
1.5.1.3. Estrategias (d), (e) y (f): Reacciones iónicas.....	28
1.5.1.4. Estrategia (f): Reacciones radicalarias.....	30
1.5.2. Preparación de β -lactamas policíclicas.....	30
1.5.2.1. Sistemas carbocíclicos.....	30
1.5.2.2. Sistemas heterocíclicos.....	35
1.5.3. Síntesis de β -lactamas policíclicas por vía radicalaria.....	37
1.6. QUÍMICA RADICALARIA DEL CLORURO DE TITANOCENO.....	41
Otras reacciones radicalarias promovidas por el monoclóruo de titanoceno.....	46

2. PLAN DE TRABAJO

2.1. OBJETIVOS CONCRETOS.....	51
2.1.1. Desarrollo y Metodología.....	52

3. MÉTODOS Y RESULTADOS

PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA.

3.1. SÍNTESIS DE EPOXIMONOLACTAMAS.....	57
---	----

3.1.1. Formación del anillo β -lactámico.....	57
3.1.2. Funcionalizaciones de la cadena en N1 del anillo β -lactámico.....	60
3.1.2.a. Preparación de ésteres α,β -insaturados.....	60
3.1.2.b. Preparación de nitrilos.....	62
3.1.3. Epoxidaciones sobre la cadena en C4 del anillo β -lactámico.....	63
3.1.3.a. Epoxidaciones sobre el doble enlace C5=C6.....	63
3.1.3.b. Epoxidaciones sobre el doble enlace C9=C10 de los derivados del citral.....	66
ESTUDIOS DE CICLACIÓN RADICALARIA.	
3.2. ESTUDIOS DE CICLACIÓN RADICALARIA.....	71
3.2.1. Epóxidos generadores de radicales bencílicos.....	71
3.2.1.1. Procesos 5/6-exo- y 6-endo-trigonales.....	71
3.2.1.2. Procesos 6/7-exo-digonales.....	75
3.2.2. Epóxidos generadores de radicales secundarios y/o terciarios alquílicos.....	78
3.2.2.1. Procesos 5-exo-trigonales y 5-exo-digonales.....	78
3.2.2.2. Procesos tandem.....	81
3.2.3. Epóxidos generadores de radicales terciarios homobencílicos.....	85
3.2.3.1. Procesos 5-exo-trigonales y 5/6-exo-digonales.....	86
EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	
3.3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	95
3.3.1. Actividad a 50 μ M.....	95
3.3.2. Cálculo del IC ₅₀	98
3.3.3. Cinética de inhibición.....	100
4. RESUMEN Y CONCLUSIONES	
4.1. ESTUDIOS DE CICLACIÓN RADICALARIA.....	105
a) Epóxidos generadores de radicales bencílicos (EI) con:.....	105
a1) Ésteres α,β -insaturados y aldehídos como aceptores radicalarios.....	105
a2) Alquinos y nitrilos como aceptores radicalarios.....	105
b) Epóxidos generadores de radicales terciarios alquílicos (EII y EIII) con ésteres y nitrilos como aceptores radicalarios.....	106
c) Epóxidos generadores de radicales terciarios homobencílicos (EVI) con:.....	107
c1) Ésteres α,β -insaturados y aldehídos como aceptores radicalarios.....	107
c2) Alquinos y nitrilos como aceptores radicalarios.....	108
4.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	109
5. EXPERIMENTAL	
5.1. PROPIEDADES FÍSICAS.....	113
5.2. TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS.....	114
5.3. DISOLVENTES Y REACTIVOS.....	114
5.4. PROCEDIMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES MÁS UTILIZADAS.....	115
5.5. PROTOCOLOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.....	117
5.5.1. Preparación de los materiales de partida.....	117

5.5.2. Estudios de ciclación radicalaria con Cp_2TiCl .	154
5.6. PROTOCOLO DE LOS ENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTI-HLE <i>IN VITRO</i> .	174
5.6.1. Prueba a 50 μM .	174
5.6.2. Cálculo del IC_{50} .	176
5.6.3. Cinética de inhibición.	176
6. DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL	
6.1. PRODUCTOS DE CICLOADICIÓN [2+2] CETENA-IMINA.	179
6.2. MONOLACTAMAS DIFERENTEMENTE FUNCIONALIZADAS EN N1.	182
6.3. EPÓXIDOS SOBRE LA CADENA EN C4 DEL ANILLO β -LACTÁMICO.	184
6.3.1. Epóxidos en C5-C6.	184
6.3.2. Epóxidos en C9-C10.	186
6.4. PRODUCTOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES CON Cp_2TiCl .	187
6.4.1. Bilactamas C1-C8 y P1 . Configuración de los epóxidos E1 , E6 y E16 .	187
6.4.2. Compuestos 48 ; C9 , C10 ; T1 , T2 y T3 , T4 . Configuración de los epóxidos E7 y E14 .	191
6.4.3. Estereoquímica de las carbapenamicinas P2 y P3 .	193
6.4.4. Determinación estructural de los compuestos 50-54 .	194
6.4.5. Estereoquímica de los compuestos 55-61 , bilactamas P4-P6 y trilactamas T6 y T7 . Configuración del anillo oxiránico en los epóxidos E15 .	195
7. ESPECTROSCOPIA	
7.1. CORRELACIONES C/H.	205
7.2. ESPECTROS.	245
8. BIBLIOGRAFÍA	
INTRODUCCIÓN.	401
MÉTODOS Y RESULTADOS.	414
EXPERIMENTAL.	416
DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL.	416

ABREVIATURAS

Ac: Acetilo; Anticuerpo	DMSO: Dimetilsulfóxido
AcOEt: Acetato de etilo	ELISA: Inmuno-ensayo con Enzima Unida a Sorbente
Ag: Antígeno	EM: Espectrometría de Masas
AIBN: Azabisisobutilonitrilo	ESBL: β -Lactamasa de Amplio Espectro
Ala: Alanina	Et: Etilo
anh.: Anhidro	Fer: Ferroceno
Asp: Ácido Aspártico	GAE: Grupo Aceptor de Electrones
ATMO: 2-Amino-4-tiazoilmetoxiimino	Glu: Ácido D-glutámico
Ar: Arilo	Gly: Glicina
Az: 1,2;3,4-Di-O-isopropiliden-D- <i>arabino</i> -1,2,3,4-tetrahidroxibutilo	GS: Grupo Saliente
benc.: Benceno	h: Horas
Bipir: 2,2'-Bipiridina	HCMV: Citomegalovirus Humano
Bn: Bencilo	HEPES: Ácido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperazina-etanosulfónico
^tBu: <i>terc</i> -Butilo	hex.: Hexano
Bz: Benciloxi	HIV: Virus de Inmunodeficiencia Humana
c: Concentración	His: Histidina
CC: Cromatografía en Columna	HLE: Elastasa Leucocitaria Humana
CCF: Cromatografía de Capa Fina	HMBC: Conectividad Heteronuclear a Múltiples Enlaces (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity)
cbz: Benciloxicarbonil	HMQC: Coherencia Heteronuclear de Múltiple Cuanto (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence)
<i>m</i>-CPBA: Ácido <i>m</i> -Cloroperbenzoico	HPE: Elastasa Pancreática Humana
COSY: Espectroscopia de Correlación	Hz: Hercios
CT: Célula Tumoral	IC₅₀: Concentración de inhibidor media efectiva
Cy: Ciclohexilo	IR: Infrarrojo
DCC: <i>N,N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida	Leu: Leucina
DCU: <i>N,N'</i> -Diciclohexilurea	LiHMDS: Hexametildisilazaduro de Litio
DEAD: Dietil Azodicarboxilato	LSA: <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -trimetilsililamiduro de Litio
DEPT: Incremento sin Distorsión por Transferencia de Polarización (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer)	Lys: Lisina
DHP-I: Deshidropeptidasa Renal Humana-I	Me: Metilo
DIPEA: Diisopropiletilamina	min.: Minutos
DMAP: 4,4-Dimetilaminopiridina	MMPP: Monoperoxiftalato de Magnesio
DMF: <i>N,N</i> -Dimetilformamida	nOe: Efecto Nuclear Overhauser
DMP: 2,2-Dimetoxipropano	

Nu: Nucleófilo

pág.: Página

PBPs: Proteínas de Unión a Penicilinas

PCC: Clorocromato de Piridinio

PDC: Dicromato de Piridinio

Ph: Fenilo

Pir: Piridina

PMB: *p*-Metoxibencilo

PMP: *p*-Metoxifenil

***p*-NA:** *p*-Nitroanilina

PPE: Elastasa Pancreática de Cerdo

ppm: Partes por millón

***i*Pr:** *iso*-Propilo

PSA: Antígeno prostático específico

Q-TOF: Cuadrupolo-Tiempo de Vuelo

Rdto: Rendimiento

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

ROESY: Espectroscopia de Incremento Overhauser en un Marco de Rotación (Rotating-frame Overhauser Enhancement Spectroscopy)

Ser: Serina

ta: Temperatura ambiente

TBAF: Fluoruro de tetra-butilamonio

TBDMS: *terc*-Butildimetilsililo

TBHP: *terc*-Butilhidroperóxido

TBS: *terc*-Butilsililo

TEA: Trietilamina

TGF: Transformación de Grupos Funcionales

THF: Tetrahidrofurano

Thr: Treonina

TMCS: Trimetilclorosilano

TMS: Trimetilsililo

Tol.: Tolueno

Ts: Tosilo (*p*-Toluensulfonilo)

TS: Estado de Transición

***p*-TsOH:** Ácido *p*-Toluensulfónico

UHP: Complejo Urea-Peróxido de Hidrógeno

Val: Valina

NOMENCLATURA ESPECÍFICA

1.- INTRODUCCIÓN

Los compuestos β -lactámicos, se han venido utilizando como antibacterianos a partir de la segunda Guerra Mundial y desde la década de los ochenta, se sabe que estos compuestos pueden actuar también como inhibidores de enzimas serín-proteasas de mamíferos, tales como la elastasa leucocitaria humana (HLE),¹ la trombina² o la proteasa citomegalovírica humana.³

Se ha comprobado que las β -lactamas pueden actuar también como analgésicos y antiinflamatorios,⁴ como reguladores de la glucosa⁵ y de los niveles de colesterol sérico,⁶ como inhibidores del antígeno prostático específico (PSA, un marcador del cáncer de próstata),⁷ de la proteasa HIV-1 y del proteasoma 20S humano,⁸ así como del factor de crecimiento MPT del parásito *Leishmania*.⁹

Las propiedades biológicas¹⁰ de los compuestos β -lactámicos se han incrementado en los últimos años con la preparación de β -lactamas mono- y bicíclicas que presentan una actividad anticancerígena selectiva frente a diversas líneas celulares de leucemia y cáncer de colon,¹¹ así como penicilinas y cefalosporinas con fragmentos de sarcomicina, que manteniendo sus propiedades antibióticas, actúan como antitumorales¹² y antimaláricos.¹³

Por otra parte, el gran desarrollo alcanzado en la preparación enantioselectiva de 2-azetidinonas ha dado lugar a que estos compuestos sean utilizados como sintones quirales¹⁴ en la preparación de otras familias de medicamentos como por ejemplo: el taxol,¹⁵ análogos de encefalinas,¹⁶ miméticos de tirosina¹⁷ y β -aminoácidos.¹⁸

¹ Doherty, J. B. y col. *Nature* **1986**, 322, 192.

² Han, W. T.; Meanwell, N. A. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 1123.

³ a) Borthwick, A. D. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 365. b) Gerona-Navarro, G. y col. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2612.

⁴ Rocco, F. y col. *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, 23, 654.

⁵ Goel, R. K. y col. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2004**, 7, 80.

⁶ Para una revisión reciente, ver: Clader, J. W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 243.

⁷ a) Adlington, R. M. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1689. b) Benaglia, M. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1813.

⁸ a) Tözsér, J. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3086. b) Imbach, P.; Furet, P. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 358.

⁹ Vishwakarma, R. A. y col. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1043.

¹⁰ Para revisiones recientes, veáanse: a) Singh, G. S. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 4, 69. b) Singh, G. S. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 4, 93.

¹¹ a) Veinberg, G. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1033. b) Veinberg, G. y col. *Chem. Het. Comp.* **2003**, 39, 587. c) Banik, B. K. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2523. d) Banik, B. K. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3611.

¹² Martirosyan, A. O. y col. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 67.

¹³ Kaushik, M. P. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1371.

¹⁴ Para una revisión reciente, ver: Alcaide, B.; Almendros, P. y col. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4437.

¹⁵ a) Ojima, I. y col. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1681. b) Srirajan, V. y col. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5585.

¹⁶ Hatanaka, N. y col. *Chem. Lett.* **1982**, 11, 445.

¹⁷ McMurray, J. S. y col. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3715.

¹⁸ Para una revisión reciente, ver: Fülöp, F. y col. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 93.

1.1. ESQUELETOS BÁSICOS Y NOMENCLATURA DE LAS β -LACTAMAS.

Bajo el nombre de compuestos β -lactámicos o de β -lactamas, se engloban todos los compuestos mono- y policíclicos que contienen el anillo de 2-azetidinona.

Aunque la nomenclatura sistemática es la adecuada para nombrar todos los compuestos orgánicos, en el caso que nos ocupa, los nombres genéricos, que fueron dados a las primeras moléculas que se aislaron, han tomado fuerza y han servido para nombrar el resto de los compuestos β -lactámicos. Los esqueletos fundamentales y la nomenclatura más utilizada para nombrar estos compuestos se representan en la figura siguiente:

Figura 1.1

A los compuestos β -lactámicos monocíclicos, se les denomina monolactamas; mientras que los bicíclicos reciben los siguientes nombres:^{*}

- Cuando el segundo anillo es de cinco miembros, se denominan: **penámicos** si contienen azufre, por analogía con la penicilina; **oxapenámicos** o **clavámicos** si hay oxígeno; **carbapenámicos** si el segundo anillo es carbocíclico y **penámicos** (con S) o **carbapenámicos** (carbonados) cuando el segundo anillo es insaturado.
- Si el segundo anillo es de seis miembros, se denominan: **cefémicos** e **isocefémicos** si contienen azufre, por analogía con la cefalosporina; **oxacefémicos** e **iso-oxacefémicos** con oxígeno y **carbacefémicos** si no hay heteroátomo en el segundo anillo.

Los compuestos β -lactámicos tricíclicos, se conocen como trinemes.¹⁹ En estos sistemas, es frecuente que el anillo **A** esté sustituido en α al carbonilo lactámico con un grupo hidroxietilo y que el anillo **B** sea de cinco miembros e insaturado. El anillo **C**, aunque puede estar formado por cinco ó siete eslabones, normalmente es de seis miembros, contiene heteroátomos y suele estar sustituido en la posición C4.

^{*} La nomenclatura es la recomendada por la IUPAC. En la numeración clásica, se intercambian los números 1 y 2 por 4 y 3, respectivamente, en los derivados penámicos, ó 1 y 2 por 5 y 4, respectivamente, en los cefémicos.

¹⁹ a) Sendai, M. y col. *Eur. Patent Applic.* EP 0 422 596 A2, 1991; C.A. **1991**, 115, 279692p. b) Mori, M. y col. *Patent JP* 10 310 582 A2, 1998; C.A. **1998**, 130, 52269s.

1.2. ACTIVIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS COMPUESTOS β -LACTÁMICOS.²⁰

Los compuestos β -lactámicos, ya sean de origen natural o sintético, se han venido utilizando con éxito en el tratamiento de las infecciones bacterianas y hoy son los antibióticos más empleados debido a su amplio espectro de acción y a su baja toxicidad. El hecho de que hayan sido y sean los antibióticos más dispensados parece ser la causa principal del amplio desarrollo de las resistencias bacterianas a estos compuestos.

1.2.1. Origen de los antibióticos β -lactámicos.

Aunque la **penicilina G** (Figura 1.2) fue descubierta por **Fleming** en 1929,²¹ la actividad antibiótica de este compuesto no fue puesta de manifiesto hasta 1940.²² Durante esta década, se aisló y se purificó la **cefalosporina C** y más tarde se encontraron, o se prepararon por semisíntesis,²³ nuevas penicilinas y cefalosporinas. Sin embargo, el gran desarrollo de la síntesis de antibióticos β -lactámicos tuvo lugar durante la década de 1980 debido, fundamentalmente, al aislamiento a finales de los años setenta, de tres nuevos compuestos (Figura 1.2), el ácido clavulánico,²⁴ la nocardicina²⁵ y la tienamicina.²⁶

Figura 1.2

El **ácido clavulánico**²⁷ es un compuesto bicíclico con un oxígeno en el segundo anillo que presenta una débil acción antimicrobiana y una importante inhibición de las β -lactamasas bacterianas. Estas enzimas degradan e hidrolizan a los antibióticos β -lactámicos y por ello, el ácido clavulánico se administra junto a amoxicilina en las infecciones bacterianas, como se verá más adelante.

La **nocardicina**²⁸ es un compuesto β -lactámico monocíclico con una potente actividad antibiótica frente a organismos Gram (-) y es estable a las β -lactamasas bacterianas.

²⁰ Para una revisión reciente, ver: Marín, M.; Gudiol, F. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2003**, 21, 42.

²¹ Fleming, A. *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226.

²² Chain, E.; Florey, H. W. y col. *The Lancet* **1940**, 236, 226.

²³ Abraham, E. P.; Chain, E.; Jennings, M. A. y col. *The Lancet* **1941**, 238, 177.

²⁴ Howarth, T. T. y col. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 266b.

²⁵ Hashimoto, M.; Kamiya, T. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3023.

²⁶ a) Kropp, H. en *16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: Chicago, Illinois, **1976**, Abstr. pág. 228. b) Albers-Schönberg, G.; Hoogsteen, K.; Ratcliffe, R. W. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6491.

²⁷ Townsend, C. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 583.

²⁸ a) Nishida, M. y col. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 917. b) Sykes, R. B. y col. *Nature* **1981**, 291, 489.

La **tienamicina**²⁹ es un compuesto bicíclico con el segundo anillo carbocíclico, que presenta el más amplio espectro antimicrobiano entre los compuestos β -lactámicos conocidos. Es excepcionalmente activa frente a *Pseudomonas* y estable a las β -lactamasas bacterianas. Sin embargo, este compuesto no puede ser utilizado en clínica porque la deshidropeptidasa renal humana I (DHP-I) la hidroliza produciendo sustancias nefrotóxicas.³⁰ La DHP-I es una glicoproteína de membrana que hidroliza los antibióticos β -lactámicos penémicos y carbapenémicos, por lo que estos antibióticos se prescriben junto con inhibidores de esta enzima, como se verá más adelante.

Las estructuras químicas de estos tres nuevos compuestos sólo mantienen en común con los antibióticos β -lactámicos clásicos el anillo de 2-azetidinona, unidad estructural que permitió comprender que la actividad antibacteriana de las penicilinas y cefalosporinas no era debida precisamente al sistema bicíclico con un átomo de azufre en el segundo anillo, sino al anillo de 2-azetidinona, o anillo β -lactámico, el cual dio el nombre a esta familia de medicamentos.

1.2.2. Mecanismo de acción antibiótica.

Se ha comprobado³¹ que los antibióticos β -lactámicos actúan inhibiendo el sistema biosintético del peptidoglicano, constituyente principal de la pared celular bacteriana. El peptidoglicano es una macromolécula rígida (Figura 1.3) que rodea a la bacteria dándole forma y estabilidad mecánica; está formada por largas cadenas glucídicas entrecruzadas por puentes peptídicos cortos, cuya composición varía poco de unas especies de bacterias a otras.

Figura 1.3

²⁹ Kahan, J. S. y col. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1.

³⁰ a) Kropp, H. y col. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, 17, 993. b) Nitani, Y. y col. *J. Mol. Biol.* **2002**, 321, 177.

³¹ a) Asselineau, J. y col. en *Les antibiotiques, structure et exemples de mode d'action*, Hermann, París **1973**, pág. 15. b) Briand, M. en *Mécanisme moléculaire de l'action des antibiotiques*, Ed.: Masson, Y., Hermann, París **1986**, pág. 1.

La bacteria comienza a formar el peptidoglicano en el mismo momento en el que nace y en esta biosíntesis, se pueden distinguir tres etapas:

- 1.- En el citoplasma, comienzan a sintetizarse 2 azúcares, *N*-Acetilglucosamina, G; y ácido *N*-Acetil-murámico, M; éste último contiene en su estructura el pentapéptido Ala-Glu-Lys-Ala-Ala.
- 2.- En la membrana plasmática, comienzan a unirse los 2 azúcares (G y M) hasta formar polímeros que contienen entre 20 y 100 unidades de azúcares.
- 3.- La enzima peptidoglicano transpeptidasa comienza a unir entre sí los glicósidos formados.

Los compuestos β -lactámicos, una vez que han atravesado la pared bacteriana, se fijan en las proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs) e inhiben a la transpeptidasa, enzima que los reconoce como verdaderos sustratos, debido a que el dipéptido de D-alanil-D-alanina y las β -lactamas poseen una geometría espacial muy parecida (Figura 1.4).

Figura 1.4

La acción de la enzima sobre las β -lactamas provoca la apertura del anillo β -lactámico, facilitándose así la formación del complejo transpeptidasa-antibiótico con liberación de la tensión anular (en la figura se incluye la estructura cristalina del complejo transpeptidasa-bencilamino penicilina). La formación de este complejo, inactiva irreversiblemente a la enzima y hace que la bacteria no pueda crecer normalmente, lo cual constituye el efecto bacterioestático de estos compuestos. El efecto bactericida de las β -lactamas es más complicado y se debe, normalmente, a la activación de un sistema de autólisis de la bacteria que provoca la destrucción de la pared celular y, finalmente, la osmólisis de la célula.

1.2.3. Resistencias bacterianas.³²

La actividad antimicrobiana de los compuestos β -lactámicos se ha visto fuertemente contrarrestada por las resistencias bacterianas. Se pensaba que la principal causa de estas resistencias era el consumo abusivo e inadecuado de antibióticos, ya sea por la fracción no absorbida del fármaco³³ o por la aparición de mecanismos inmunológicos³⁴ que provocan respuestas alérgicas. Pero se ha comprobado que también

³² Para una revisión reciente, ver: Poole, K. *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, 61, 2200.

³³ Hoffman, A. y col. *Pharm. Res.* **2007**, 25, 667.

³⁴ Pérez-Inestrosa, E. y col. *J. Mol. Recognit.* **2003**, 16, 148.

influyen factores que modifican la ecología microbiana medioambiental, tales como la polución industrial y los detergentes con propiedades antibacterianas.

Las bacterias se protegen de los antibióticos β -lactámicos utilizando, independientemente o de forma conjunta, alguna de las cuatro estrategias que se indican a continuación:³⁵

- 1.- Disminuyendo la permeabilidad de la membrana más externa, estrategia especialmente importante en bacterias Gram(-), donde los antibióticos β -lactámicos deben atravesar las porinas de la membrana para acceder a la célula.
- 2.- Disminuyendo la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilinas (PBPs) por las β -lactamas, de modo que no se fije el antibiótico.
- 3.- Produciendo enzimas inactivantes tales como β -lactamasas. Estas enzimas, ya sean plasmídicas o cromosómicas, son, posiblemente, el mecanismo más importante de las resistencias bacterianas a los antibióticos β -lactámicos.
- 4.- Activando bombas de eliminación que expulsan al antibiótico del interior de la célula. Estos mecanismos de eliminación, que se han observado en *P. aeruginosa*, consisten en bombas de flujo que son dependientes de energía y Zn^{2+} .

Otros mecanismos de resistencia bacteriana menos generales modifican la enzima diana, reduciendo la fortaleza del enlace entre la enzima y el antibiótico o impidiendo su formación.³⁶

1.2.3.1. β -Lactamasas.³⁷

Bajo este nombre se engloba un número muy grande de enzimas que pueden hidrolizar eficazmente el enlace amídico (Figura 1.5) de la mayoría de los compuestos β -lactámicos generándose productos de cadena abierta que son biológicamente inactivos.

Figura 1.5

Atendiendo a su estructura, las β -lactamasas se agrupan en las clases A, B, C y D. Las enzimas de las clases A, C y D son serin-hidrolasas,³⁸ mientras que las β -lactamasas de la clase B son metaloproteínas.³⁹ Aunque las β -lactamasas de clase A (llamadas penicilinasas) fueron las primeras detectadas e históricamente han sido las de mayor importancia clínica, actualmente las de clase B, capaces de inactivar también a los antibióticos carbapenémicos,⁴⁰ presentan graves problemas. Para estas metaloproteínas no se conocen

³⁵ a) Walsh, C. *Nature* **2000**, 406, 775. b) Wilke, M. S.; Strynacka, N. C. J. y col. *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, 8, 525.

³⁶ Bryan, L. E. en *Antimicrobial Drug Resistance*, Ed.: Orlando, F. I., Academic Press, **1984**, págs. 241-247.

³⁷ Para revisiones recientes, véanse: a) Matagne, A. y col. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 1. b) Fisher, J. F. y col. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 395.

³⁸ a) Trépanier, S.; Huletsky, A. y col. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 43, 543. b) Pratt, R. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 851.

³⁹ Para una revisión reciente, ver: Crowder, M. W.; Spencer, J.; Vila, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 721.

⁴⁰ Dideberg, O. y col. *J. Mol. Biol.* **2005**, 345, 785.

inhibidores, pero se sabe que requieren, *in vitro*, uno o dos iones de Zn^{2+} para alcanzar la máxima actividad enzimática.⁴¹

Atendiendo a su localización genética, las β -lactamasas pueden ser plasmídicas o cromosómicas y las primeras son más problemáticas porque pueden transferirse rápidamente entre diferentes géneros de bacterias mediante plásmidos o transposones, que portan el gen que codifica para la β -lactamasa.

Las denominadas β -lactamasas de amplio espectro⁴² presentan actividades de hasta cuatro órdenes de magnitud superiores a las β -lactamasas clásicas y confieren a las bacterias resistencia frente a las cefalosporinas de tercera generación, incrementando, por tanto, las tasas de mortalidad hospitalaria.

1.2.4. Lucha contra las resistencias bacterianas.⁴³

Hay que tener en cuenta que las bacterias son los organismos vivos más antiguos y, por tanto, han estado sujetos a un proceso de evolución en condiciones ambientales extremas durante millones de años. Ello hace que sean capaces de reaccionar a los ataques químicos sintetizando rápidamente β -lactamasas o recombinando su ADN con otras especies resistentes al fármaco. La consecuencia de ese fenómeno, unida a que el proceso desde el descubrimiento de un nuevo medicamento hasta su comercialización es largo, costoso y complejo,⁴⁴ complica el diseño de nuevos compuestos β -lactámicos.

Para solucionar el problema de las resistencias bacterianas mediadas por β -lactamasas, se trabaja actualmente en las cinco líneas de investigación que se describen a continuación:

- 1.- **Incompatibilidad fenotípica de las β -lactamasas.** Se trabaja sobre las estructuras del centro activo de las enzimas bacterianas para evitar que transfieran simultáneamente resistencias a diferentes tipos de β -lactamas.⁴⁵
- 2.- **Combinación de antibióticos.**⁴⁶ Esta medida ha surgido buscando un efecto sinérgico o poder: ampliar la cobertura anti-bacteriana, prevenir la aparición de organismos resistentes, disminuir la toxicidad empleando dosis menores de ambos agentes o tratar las infecciones polimicrobianas.
- 3.- **Coadministración de antibióticos e inhibidores enzimáticos.** Así, los carbapenémicos se administran con inhibidores de la DHP-I (cilastatina o betamiprón) y las penicilinas, con β -lactamasas inhibidoras de β -lactamasas. En este último caso, se vienen utilizando Augmentine® (amoxicilina + ácido clavulánico) y Sultamicilin® (ampicilina + sulbactam) en administraciones oral e intravenosa, respectivamente. Pero estos preparados comerciales, que son muy eficaces contra las β -lactamasas de amplio espectro y de la clase A, son poco activos frente a bacterias portadoras de β -lactamasas de las clases B ó C y las recientemente detectadas, (IRT),⁴⁷ que también son resistentes al ácido clavulánico y al sulbactam.

⁴¹ Suárez, D.; Martín-Villacorta, J. y col. *New J. Chem.* **2004**, 28, 15

⁴² a) Shah, A. A. y col. *Res. Microbiol.* **2004**, 155, 409. b) Page, M. G. P. *Clin. Microbiol. Infect.* **2008**, 14, 63.

⁴³ Levy, S. B. en *Antibiotic Resistance: Origins, Solution, Selection and Spread*, Eds.: Chadwick, D. J. y col., Ciba Foundation Symposium 207, John Wiley & Sons, Chichester, **1997**, págs. 1-14.

⁴⁴ a) Demain, A. L. *J. Ind. Microbiol. Biotech.* **2006**, 33, 486. b) Projan, S. J. y col. *Curr. Opin. Microbiol.* **2007**, 10, 441.

⁴⁵ Giakkoupi, P.; Tzouveleakis, L. S. y col. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, 43, 23.

⁴⁶ Chan, E. y col. *Pharm. Res.* **2006**, 23, 729.

⁴⁷ Medeiros, A. A. *Clin. Infect. Dis.* **1997**, 24, S19.

4.- Diseño de nuevos inhibidores de β -lactamasas.⁴⁸ Se ha comprobado que las β -lactamas que dificultan la formación del complejo β -lactamasa-antibiótico β -lactámico, por impedimento estereo para adoptar una conformación adecuada desde el punto de vista catalítico, pueden ser inhibidores de las β -lactamasas.⁴⁹ En este sentido se prepararon los benzocarbapenémicos (Figura 1.6) y más tarde, la penicilina de la figura,⁵⁰ con el grupo 2-amino-4-tiazolmetoxiimino (ATMO), fragmento estructural muy común entre las cefalosporinas de tercera generación.

Figura 1.6

5.- Diseño de nuevos antibióticos β -lactámicos.⁵¹ Se investigan nuevas β -lactamas que, manteniendo su potencial como antibióticos, contengan en su estructura fragmentos que las hagan estables a las β -lactamasas, como ocurre con el grupo 6 α -hidroxietilo en tienamicina y en los trinemes. En las cefalosporinas de tercera generación (Figura 1.6), se ha demostrado que el cloro en C2 del grupo ATMO, así como la configuración (1S) del sustituyente sobre la imina, son esenciales para su estabilidad frente a β -lactamasas, incluyendo las de amplio espectro y de la clase C.⁵² También los 4 β -metilcarbapenémicos de la figura 1.6,⁵³ convenientemente funcionalizados en C3, son estables frente a la β -lactamasa negativa de *Haemophilus influenzae*, resistente a ampicilina.

1.2.4.1. Desarrollo de los antibióticos β -lactámicos.⁵⁴

El esfuerzo realizado hasta ahora para entender los mecanismos de inactivación de los antibióticos β -lactámicos ha originado el desarrollo de terapias alternativas pero, hasta el momento, éstas sólo han servido para complementar el tratamiento clásico. Por ello, se hace necesaria la búsqueda de nuevas

⁴⁸ Para una revisión reciente sobre inhibidores de β -lactamasas, ver: Maiti, S. N. y col. *Top. Het. Chem.* **2006**, 2, 207.

⁴⁹ Balszczak, L. C.; Shoichet, B. K. y col. *Chem. Biol.* **2002**, 9, 971.

⁵⁰ Venkatesan, A. M. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5807.

⁵¹ Pratt, R. F. en *The Chemistry of β -Lactams: β -Lactamase Inhibition*, Ed.: Page, M. I., Chapman & Hall, Glasgow, **1992**, págs. 229-271.

⁵² a) Yamawaki, K. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6716. b) Yamawaki, K. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 1632.

⁵³ a) Cho, J.-H. y col. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 743. b) Cho, J.-H. y col. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 751. c) Oh, C.-H. y col. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2006**, 27, 1164. d) Maruyama, T. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 392.

⁵⁴ Para una revisión reciente, ver: Essack, S. Y. *Pharm. Res.* **2001**, 18, 1391.

estructuras β -lactámicas. A continuación, se hace una breve presentación de los principales antibióticos β -lactámicos desarrollados, los cuales se han agrupado atendiendo al esqueleto básico (ver Fig. 1.1).

Durante los primeros años, se realizaron modificaciones sobre penicilinas y cefalosporinas pero recientemente, se han investigado los sustituyentes sobre C3 y C6 en penámicos y los C3, C4 y C7 de cefámicos.⁵⁵ En todos los casos se mantiene el carboxilato sobre C2, dado que este grupo es el responsable de la fijación de las β -lactamas a las PBPs.

Las diferentes modificaciones estructurales realizadas sobre cefalosporinas (Figura 1.7) han conducido a cuatro generaciones de medicamentos.

Figura 1.7

Entre los de primera generación, **Cefalexin** y **Cefadroxil** son los más representativos y ambos presentan una excelente actividad frente a bacterias Gram-(+) pero variable frente a Gram(-). En la segunda generación, **Cefaclor** y **Cefoxitina**, mantienen las propiedades frente a bacterias Gram-(+) y amplían su actividad frente a las Gram(-), respecto a los de primera generación, mientras que **Cefotaxime** y **Ceftazidime**, de tercera generación, son menos activos frente a las Gram-(+) pero, extraordinariamente activos frente a bacterias entéricas Gram(-), incluyendo *H. influenzae*. La sal de amonio cuaternario, presente en la estructura de **Cefepime**, una cefalosporina de cuarta generación, parece facilitar la entrada del medicamento a través de la membrana externa de las bacterias Gram(-) y este antibiótico, además, es resistente a las β -lactamasas cromosomales de bacilos Gram(-).

Otro fármaco relacionado con las cefalosporinas, pero con mayor estabilidad química,⁵⁶ es el **Loracarbef**, un compuesto carbacefémico que, al igual que otros de esta clase, se utiliza como sustrato en diferentes manipulaciones químicas dirigidas a potenciar sus propiedades biológicas. Su espectro de acción está relacionado principalmente con microorganismos causantes de infecciones de las vías respiratorias, vías urinarias, piel y tejidos blandos.

Recientemente se ha publicado⁵⁷ que la hidrólisis de cefalosporinas genera dihidrotiazinas (Figura 1.8), las cuales, por ruptura del enlace C-S, conducen a tioles. Estos resultados parecen concretar una posible quinta generación de cefalosporinas, dado que los tioles formados en la hidrólisis pueden ser atrapados por las metalo- β -lactamasas de *Bacillus cereus* e inhibir su actividad enzimática. Se ha comprobado también, que

⁵⁵ Buynak, J. D. y col. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4510.

⁵⁶ Blaszcak, L. C.; McDonald III, J. H. y col., *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1656.

⁵⁷ Page, M. I. y col. *Biochem.* **2005**, 44, 8578.

la velocidad de producción del tiol es semejante a la de inhibición enzimática y que las constantes de inhibición varían en función de la estructura de la cefalosporina.

Figura 1.8

Desde el descubrimiento de la tienamicina en 1978, se han llevado a cabo numerosos estudios sintéticos y de relaciones estructura-actividad sobre antibióticos carbapenémicos de uso parenteral (Figura 1.9), pero el desarrollo de fármacos orales es un proceso lento, porque estos compuestos son inestables en el tracto digestivo.⁵⁸

Como ya fue comentado, el grupo α -hidroxietilo en C6 confiere a los antibióticos carbapenémicos estabilidad frente a las β -lactamasas, pero tanto **Tienamicina** como **Imipenem**, son hidrolizados por la DHP-I. Estas características dirigieron las investigaciones hacia la preparación de 4 β -metilcarbapenémicos (**Meropenem** y **Doripenem**) que son resistentes a la enzima renal humana.⁵⁹ De estos compuestos, el fármaco que más se utiliza es el meropenem,⁶⁰ porque junto a su amplio espectro de actividad antibiótica (activo incluso a *Pseudomonas aeruginosa*) y estabilidad enzimática, es poco tóxico para el organismo humano. Estas propiedades biológicas parecen estar relacionadas con los sustituyentes en C2 (C3), C6 y C4, respectivamente, según los estudios de relación estructura-actividad realizados con este compuesto.

Figura 1.9

Los trinemes o trilactamas⁶¹ son de origen sintético y constituyen lo que podría denominarse la tercera generación de antibióticos β -lactámicos. Estos compuestos, con una estructura cíclica entre los carbonos C3 y C4 del esqueleto carbapenémico, presentan un amplio espectro antibacteriano y una gran estabilidad a

⁵⁸ a) Kawamoto, I. y col. *J. Antibiot.* **1997**, 50, 429. b) Kumagai, T. y col. *Curr. Med. Chem.-Anti-Infect. Agents* **2002**, 1, 1.

⁵⁹ Karlowsky, J. A. y col. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, 48, 1384.

⁶⁰ Cottagnoud, P. y col. *Antimicrob. Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, 59, 1928.

⁶¹ Jackson, P. M. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029.

todas las clases de β -lactamasas y también a la DHP-I. Los fármacos más característicos de este grupo se detallan en la figura siguiente.

Figura 1.10

El **Sanfetrinem** y su éster **Cilixetil**⁶² son compuestos muy eficaces frente a las infecciones causadas por bacterias resistentes a penicilinas y se ha demostrado que una función nitrogenada en C4⁶³ puede incrementar la actividad, como ocurre con GV-129606,⁶⁴ activo frente a *P. aeruginosa*. Las Sociedades Bayer y Glaxo han observado que también las **Tetralactamas** presentan propiedades biológicas muy semejantes a los trinemes.⁶⁵

1.3. ACTIVIDAD ANTIELASTASA DE LAS β -LACTAMAS.⁶⁶

1.3.1. Actividad biológica de las elastasas.

La proteólisis o hidrólisis de enlaces peptídicos, catalizada por enzimas denominadas proteasas,⁶⁷ es un fenómeno vital para la biología celular, ya que juega un papel clave en numerosas funciones fisiológicas de gran importancia como el mantenimiento de los niveles proteicos intracelulares, recambio de proteínas endógenas, digestión de proteínas, maduración de hormonas, respuesta inmune, inflamación o coagulación sanguínea.

La elastina, proteína responsable de dar elasticidad a los tejidos orgánicos, se encuentra ampliamente distribuida en los vertebrados y es especialmente abundante en pulmones, arterias, piel y ligamentos. Esta proteína es resistente a la digestión de la mayoría de las proteasas y sólo es hidrolizada por las elastasas,⁶⁸ enzimas que pertenecen a la familia de las serín-proteasas debido a que tienen un residuo de serina en su centro catalítico. Entre las elastasas más destructivas de la elastina, destacan la elastasa leucocitaria polimorfonuclear (HLE) y la elastasa pancreática (HPE).

⁶² Ngo, J. y col. *Drugs of the Future* **1996**, 21, 1238.

⁶³ a) Tranquillini, M. E.; Pentassuglia, G. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1683. b) Biondi, S. y col. *Chem. Het. Comp.* **1998**, 34, 1324

⁶⁴ Biondi, S. y col. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5649.

⁶⁵ a) Schimdt, G. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2193. b) Joshi, S. N.; Bhawal, B. M. y col. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, 12, 3073.

⁶⁶ Para revisiones, véanse: a) Mascaretti, O. A. y col. *Curr. Med. Chem.* **1995**, 1, 441. b) Veinberg, G. y col. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1741.

⁶⁷ Hedstrom, L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4429.

⁶⁸ Bieth, J. G. *J. Soc. Biol.* **2001**, 195, 173.

Figura 1.11

La HLE ó EC 3.4.21.37 (Figura 1.11) se almacena en los gránulos densos de los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) y es esencial para la fagocitosis y defensa contra las infecciones por invasión de microorganismos. En presencia de estímulos inflamatorios, la HLE es liberada al espacio extracelular hidrolizando los enlaces peptídicos de ciertas proteínas estructurales, principalmente la elastina.

La actividad lítica de la elastasa es baja en condiciones normales, ya que la concentración en sangre de esta enzima está regulada por los inhibidores endógenos (α_1 -inhibidor de proteasas y α_2 -macroglobulina), de tal forma que cualquier

elastasa que llegue a la circulación es rápidamente complejada por los inhibidores naturales. Sin embargo, cuando hay un desequilibrio debido a la deficiencia de inhibidores endógenos o a niveles anormalmente altos de elastasas, se produce un daño severo y permanente de los tejidos, provocándose enfermedades graves,⁶⁹ tales como el enfisema pulmonar,⁷⁰ la artritis reumatoide,⁷¹ la psoriasis,⁷² el síndrome de distress respiratorio⁶⁹ o la fibrosis quística.⁷³

Entre todos los inhibidores de proteasas, el más abundante es el α_1 -inhibidor de proteasas o α_1 -antitripsina,⁷⁴ cuya variante defectuosa más importante procede de una mutación que modifica la estructura terciaria provocando una unión intermolecular secuencial y la formación de polímeros. Estos polímeros se acumulan en el interior del retículo endoplásmico de los hepatocitos formando cuerpos de inclusión, lo que conlleva un déficit de α_1 -antitripsina en el plasma, facilitándose así el ataque proteolítico de la HLE sobre el tejido pulmonar y con ello la destrucción alveolar. Además, se ha comprobado que los desequilibrios entre las concentraciones de HLE y α_1 -antitripsina⁷⁵ pueden facilitar la carcinogénesis y la progresión tumoral. Así, una deficiencia en α_1 -antitripsina está asociada con un mayor riesgo de padecer cáncer de hígado, de vejiga o de pulmón, mientras que las concentraciones altas de HLE pueden promover el desarrollo, la invasión y la metástasis de numerosos tipos de cáncer.

La elastasa pancreática humana está almacenada como zimógeno inactivo dentro del páncreas y como tal, es secretado hacia el intestino donde es activado por la tripsina y así participa en la digestión. Pero cuando este zimógeno se activa dentro del páncreas, puede provocar pancreatitis por digestión del tejido pancreático.⁷⁶

De todo lo expuesto, se deduce que disponer de inhibidores sintéticos de elastasas sería de gran ayuda en el tratamiento de muchas enfermedades.

⁶⁹ a) Snider, G. L. *Drug Devel. Res.* **1987**, 10, 235. b) Hilbert, N.; Schiller, J. y col. *Bioorg. Chem.* **2002**, 30, 119.

⁷⁰ a) Janoff, A. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1985**, 132, 417. b) Downey, G. P. y col. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, 164, 896.

⁷¹ Menninger, H. y col. en *Biological Functions of Proteases*, Eds.: Holizer, H. y col., Springer, Berlín, **1979**, pág. 196.

⁷² Briggaman, R. A.; Schechter, N. M.; Lazarus, G. S. y col. *J. Exp. Med.* **1984**, 160, 1027.

⁷³ Dell'Aica, I.; Sartor, L. y col. *J. Phar. Exp. Ther.* **2006**, 316, 539.

⁷⁴ Parfrey, H. y col. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2003**, 35, 1009.

⁷⁵ Sun, Z.; Yang, P. *The Lancet* **2004**, 5, 182.

⁷⁶ Lungarella, G. y col. *Exp. Mol. Path.* **1985**, 42, 44.

1.3.2. Diseño de inhibidores de la Elastasa Leucocitaria Humana.⁷⁷

El diseño racional de estos inhibidores requiere un conocimiento detallado sobre el mecanismo catalítico y la especificidad de sustrato de la enzima humana estudiada, aspectos que se discutirán a continuación.

Las serín-proteasas se caracterizan principalmente por la presencia de un residuo de serina en el centro activo (Ser 195), cuyo grupo γ -hidroxilo actúa como nucleófilo durante el proceso hidrolítico. El centro activo de una serín-proteasa tiene forma cóncava y su naturaleza determina la especificidad de sustrato de la enzima (Figura 1.12).

Figura 1.12

Los aminoácidos del sustrato se nombran como P_i, ..., P₃, P₂, P₁, P_{1'}, P_{2'}, P_{3'}, ..., P_{j'}, según se va desde el N-terminal al C-terminal del polipéptido, y los subcentros respectivos de unión del enzima, como S_i, ..., S₃, S₂, S₁, S_{1'}, S_{2'}, S_{3'}, ..., S_{j'} (Figura 1.13). La ruptura es catalizada entre P₁ y P_{1'}.

Figura 1.13

Otros dos residuos implicados en el proceso catalítico son la histidina-57 y el ácido aspártico-102, que actúan como catalizador ácido/base general e influyendo sobre la orientación de la histidina,⁷⁸ respectivamente. A esta triada catalítica (serina, histidina y ácido aspártico) se suman los grupos NH peptídicos de los residuos de serina-195 y glicina-193 que constituyen el centro⁷⁹ de unión con el oxoanión del sustrato (Figura 1.12).

El sustrato se coordina al centro activo de la enzima para dar un complejo enzima-sustrato (Figura 1.12) y seguidamente, el grupo OH de la serina-195 ataca al carbono carbonílico del sustrato para formar un aducto tetraédrico mediante catálisis básica de la histidina-57. Este complejo está estabilizado por la formación de enlaces de hidrógeno entre el nuevo oxoanión formado y los grupos NH peptídicos de la serina-195 y la glicina-193 (Figura 1.14). A continuación, la histidina-57, actuando como ácido, transfiere un protón al grupo amino y, por eliminación de la amina correspondiente, se regenera el carbonilo y se forma el intermedio acil-enzima (Figura 1.15). Este complejo acil-enzima es atacado a continuación por una molécula de agua para formar un nuevo intermedio tetraédrico, que, mediante un nuevo proceso de catálisis ácida de la histidina 57, conduce a un producto ácido y regenera el grupo OH de la serina-195 (Figura 1.16).

⁷⁷ Para revisiones, ver: a) Edwards, P. D. y col. *Med. Res. Rev.* **1994**, 14, 127. b) Tremblay, G. M. y col. *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2003**, 4, 556.

⁷⁸ Navia, M. A.; McKeever, B. M.; Springer, J. P.; Hoogsteen, K. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1989**, 86, 7.

⁷⁹ Hedstrom, E. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4501.

Figura 1.14

Figura 1.15

Este mecanismo que acabamos de describir se puede aplicar, con pequeñas variaciones, a todos los tipos de serín-proteasas, y los inhibidores β -lactámicos de la HLE se han diseñado para evitar la destrucción del complejo acil-enzima (Figura 1.15) de modo que puedan estar unidos a la enzima de forma irreversible (inhibidores suicidas).⁸⁰

Figura 1.16

Los primeros inhibidores β -lactámicos de la HLE fueron diseñados por la Sociedad Merck, Sharp and Dhome aplicando los conocimientos adquiridos en la inhibición de las transpeptidasas, ya que estas proteínas, al igual que la elastasa, contienen en su centro activo un residuo de serina. Sin embargo, encontraron que algunas diferencias impiden la utilización directa de los antibióticos β -lactámicos en el tratamiento de las enfermedades degenerativas de los tejidos. Así, mientras que la peptidoglicano transpeptidasa libera un residuo de alanina terminal y reconoce el ácido carboxílico, la elastasa hidroliza los enlaces peptídicos internos de la elastina, por lo que las β -lactamas inhibitoras de la HLE no deben contener un ácido carboxílico libre en C2. Además, la configuración absoluta del grupo en alfa al carbonilo lactámico debe ser contraria a los antibióticos β -lactámicos, dado que las proteínas naturales normalmente pertenecen a la serie (L) y las transpeptidasas sólo reconocen el grupo D-alanina. Precisamente esta especificidad bacteriana que poseen los antibióticos β -lactámicos hace que estos compuestos sean los fármacos menos tóxicos del mercado. Una vez realizadas estas modificaciones, los resultados fueron muy positivos y la

⁸⁰ a) Walker, B. y col. *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, 58, 596. b) Wilmouth, R. C. y col. *J. Biol. Chem.* **2006**, 281, 24024.

actividad anti elastasa se observó en muchos compuestos β -lactámicos; un estudio sistemático de diferentes sustituyentes les permitió conocer las funciones que favorecen la inhibición.⁸¹

Con posterioridad, Firestone y col.,⁸¹ basándose en el mecanismo de inhibición de la HLE por sulfonas de cefalosporinas,⁸² propusieron que quizás las β -lactamas monocíclicas, convenientemente funcionalizadas, podrían actuar como inhibidores de esta enzima. Con esta idea, prepararon las monolactamas **A** y **B** de la figura 1.17. Muchas de ellas presentaron importantes inhibiciones a la HLE y los mecanismos de inhibición enzimática propuestos por los autores para los dos tipos de compuestos se esquematiza en la figura 1.17.

Estos estudios permitieron dar los primeros pasos sobre la relación estructura-actividad antielastasa de los compuestos β -lactámicos monocíclicos, que pueden concretarse como sigue.⁸³ El reconocimiento específico de la enzima es aportado por el sustituyente en C3 (mejor alquilo que arilo), mientras que los sustituyentes en N1 y C4 deben favorecer el ataque nucleófilo del hidroxilo de la serina-195. Así, en las monolactamas **A**, hay un grupo acetato sobre C4 y los sustituyentes en N1 son grupos aceptores de electrones (GAE); mientras que en las monolactamas **B** ocurre al revés, un grupo éster en C4 con buenos grupos salientes (GS) en N1. En esta última disposición del grupo saliente, la interacción de la histidina-57 parece ser más fuerte⁸⁴. Posiblemente este comportamiento sea debido a que la enamina **I** en las monolactamas **A**, tras el ataque del nitrógeno del imidazol, puede evolucionar por desacilación del carbonilo (camino a), mecanismo menos probable en las monolactamas **B**, con el grupo aceptor de electrones (CO_2Et) sobre la enamina **I**.

Figura 1.17

Otros compuestos β -lactámicos con importantes propiedades antielastasa desarrollados por la Sociedad Merck, fueron la cefalosporina L-659,286⁸⁵ y la monolactama L-680,833⁸⁶ (Figura 1.18).

⁸¹ Firestone, R. A. y col. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7, 2255.

⁸² Doherty, J. B. y col. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2513.

⁸³ a) Knight, W. B. y col. *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, 296, 704. b) Beauve, C. y col. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13301.

⁸⁴ Marchand-Brynaert, J. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3955.

⁸⁵ Alpegiani, M.; Perrone, E. y col. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4003.

⁸⁶ Finke, P. E. y col. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2449.

Figura 1.18

En ambos compuestos hay un grupo electrófilo (GS1 y GS2) que puede ser eliminado por el ataque nucleófilo de la serina al carbono carbonílico de la β -lactama, generándose iminas (conjugada con un metileno terminal en C3 para la derivada de la cefalosporina). Seguidamente, la histidina se debe adicionar a la imina generada desde la monolactama y en el caso de la cefamicina, la adición será de tipo Michael.

Se han preparado, además, diferentes β -lactamas bicíclicas,⁸⁷ así como nuevas monolactamas⁸⁸ que presentaron fuertes inhibiciones de la HLE, pero que en los ensayos clínicos resultaron ser tóxicas. Sin

Figura 1.19

embargo, las 4-alkiliden-2-azetidionas⁸⁹ que se indican en la figura 1.19, con el grupo 3 α -hidroxietilo en sus estructuras, son potentes inhibidores de la HLE y no son tóxicas. Diferentes ésteres *Z/E* de la clase A presentaron, además, una importante actividad frente a dos metalo- β -lactamasas implicadas en procesos tumorales.

1.4. FÁRMACOS DE ACCIÓN DUAL.

En 1990 se dio a conocer la excelente actividad de los antibióticos de acción dual,⁹⁰ los cuales están formados por la unión de cefalosporinas y quinolonas antibacterianas (Q) mediante grupos éster o amida (L) (Figura 1.20). Estos compuestos permiten liberar la quinolona EN: 166762, un antibiótico que presenta una excelente actividad frente a bacterias Gram-(+) y Gram-(-).

Figura 1.20

El posible mecanismo de acción indicado en la figura supone que cuando el compuesto se une con las proteínas PBPs, las transpeptidasas bacterianas acilan el carbonilo de la β -lactama, provocando así la

⁸⁷ a) Thompson, K. R.; Finke, P. E.; Shah, S. K. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2283. b) Finke, P. E. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2277. c) Maiti, S. N. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 823.

⁸⁸ a) Maillard, J.-L. y col. *Clin. Chim. Acta* **1992**, 213, 75. b) Pitlik, J. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3129. c) Marchand-Brynaert, J. y col. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2423. d) Moreira, R. y col. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4861.

⁸⁹ a) Garbisa, S. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6120. b) Cainelli, G. y col. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2804.

⁹⁰ Christenson, J. G. y col. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, 34, 1895.

apertura del anillo β -lactámico y con ello, la liberación de la quinolona en el interior de la célula. Se consigue, por tanto, una doble acción antibiótica, ya que se inhibe la biosíntesis del peptidoglicano (β -lactama) y la actividad enzimática de la DNA-girasa (quinolona).

En esta misma línea, pero de manera más prolífica, se han empleado las β -lactamasas.⁹¹ Se ha demostrado que estas enzimas pueden liberar, desde pro-medicamentos basados en cefalosporinas,⁹² sustancias citotóxicas diversas, tales como doxorubicina,⁹³ vincamicina,⁹⁴ mitomicina C,⁹⁵ compuestos de platino⁹⁶ o derivados del taxol.⁹⁷

Las β -lactamasas actúan como vectores de los agentes anticancerosos facilitando la liberación del fármaco únicamente en las células tumorales (Figura 1.21) y para ello, los fármacos que se investigan están

Figura 1.21

constituídos por dos compuestos, uno formado por la asociación β -lactamasa/anticuerpo y el otro, por β -lactama/agente citotóxico. En primer lugar, se debe administrar al paciente una β -lactamasa unida a un anticuerpo (**Ac**) capaz de reconocer un antígeno específico (**Ag**) del cáncer que se quiere tratar, y a continuación, se administra el pro-medicamento. Las β -lactamasas, situadas sobre las células tumorales

(**CT**) mediante la interacción antígeno-anticuerpo, acilan el carbonilo de la β -lactama, provocando la apertura del anillo β -lactámico, que lleva asociada la liberación del agente citotóxico justamente en la célula tumoral.

Recientemente, los promedicamentos activados por β -lactamasas se han utilizado también como liberadores del óxido nítrico, NO [Figura 1.22 (a)]⁹⁸ y una cefalosporina inhibidora de la HLE [Figura 1.22 (b)], ha sido aplicada como portadora de compuestos antiinflamatorios.⁹⁹ En este último caso, la cefalosporina se encuentra formando ésteres con aspirina o diclofenac y se ha observado que la respuesta antiinflamatoria con estos fármacos es más rápida y duradera que con la administración directa del agente antiinflamatorio.

Figura 1.22

⁹¹ a) Jungheim, L. N.; Shepherd, T. A. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 21. b) Smyth, T. P. y col. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5699.

⁹² Senter, P. D. y col. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1507.

⁹³ Vrudhula, V. M. y col. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1380.

⁹⁴ Jungheim, L. N. y col. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2334.

⁹⁵ Vrudhula, V. M. y col. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2788.

⁹⁶ Hanessian, S. y col. *Can. J. Chem.* **1993**, 71, 896.

⁹⁷ Carter, P. y col. *Chem. Biol.* **1995**, 2, 223.

⁹⁸ Wang, P. G. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 1687.

⁹⁹ a) Veinberg, G. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 843. b) Grigan, N.; Veinberg, G. y col. *Chem. Het. Comp.* **2000**, 36, 1232.

Por otra parte, es bien conocido que la introducción de átomos de flúor en compuestos bioactivos puede incrementar sus propiedades farmacológicas, ya que aumenta la permeabilidad de membrana, las interacciones hidrofóbicas y su estabilidad en las transformaciones metabólicas. Por ello, en el desarrollo de nuevas β -lactamas se comienza a investigar la incorporación del átomo de flúor en sus estructuras.¹⁰⁰

1.5. SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS β -LACTÁMICOS.

Las estrategias sintéticas para la preparación de compuestos β -lactámicos bi- y policíclicos son muchas y muy diversas, pero todas mantienen en común (Figura 1.23) la formación de una monolactama convenientemente funcionalizada y con la estereoquímica apropiada en los centros C3 y C4, desde la cual se accede, por manipulaciones químicas de los sustituyentes R^1 y R^4 , a la mayoría de los sistemas policíclicos de interés.

Figura 1.23

En los siguientes subapartados se comentarán las diferentes metodologías utilizadas para la formación del anillo β -lactámico, así como las de la elaboración de los sistemas policíclicos, haciendo hincapié en la reacción de Staudinger para la síntesis de 2-azetidinonas y en las reacciones de ciclación radicalaria para la formación de β -lactamas policíclicas, que son las estrategias sintéticas desarrolladas en este trabajo.

1.5.1. Preparación del anillo β -lactámico.¹⁰¹

Las aproximaciones más utilizadas para la elaboración del anillo β -lactámico se esquematizan en la figura siguiente y están basadas en reacciones orgánicas tales como: cicloadiciones [2+2], carbonilaciones, reacciones iónicas, reacciones radicalarias y reacciones con organometálicos.

Figura 1.24

¹⁰⁰ Khlebnikov, A. F. y col. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 114.

¹⁰¹ Para revisiones sobre síntesis de 2-azetidinonas, véanse: a) Thomas, R. C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G. y col., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, págs. 533-725. b) Ternansky, R. J. y col. en *The Organic Chemistry of β -Lactams: Novel Methods for the Construction of the β -Lactam Ring*, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1993**, págs. 257-293. c) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631.

1.5.1.1a. Estrategia (a): Reacciones de cicloadición [2+2] cetena-imina.¹⁰²

El método más sencillo para la preparación de 2-azetidionas 1,3,4-trisustituidas, basado en la formación simultánea de los enlaces N1-C2 y C3-C4, es la reacción de cicloadición [2+2] cetena-imina (Figura 1.25), también llamada reacción de Staudinger,¹⁰³ en honor al primer químico que las sintetizó.

Figura 1.25

Normalmente la reacción se lleva a cabo térmicamente y en disolución empleando cloruros de ácido en presencia de trietilamina para generar las cetenas. También se han descrito reacciones fotoquímicas de cloruros de ácido con complejos de cromo¹⁰⁴ y la utilización

de α -diazocetonas¹⁰⁵ en la preparación de las cetenas. La inestabilidad de los cloruros de ácido, así como la dificultad en su manejo y aislamiento, han dado lugar al desarrollo de diversos agentes activantes de ácidos carboxílicos¹⁰⁶ para generar cetenas y también, el reactivo de Vilsmeier¹⁰⁷ $[(\text{Me})_2\text{N}^+=\text{CH}(\text{Cl})]\text{Cl}^-$ ha sido utilizado como activante de β -aminoácidos.

Uno de los aspectos más importantes de esta reacción es que el orden de adición de los reactivos parece determinar el mecanismo de la reacción y, por consiguiente, la estereoquímica de los centros C3 y C4 en los productos finales de reacción.¹⁰⁸ En general, cuando el cloruro del ácido se adiciona lentamente sobre una disolución que contiene la imina junto con una amina terciaria, los cicloaductos *cis* son los productos mayoritarios o exclusivos de la reacción. Por el contrario, cuando la amina terciaria se adiciona sobre una mezcla de la imina y el cloruro del ácido, se obtienen mezclas variables de los cicloaductos *cis* y *trans*, siendo la *trans*-2-azetidionona el estereoisómero mayoritario. Además, se ha observado que, en las condiciones de reacción, no hay isomerización entre las β -lactamas formadas.¹⁰⁹

Con objeto de interpretar los resultados experimentales, se han propuesto varios mecanismos para la reacción de Staudinger (Figura 1.26). Después del estudio crucial de Lynch y col.,¹¹⁰ está claro que cuando el cloruro del ácido **1** se adiciona sobre la disolución de la imina y la TEA, se forma la cetena **2** correspondiente. Bajo estas condiciones, la imina **3** reacciona con la cetena **2** para dar el intermedio zwitteriónico **4**, que, mediante un cierre electrocíclico, conduce a la β -lactama correspondiente **5** $\leftrightarrow$ **5'**. Este mecanismo es el que dará lugar preferentemente a la formación de *cis*-2-azetidiononas. Diferentes grupos de investigación han postulado que este resultado estereoquímico puede ser entendido en base a los *efectos torqueoelectrónicos*¹¹¹ que están presentes en la estructura del estado de transición (TS) asociado con la

¹⁰² Para revisiones sobre la Reacción de Staudinger, véanse: a) Ghosez, L. y col. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Eds.: Trost, B. M. y col., Pergamon Press, **1991**, pág. 90. b) Tidwell, T. T.; Fu, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465.

¹⁰³ Staudinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51.

¹⁰⁴ Hegedus, L. S. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5784.

¹⁰⁵ a) Podlech, J. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2566. b) Podlech, J. y col. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1849.

¹⁰⁶ a) Deshmukh, A. R. A. S. y col. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2215. b) Nahmany, M.; Melman, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5804. c) Jarrahpour, A. y col. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1568.

¹⁰⁷ a) Arrieta, A. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 845. b) Jarrahpour, A. y col. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2927.

¹⁰⁸ a) Bose, A. K. y col. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4091. b) Sordo, T. L. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6249. c) Cossío, F. P.; Ugalde, J. M. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 995.

¹⁰⁹ Barbaro, G.; Battaglia, A. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8480.

¹¹⁰ Lynch, J. E. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3792.

¹¹¹ a) Cossío, F. P. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2085. b) Sordo, T. L. y col. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7036. c) Alajarín, M.; Cossío, F. P. y col. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1106.

electrociclación conrotatoria. La estereoselección está determinada por la geometría *E* de la imina¹¹² y por su limitada torsión en el estado de transición conrotatorio. Además, las estructuras de los estados de transición que conducen a los isómeros *cis* son más polares que las correspondientes para dar los *trans*, por lo que los efectos de los disolventes polares deberán incrementar las diferencias de energía a favor de la formación de los cicloaductos *cis*.

Figura 1.26

Otros estudios sugieren que, en ausencia de base, la imina **3** puede reaccionar directamente con el cloruro del ácido **1** para dar el aducto **6**, que, por adición de cloruro, conduce a la amida **7**, intermedio que ha sido aislado en algunos casos.¹¹³ Esta amida, en presencia de la base, puede evolucionar hasta el enolato **8**, y éste, por reacción S_N2 intramolecular, hacia el cicloaducto **5'**. Esta última etapa se corresponde con un proceso 4-exo-trigonal favorecido que conducirá preferentemente a los cicloaductos *trans*. La ruta S_N2 , que implica una rotación libre alrededor del enlace N1–C4 y una torsión alrededor del enlace C2–C3, dará lugar a intermedios con estructuras bastante iónicas y que están sometidas a efectos torquoelectrónicos, lo que explica que se favorezca la formación de los isómeros *trans*.

La estereoquímica de los centros C3 y C4 en los productos finales de reacción no es fácil de predecir, pues son varios los factores que la determinan, entre ellos: la estructura,¹¹⁴ el tamaño de los sustituyentes

¹¹² a) Patai, S. en *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, John Wiley and Sons, New York, **1970**.
b) Guerra, A.; Lunazzi, L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7959.

¹¹³ a) Bose, A. K. y col. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3167. b) Bose, A. K.; Manhas, M. S. y col. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 213. c) Bose, A. K.; Manhas, M. S. y col. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6989.

¹¹⁴ a) Cossío, F. P. y col. *Org. Chem.* **2000**, *65*, 8458. b) Xu, J. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060.

sobre la cetena y la imina,¹¹⁵ la secuencia de adición de los reactivos,¹¹⁶ la temperatura¹¹⁷ y el disolvente utilizado.¹¹⁸

Es necesario, por tanto, controlar el resultado estereoquímico de la reacción de Staudinger para acceder a 2-azetidionas enantioméricamente puras. En principio, la quiralidad puede inducirse desde cualquiera de los componentes que intervienen en la reacción, es decir: cetenas quirales, iminas derivadas de aldehídos quirales o de aminas quirales, bases quirales y por último, catálisis quiral.

Cetenas quirales. El primer auxiliar quiral eficiente se debe a Evans y Sjögren, quienes desarrollaron el cloruro de (S)-(5-fenil-2-oxo-oxazolidin-3-il)acetilo (Figura 1.27) con elevada selectividad diastereofacial.¹¹⁹

Figura 1.27

Varios grupos desarrollaron posteriormente esta metodología con diferentes iminas¹²⁰ e incluso con iminas cíclicas de geometría (Z),¹²¹ y se han obtenido excesos diastereoméricos superiores al 95% con la oxazolidinona derivada de norefedrina,¹²² pero con la tartaramida de la figura siguiente, cuyo centro quiral director está en β respecto del nitrógeno amídico, se obtuvieron excesos diastereoméricos más modestos.

Figura 1.28

La configuración del carbono quiral contiguo al nitrógeno del cloruro de ácido parece gobernar el sentido de la inducción asimétrica, tal como podemos observar en la figura 1.29,¹²³ donde las configuraciones en C3 y C4 de las monolactamas **A** y **B** son contrarias, a pesar de tener la misma configuración el radical fenilo contiguo al carbonilo de la imidazolidinona.

Más tarde, se han utilizado otros auxiliares quirales. La oxazolidinona que proviene del (1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol proporciona excesos diastereoméricos excelentes y se puede eliminar fácilmente por

¹¹⁵ a) Moore, H. W. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2245. b) Just, G. y col. *Synth. Commun.* **1979**, 9, 117. c) Houk, K. M. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2813. d) Palomo, C. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1239.

¹¹⁶ Cossío, F. P. y col. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5869.

¹¹⁷ Xu, J. y col. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 990.

¹¹⁸ a) Sordo, T. L. y col. *J. Comput. Chem.* **1994**, 15, 479. b) Cossío, F. P. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3070.

¹¹⁹ Evans, D. A.; Sjögren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3783.

¹²⁰ a) Ojima, I. y col. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 625. b) Boger, D. L. y col. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5385.

¹²¹ a) Streith, J. y col. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, 74, 767. b) Alcaide, B. y col. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2005.

¹²² Cooper, R. D. G. y col. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485.

¹²³ Ikota, N. *Chem. Phar. Bull.* **1990**, 38, 1601.

Figura 1.32

Iminas derivadas de aminas quirales. Debido a la lejanía entre el centro quiral director y el centro de reacción, esta aproximación es la que ha proporcionado peores resultados de inducción asimétrica. Sin embargo, los resultados obtenidos por Lassaletta y col., con iminas derivadas de hidrazonas quirales (Figura 1.33),¹³² han sido excelentes.

Figura 1.33

Desde aminoácidos, en los mejores casos, sólo se han obtenido mezclas diastereoméricas de *cis*-monolactamas¹³³ en proporción 9:1, o de *trans*-monolactamas¹³⁴ en relación 10:1.

En esta aproximación, también se han utilizado diferentes aminas derivadas de carbohidratos.¹³⁵ En general, han proporcionado bajos resultados estereoquímicos pero como son fáciles de eliminar, se han utilizado con frecuencia para acceder a las 2-azetidinonas no sustituidas en N1, que han servido, entre otras aplicaciones, para preparar monolactamas inhibitoras de la HLE. En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha utilizado el 3,4;5,6-diacetonido del propanoditioacetal de D-glucosamina, **1'** (Figura 1.34) como inductor quiral en la reacción de Staudinger.¹³⁶ Siempre hemos obtenido *cis*-2-azetidinonas y la diastereoselectividad observada ha sido muy dependiente del sustituyente sobre el cloruro de ácido (R^3) utilizado. Así, con las iminas preparadas desde cinamaldehído, cuando R^3 es muy pequeño (OMe), se obtiene una mezcla diastereomérica en proporción 2:1, pero cuando el tamaño de R^3 aumenta, la selectividad también lo hace, dando exclusivamente el isómero (3*S*, 4*R*) con los grupos ftalimido^{136a} y butilo.^{136b,c}

¹³² Ver, por ejemplo: Lassaletta, J. M.; Fernández, R. y col. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2749 y referencias allí citadas.

¹³³ Ver, por ejemplo: Tenneson, S. M. y col. *Can. J. Chem.* **1980**, 58, 1605 y referencias allí citadas.

¹³⁴ Ver, por ejemplo: Nakaguchi, O. y col. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 3985.

¹³⁵ Para una revisión reciente, ver: Furman, B.; Chmielewski, M. y col. *Top. Het. Chem.* **2007**, 7, 101.

¹³⁶ a) Barton, D. H. R. y col. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1990**, 3211. b) Adonias, M.; Hernando, J. I. M. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2547. c) Anaya, J. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 837.

Figura 1.34

Bases quirales. Existen pocos estudios que intenten inducir quiralidad en la reacción de Staudinger por esta aproximación. Cooper¹²² 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 utilizando diferentes bases quirales en condiciones de reacción variables.

Doble inducción asimétrica. Lassaletta y col. han descrito un ejemplo (Figura 1.35) donde la quiralidad se induce a través de dos componentes: el precursor ceténico y la imina.¹³⁷ La reacción transcurre casi con total diastereoselectividad y con excelentes rendimientos para dar monolactamas no sustituidas en C4.

Figura 1.35

Catálisis quiral.¹³⁸ Lectka y col. han sido los primeros que han descrito una reacción de Staudinger enantioselectiva catalítica para la síntesis de β-lactamas.¹³⁹ La reacción (Figura 1.36) se lleva a cabo entre una imina no nucleófila y el cloruro de fenilacetilo en presencia de benzoilquinina **I**, un catalizador quiral nucleófilo no racémico. Las correspondientes *cis*-monolactamas se han sintetizado con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos.

Por otro lado, el grupo de Fu ha desarrollado un catalizador quiral organometálico¹⁴⁰ y el equipo de Mata¹⁴¹ ha investigado procesos estereoselectivos en fase sólida.

¹³⁷ Lassaletta, J. M.; Llera, J. M. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2893.

¹³⁸ Magriotis, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4377.

¹³⁹ a) Lectka, T. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7831. b) Lectka, T. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6626. c) Lectka, T. y col. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3461.

¹⁴⁰ a) Fu, G. C. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1578. b) Fu, G. C. y col. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 542. c) Fu, G. C. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11586.

¹⁴¹ Mata, E. G. y col. *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 208.

1.5.1.1b. Estrategias (a) y (b): Otras reacciones de cicloadición [2+2].

Las 2-azetidinonas 1,4-disustituídas o las 1,3,4-trisustituídas con grupos alquilo en la posición C3 no se obtienen con buenos rendimientos por reacción de Staudinger, debido fundamentalmente a la baja reactividad de los cloruros del ácido acético o sus homólogos. Para la preparación de estas monolactamas, se han utilizado otros tipos de cicloadicción [2+2], tales como, las que utilizan la reacción de Reformatsky de Gilman y Speeter,¹⁴² las llevadas a cabo entre clorosulfonilisocianatos (CSI) y vinilacetatos¹⁴³ o las realizadas entre enolésteres e iminas.¹⁴⁴ En este último caso, se puede inducir asimetría cuando se utilizan ésteres o amidas quirales (Figura 1.37), los cuales se recuperan en el transcurso de la reacción.

La *trans*-monolactama **SCH 48461** es un inhibidor de la absorción del colesterol en sangre¹⁴⁵ y el éster etílico de la fenilsulfona **L-652,117**, una *cis*-monolactama del tipo **B** (ver Figura 1.17), exhibe una importante inhibición de la HLE.¹⁴⁶

¹⁴² a) Gilman, H.; Speeter, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2255. b) Palomo, C. y col. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5736. c) Cossio, F. P. y col. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 74.

¹⁴³ a) Clauss, K. y col. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 539. b) Davies, D. E. y col. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7, Pergamon, New York, **1987**, págs. 237-284. c) Terashima, S. y col. *Tetrahedron* **1992**, 48, 55.

¹⁴⁴ Para revisiones, veáanse: a) Hart, D. J. y col. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447. b) Van der Steen, F.; Van Koten, G. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503. c) Cozzi, F. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.

¹⁴⁵ Braun, M. y col. *Synthesis* **1996**, 819.

¹⁴⁶ Palomo, C. y col. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1693.

Recientemente, el grupo de Fu, ha aplicado el acoplamiento asimétrico de alquinos y nitronas catalizado por cobre y el bisazaferroceno quiral **I**¹⁴⁷ para la preparación simultánea de los enlaces N1-C2 y C3-C4 (Figura 1.38). El catalizador **I** dirige el ataque del alquino por la cara *Re* de la nitrona.

Figura 1.38

1.5.1.2. Estrategia (c): Reacciones de carbonilación.

La formación simultánea de los enlaces N1-C2 y C2-C3 se ha llevado a cabo utilizando reacciones de carbonilación en presencia de metales de transición. Un tipo de sustratos ampliamente empleados en estas reacciones son las aziridinas,¹⁴⁸ donde la expansión del anillo de tres miembros se ha llevado a cabo por catálisis de rodio ([Rh(CO)₂Cl]₂), paladio [Pd(dba)₃/PPh₃] o cobalto [Co₂(CO)₈]. Estos procesos son regioespecíficos y estereoselectivos y la estereoquímica de la reacción es fuertemente dependiente del catalizador utilizado, de tal manera que hay retención de configuración si el catalizador es de rodio e inversión si es de cobalto.

Recientemente ha sido publicada la cianoamidación de cianoformamidas catalizada por paladio (Figura 1.39), para la formación del enlace C2-C3.¹⁴⁹

Figura 1.39

1.5.1.3. Estrategias (d), (e) y (f): Reacciones iónicas.

Estas reacciones las describiremos atendiendo al enlace del anillo β-lactámico que se va a formar.

¹⁴⁷ Fu, G. C. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4082.

¹⁴⁸ a) Calet, S.; Alper, H. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 931. b) Tanner, D. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2415. c) Davoli, P.; Alper, H. y col. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 518.

¹⁴⁹ Takemoto, Y. y col. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2978.

Enlace N1-C2.- Las reacciones más utilizadas han sido las condensaciones intramoleculares de β -aminoácidos¹⁵⁰ y las reacciones asimétricas de Mannich.¹⁵¹ Fülöp y col.,¹⁵² desde β -aminoácidos cíclicos y utilizando una reacción de Ugi multicomponente, han preparado β -lactamas bicíclicas.

Figura 1.40

Enlace N1-C4.- En la biosíntesis de β -lactamas, se produce la formación de este enlace y en el laboratorio, se consigue desde β -hidroxi-hidroxamatos.¹⁵³ Una de estas reacciones, llevada a cabo en fase sólida, utiliza la *N*-Cbz-treonina y una hidroxilamina fijada a una resina,¹⁵⁴ la cual se elimina por reacción con yoduro de samario.

Figura 1.41

Enlace C3-C4.- Dado que la formación de enlaces C-C por vía iónica es siempre delicada, hay pocos trabajos descritos utilizando esta metodología. Sin embargo, existen reacciones interesantes, como la que se detalla en la figura siguiente,¹⁵⁵ en la que por apertura nucleofílica de epóxidos se obtienen monolactamas con el grupo 3 α -hidroxietilo, responsable de la estabilidad de tienamicina a las β -lactamasas.

Figura 1. 42

La reacción de inserción carbenoide intramolecular catalizada por complejos de rodio,¹⁵⁶ también ha sido utilizada para la construcción de este enlace.

¹⁵⁰ Veáanse, por ejemplo: a) Roskamp, E. J. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9417. b) Escalante, J.; Juaristi, E. y col. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1883. c) González-Muñiz, R. y col. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, 14, 2161.

¹⁵¹ a) Badía, D. y col. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9030. b) Barbas III, C. F. y col. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9624.

¹⁵² Fülöp, F. y col. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1967.

¹⁵³ Para una revisión, ver: Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 49.

¹⁵⁴ Meloni, M. M.; Taddei, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 337.

¹⁵⁵ Deng, B.-L.; Marchand-Brynaert, J. y col. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3209.

¹⁵⁶ Watanabe, N. y col. *Synlett* **1994**, 1031.

1.5.1.4. Estrategia (f): Reacciones radicalarias.

Los trabajos publicados para la formación del enlace C3–C4 mediante esta metodología son relativamente pocos porque el desarrollo de la química radicalaria en síntesis orgánica es posterior al gran “boom” de la química de β -lactamas.

La ciclación radicalaria intramolecular de β -bromoenamidas [Figura 1.43(a)], utilizando el sistema Bu_3SnH -AIBN,¹⁵⁷ fue llevada a cabo por dos grupos de trabajo. Las diferencias fundamentales están basadas en la utilización de las agrupaciones difenilo o ditioacetato para la estabilización del radical terciario que se genera en la reacción y en que el grupo de H. Ishibashi partió de la amina quiral (*R*)-2-feniletilamina. Por otra parte, el equipo de Zard¹⁵⁸ ha preparado 2-azetidionas por ciclación radicalaria de enamidas utilizando xantatos y níquel [Figura 1.43(b)].

Figura 1.43

1.5.2. Preparación de β -lactamas policíclicas.¹⁵⁹

1.5.2.1. Sistemas carbocíclicos.

La construcción de los compuestos β -lactámicos bicíclicos carbapenémicos y carbacefémicos supone la resolución de dos problemas fundamentales, la síntesis de un sistema bicíclico tensionado y el control de la estereoquímica de los diferentes centros estereogénicos. En la Figura 1.44, se resumen algunos de los métodos más significativos para la síntesis de estos sistemas bicíclicos.

Los mayoría de los métodos utilizados van dirigidos hacia la formación del **enlace C2–C3**, en carbapenémicos, o el **C3–C4** en carbacefémicos y están basados principalmente en las reacciones

¹⁵⁷ a) Belletire, J. L. y col. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2335. b) Ishibashi, H. y col. *Synlett* **1995**, 912. c) Ishibashi, H. y col. *Tetrahedron* **1996**, 52, 489. d) Ikeda, M.; Ishibashi, H. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1763.

¹⁵⁸ a) Forbes, J. E. y col. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2565. b) Quiclet-Sire, B. y col. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1397.

¹⁵⁹ Para revisiones, veáanse: a) Palomo, C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G. y col., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, págs. 565-612. b) Kant, J. y col. en *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1993**, págs. 121-192. c) Southgate, R. y col. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Vol. 2, Ed.: Lukacs, G., Springer-Verlag, Heidelberg, **1993**, págs. 621-703.

intramoleculares tipo Wittig,¹⁶⁰ aldólica,¹⁶¹ condensación de Dieckmann,¹⁶² contracción de sulfuro de Eschenmoser¹⁶³ y la ciclación alquino-ión aciliminio.¹⁶⁴ Otros métodos de ciclación implican la formación del **enlace N1–C2** en ambos sistemas. Ejemplos de esta aproximación son: la inserción carbenoide con catalizadores de rodio (protocolo Merck),¹⁶⁵ la ciclación de compuestos tricarbónicos¹⁶⁶ y la ciclación vía complejos π -alil-Pd.¹⁶⁷ La aplicación de la secuencia adición de Michael a una monolactama no sustituida en N1, seguida de la pirólisis de un sulfóxido α,β -insaturado, permite obtener carbacefémicos con la formación simultánea de los **enlaces N1–C2** y **C2–C3**,¹⁶⁸ mientras que la formación simultánea de los **enlaces C2–C3** y **C3–C4**, en el sistema carbapenémico, se ha llevado a cabo por cicloadición 1,3-dipolar.¹⁶⁹

Figura 1.44

- ¹⁶⁰ **Carbapenémicos**, ver, por ejemplo: Huang, N. Z.; Miller, M. J. y col. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8067.
- ¹⁶¹ **Carbapenémicos**, ver, por ejemplo: Alcaide, B.; Sierra, M. A. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7125. **Carbacefémicos**, ver, por ejemplo: Mochida, K.; Hirata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3642.
- ¹⁶² **Carbapenémicos**, ver, por ejemplo: Seki, M.; Kondo, K. y col. *Synlett* **1995**, 315. **Carbacefémicos**, ver, por ejemplo: Zhang, T. Y. y col. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5991.
- ¹⁶³ Sakurai, O.; Horikawa, H. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7889.
- ¹⁶⁴ Metais, E.; Overman, L. E. y col. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9210.
- ¹⁶⁵ **Carbapenémicos**, ver, por ejemplo: a) Christensen, B. G.; Ratcliffe, R. W. y col. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 31. b) Kume, M. y col. *Tetrahedron* **1997**, *5*, 1635. **Carbacefémicos**, ver, por ejemplo: Moore, L. L.; Bodurow, C. C.; Doecke, C. W.; Eckrich, T. M.; Luke, W. A.; Morin Jr., J. M. y col. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2321.
- ¹⁶⁶ Wasserman, H. H. y col. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3743.
- ¹⁶⁷ a) Roland, S.; Genet, J.P. y col. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3007. b) Genet, J.P. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 621.
- ¹⁶⁸ Eudaly, J. A. y col. *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Cap. 22, Eds.: Bentley, P. H. y col., Spec. Pub. No. 70, Roy. Soc. Chem., London, **1989**.
- ¹⁶⁹ a) Gallagher, T.; Hales, N. J. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2309. b) Arumugam, N.; Raghunathan, R. y col. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8512.

Los procesos de metátesis¹⁷⁰ en dienos y eninos catalizados por Mo y Ru se han aplicado, recientemente, en la síntesis de carbacefémicos y homólogos superiores; mientras que la ciclación intramolecular de eninos¹⁷¹ con catalizadores de Ru y $[W(CO)_5]$ permite acceder a los sistemas carbapenámicos y carbapenémicos, respectivamente.

Aunque la elaboración del sistema carbapenémico ha sido ampliamente estudiada, hay pocos ejemplos para la formación del **enlace C4–C5**. Entre ellos, es preciso destacar la ciclación de tipo Aza-Cope/Mannich¹⁷² y la ciclación de iluro de yodonio catalizada por Rh(II) o por ácido.¹⁷³ Así mismo, la ciclación carbonil-énica estereoselectiva promovida por ácidos de Lewis¹⁷⁴ permite elaborar el enlace **C4–C5** en el sistema carbacefámico.

La formación del **enlace N1–C7** para la preparación del sistema carbapenámico está documentada desde pirroles¹⁷⁵ y por ataque intramolecular del nitrógeno N1 sobre complejos η^1 -alnil-Pd y η^3 -propargil-Pd.¹⁷⁶

Dentro de la síntesis de β -lactamas bicíclicas, cabe destacar el extraordinario avance en la preparación de otros tipos de estructuras que no se engloban en los derivados carbapenémicos y carbacefémicos convencionales.¹⁷⁷

Nuestro grupo de trabajo, estudiando el comportamiento de las monolactamas **A** y **B** (Figura 1.45) frente a diferentes nucleófilos, ha preparado el carbacefémico **C** y el carbacefámico **C1**, altamente funcionalizados y enantioméricamente puros.¹⁷⁸

Figura 1.45

¹⁷⁰ a) Tarling, C.; Holmes, A. B. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1695. b) Barret, A.G.M. y col. *Chem. Commun.* **1996**, 2231.

¹⁷¹ a) Mori, M. y col. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3245. b) Sordo, T. L. y col. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7929.

¹⁷² Sakurai, O. y col. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2527.

¹⁷³ Vaid, R. K. y col. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6981.

¹⁷⁴ Alcaide, B. y col. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4205.

¹⁷⁵ Gilchrist, T. L. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 3005.

¹⁷⁶ Mori, M. y col. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8068.

¹⁷⁷ Para revisiones sobre la síntesis de β -lactamas bi- y tricíclicas fusionadas de estructura no convencional, ver: a) Sierra, M. A. y col. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5743. b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 245.

¹⁷⁸ a) Anaya, J.; Ruano, G. y col. *Synlett* **1999**, 1441. b) M^a Rosario Domínguez Méndez. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca **1999**. c) Gema Ruano Plaza. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca **2002**.

Los dos procesos de ciclación mostrados fueron estereoespecíficos y el proceso tandem llevado a cabo en la monolactama **B**, además, regioespecífico. En este último caso, junto con el compuesto carbacefémico **C**, se obtuvieron la trilactama **T** y su precursor, una β -lactama bicíclica no condensada, **M**.^{178a,c}

Recientemente, se ha descrito una síntesis asimétrica¹⁷⁹ rápida y eficiente de un carbacefámico no clásico, donde la etapa clave es una reacción hetero Diels-Alder entre la bencilamina derivada del aldehído de Garner y el dieno de Danishefsky (Figura 1.46). El proceso se completa mediante una interesante secuencia de reacciones a partir del cicloaducto **B**, con la configuración adecuada del carbacefámico buscado, que termina con la formación del enlace **N1–C8** por β -lactamización.

Figura 1.46

En contraste con el enorme número de síntesis de β -lactamas bicíclicas de estructura clásica, el estudio de los sistemas tricíclicos es un campo relativamente poco explorado dentro del campo de los antibióticos β -lactámicos. Sin embargo, los trinemes¹⁸⁰ han sido objeto de especial interés debido a las importantes propiedades biológicas de estos compuestos.⁶¹⁻⁶⁴ Los métodos desarrollados para la preparación de trilactamas están dirigidos hacia la obtención del sanfetrinem (GV 104326) y la primera síntesis descrita para este compuesto (Figura 1.47) se fundamenta en una reacción de tipo Mukaiyama entre el 1-trimetilsiloxiciclohexeno y una 4-acetoxi-2-azetidiona.¹⁸¹

Figura 1.47

¹⁷⁹ Avenzoa, A.; Peregrina, J. M. y col. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 598.

¹⁸⁰ a) Hanessian, S. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2535. b) Andreotti, D. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2019. c) Di Fabio, R.; Rossi, T. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2025. d) Hanessian, S. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1857. e) Ghiron, C. y col. en *Targets Heterocyclic Systems-Chemistry and Properties*, Vol. 1, Eds.: Attanasi, O. A. y col., Società Chimica Italiana, Roma, **1997**, págs. 161-186. f) Hannessian, S. y col. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3427. g) Kanno, O. y col. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5639.

¹⁸¹ Perboni, A. y col. en *Recent Advances in Chemistry of Anti-Infective Agents*, Eds.: Bentley, P.H.; Ponsford, R., Cambridge, **1992**, págs. 21-35.

En cuanto a los sistemas benzocondensados, los benzocarbacefémicos son los que mayor atención han recibido,¹⁸² pero sólo existen dos antecedentes, ambos en forma racémica, para la síntesis de 2,3-benzo-carbapenémicos por vía iónica. Uno de ellos debido a Wakselman,¹⁸³ trata de una reacción de sustitución aromática intramolecular promovida por cobre, en monolactamas sustituidas en C4 por el 2-(o-bromofenil)etilo, y el segundo, descrito por Gilchrist, está basado en la β -lactamización de indoles convenientemente sustituidos.¹⁸⁴

La síntesis de otras estructuras tricíclicas es un campo en expansión y son muchas las metodologías desarrolladas para acceder a estos sistemas.¹⁸⁵ Las más utilizadas por vía iónica son aquellas que implican la formación del anillo central **B** ya sea por el método de la oxalimida,¹⁸⁶ por el protocolo Merck¹⁸⁷ o mediante las reacciones de condensación aldólica¹⁸⁸ y de tipo Wittig.¹⁸⁹

Alcaide y col.¹⁹⁰ han descrito la preparación de un 4,5-benzocarbacefémico desde una 4-(o-bromofenil)-2-azetidinona por reacción de Heck (Figura 1.48) y el equipo de Grigg,¹⁹¹ ha preparado dos homólogos de dicho sistema desde una yodoaril-monolactama por una ciclación catalizada por paladio.

Figura 1.48

La preparación simultánea de los anillos **B** y **C** se ha llevado a cabo, entre otros métodos, mediante las reacciones de Pauson-Khand¹⁹² y de Diels-Alder intramolecular.¹⁹³ Un método muy interesante de esta aproximación, lo ha desarrollado el grupo de Gallagher^{169a} a través de una cicloadición 1,3-dipolar en iluros de azometino (Figura 1.49). Los 1,3-dipolos se generan por descarboxilación de oxazolidinonas fusionadas al

¹⁸² Para ejemplos, véanse: a) Hegedus, L. S. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2680. b) Gilchrist, T. L. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1203.

¹⁸³ Wakselman, M. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1899.

¹⁸⁴ Gilchrist, T. L. y col. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8693.

¹⁸⁵ Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5377.

¹⁸⁶ Por ejemplo, ver: Hannesian, S. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2285.

¹⁸⁷ Por ejemplo, ver: Heck, J. V. y col. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1519.

¹⁸⁸ Por ejemplo, ver: Alcaide, B. y col. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6589.

¹⁸⁹ Por ejemplo, ver: Jackson, P. M. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029.

¹⁹⁰ Alcaide, B.; Sierra, M. A. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2913.

¹⁹¹ Grigg, R. y col. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9053.

¹⁹² Por ejemplo, ver: a) Alcaide, B.; Sierra, M. A. y col. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6901. b) Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786.

¹⁹³ Por ejemplo, ver: Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3310.

anillo β -lactámico, los cuales experimentan una reacción de cicloadición [3+2] con diferentes dipolarófilos cíclicos.

Figura 1.49

El equipo de Alcalde, mediante un proceso tandem sin precedentes (Figura 1.50), denominado reagrupamiento de alenoles/cicloadición de Diels-Alder,¹⁹⁴ ha sintetizado una gran variedad de β -lactamas tricíclicas con buenos rendimientos y elevada estereoselectividad.

Figura 1.50

Finalmente, la preparación del sistema benzocarbacefémico por formación del anillo de 2-azetidinona (**A**) ha sido documentada desde carbometoxidiazoamidas bicíclicas, por reacción de inserción carbenoide intramolecular.¹⁹⁵

1.5.2.2. Sistemas heterocíclicos.

La síntesis de penicilinas ha sido poco desarrollada y la preparación de cefalosporinas se ha llevado a cabo, principalmente, por formación del **enlace C4-S** desde penicilinas sulfonadas.¹⁹⁶ Sin embargo, se han descrito muchos trabajos sobre la preparación de isocefémicos e iso-oxacefémicos, basados en la formación de los **enlaces S4(O4)-C5** o **C3-S4(O4)**.

Normalmente, la formación de estos sistemas se realiza según se indica en la figura siguiente. Se parte de una monolactama no sustituida en N1 y con un grupo hidroximetilo en C4, que puede estar formando ésteres sulfónicos o sililéteres como el ejemplo (a). En este caso, por reacción de inserción carbenoide intermolecular y desprotección del grupo sililo, se construye el sistema bicíclico por reacción de

¹⁹⁴ Alcalde, B.; Almendros, P. y col. *Chem. Commun.* **2002**, 1472.

¹⁹⁵ Wee, A. G. H. y col. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4404.

¹⁹⁶ Para una revisión, ver: Morin, R. B. y col. en *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Vols.1-3, Academic Press, New York, **1982**.

Mitsunobu.¹⁹⁷ Por el camino (b), se esterifica el alcohol con un compuesto 1,3-dicarbonílico y seguidamente se activa el N1, que será desplazado por una base.¹⁹⁸

Figura 1.51

En este contexto, nuestro grupo de trabajo, siguiendo la ruta (a) de la figura anterior, pero utilizando en la última etapa reacciones de desplazamiento, ha llevado a cabo la síntesis enantioselectiva de ambos sistemas cefémicos,^{197b} y desde la monolactama **A**, hemos preparado los iso-oxacefémicos no convencionales que se indican a continuación.¹⁹⁹

Figura 1.52

Recientemente, ha sido descrita la preparación de un análogo de isooxacefémicos (3N-4O), desde el éster metílico de la glicina, donde la etapa clave es la introducción de hidroxilamina por reacción fotoquímica de Barton.²⁰⁰

Entre las diferentes metodologías desarrolladas para la preparación de otras β -lactamas no clásicas, es preciso señalar: a) la termólisis de oxazolidinonas en presencia de aldehídos y tiocetonas, mediante la cual el equipo de Gallagher (ver Figura 1.49) ha preparado oxapenámicos y penámicos, respectivamente;²⁰¹ y b) los procesos de metátesis, con los que Barret y col. han sintetizado estos mismos sistemas y homólogos superiores (Figura 1.53), incluyendo análogos con nitrógeno en el segundo anillo.²⁰²

¹⁹⁷ a) Hrytsak, M.; Durts, T. *Heterocycles* **1987**, 26, 2393. b) Gero, S. y col. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6641. c) Nyitrai, J. y col. *Monat. Chem. (Chem. Month.)* **2004**, 135, 671.

¹⁹⁸ Hakimelahi, G. H.; Hwu, J. R. y col. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 813 y referencias allí contenidas.

¹⁹⁹ Anaya, J. y col. *Synlett* **1997**, 281.

²⁰⁰ Hakimelahi, G. H.; Chao, I. y col. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2461.

²⁰¹ a) Gallagher, T.; Hales, N. J. y col. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3438. b) Gallagher, T.; Hales, N. J. y col. *Chem. Commun.* **1999**, 249.

²⁰² a) Barret, A.G.M.; Gibson, V. C. y col. *Chem. Commun.* **1997**, 155. b) Barret, A.G.M.; Gibson, V. C. y col. *Chem. Commun.* **1997**, 1375. c) Barret, A.G.M.; Gibson, V. C. y col. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7893. d) Barret, A.G.M.; Procopiou, P. A. y col. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3716.

Figura 1.53

Además, por reacción de los enoltriflatos de cefalosporinas con diferentes olefinas²⁰³ (Figura 1.54) o desde cetosulfonas,²⁰⁴ se han sintetizado β -lactamas tricíclicas con un anillo de cuatro o cinco eslabones, respectivamente, fusionado al esqueleto cefémico. Se ha encontrado que las furo[2,3]cefem sulfonas mejoran a las cefalosporinas en la estabilidad hacia la ruptura hidrolítica al pH fisiológico (7.4) y en la actividad inhibidora de la HLE.

Figura 1.54

Finalmente, el equipo de B. Alcaide utilizando diferentes procesos de cicloadición 1,3-dipolar²⁰⁵ y las reacciones tandem ciclación de alenos/reacción intramolecular de Heck,²⁰⁶ ha preparado de forma regio- y estereoselectiva diferentes estructuras tricíclicas no convencionales (Figura 1.55).

Figura 1.55

1.5.3. Síntesis de β -lactamas policíclicas por vía radicalaria.

Las condiciones de reacción suaves y la alta diastereoselectividad con las que transcurren las reacciones radicalarias,²⁰⁷ han hecho que en los últimos años se hayan desarrollado diferentes metodologías para la elaboración de moléculas orgánicas complejas, así como para la preparación de nuevas β -lactamas.

²⁰³ Elliott, R. L. y col. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4998.

²⁰⁴ Alpegiani, M.; Perrone, E. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 687.

²⁰⁵ Alcaide, B. y col. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5391.

²⁰⁶ Alcaide, B. y col. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1719.

²⁰⁷ Para revisiones sobre química radicalaria en general, véanse: a) Giese, B. en *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**. b) Curran, D. P. y col. en *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH, New York, **1996**. c) RajanBabu, T. V. en *Radicals in Organic Synthesis*, Vols. 1 y 2, Eds.: Renaud, P.; y col., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. d) Zard, S. Z. en *Radical Reactions in Organic Síntesis*, Oxford University Press, New York, **2003**.

La metodología radicalaria más aplicada en la síntesis de β -lactamas clásicas²⁰⁸ ha sido el sistema Bu_3SnH -AIBN, en monolactamas insaturadas que contienen átomos de halógeno, selenio o azufre en sus estructuras. Estos últimos sustratos han sido utilizados en nuestro grupo de trabajo (Figura 1.56) para la preparación enantioselectiva de los sistemas carbapenémico²⁰⁹ y 4-metil-carbapenámico.²¹⁰

Figura 1.56

Utilizando esta metodología, Alcaide y col. han preparado desde enino-2-azetidinonas,²¹¹ diferentes carbapenámicos, carbacefámicos y otros sistemas bicíclicos no convencionales, tanto en forma racémica como en formas ópticamente puras. Así mismo, utilizando compuestos aromáticos como precursores de radicales libres (Figura 1.57), han sintetizado sistemas bicíclicos de distintos tamaños y altamente funcionalizados desde aductos Baylis-Hilman²¹² derivados de 1-alquenil o 1-alkilnil-4-oxazetidin-2-carbaldehídos. Los autores explican la formación de los productos observados mediante una competencia entre procesos tandem por adición radicalaria Michael/ciclación *endo* (a) y por adición radicalaria/adición Michael (b), dependiendo de la naturaleza del promotor radicalario.

Figura 1.57

En cuanto a los benzocondensados, el grupo de Alcaide ha aplicado el sistema clásico Bu_3SnH /AIBN para acceder de manera sencilla y eficiente a los sistemas 3,4-benzocarbapenémicos y 3,4-benzocarpa-

²⁰⁸ Bachi, M. D. en *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Cap. 6, Eds.: Bentley, P. H. y col., Spec. Pub. N° 70, Roy. Soc. Chem., London, 1989.

²⁰⁹ a) Anaya, J. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 867. b) Anaya, J.; Laso, N. M. y col. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 609.

²¹⁰ Anaya, J.; Laso, N. M. y col. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2137.

²¹¹ a) Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5377. b) Alcaide, B.; Almendros, P. y col. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3795.

²¹² Por ejemplo, ver: Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1612 y referencias allí citadas.

cefémicos,²¹³ tanto en forma racémica como ópticamente pura. Por esta metodología, Penfold y col. han descrito la síntesis de una β -lactama tricíclica no convencional (Figura 1.58) a través de una ciclación radicalaria 7-*endo* en metilenciclopropil-2-azetidionas.²¹⁴

Figura 1.58

El sistema $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ también ha sido aplicado en la síntesis de cefámicos, oxacefámicos y homólogos superiores. Bachi y col.²¹⁵ han estudiado el efecto del sustituyente sobre el grupo aceptor de radicales en las 4-oxoalil-2-azetidionas **A** y **B** (Figura 1.59). Las diferencias observadas en los modos de ciclación se han asociado a factores tales como, acelerantes termoquímicos, éstericos y polaridad de enlace.

Figura 1.59

La química radicalaria de óxido-reducción²¹⁶ también ha sido aplicada en la preparación de compuestos β -lactámicos. Así, la síntesis de carbacefémicos y carbacefámicos (Figura 1.60) se ha llevado a cabo utilizando sales de cobre²¹⁷ y manganeso,²¹⁸ respectivamente. En este último caso, junto al carbacefámico, se obtuvo un compuesto tricíclico como producto mayoritario de reacción.

Figura 1.60

²¹³ Alcalde, B. y col. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2767.

²¹⁴ Penfold, D. J.; Kilburn, J. D. y col. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10347.

²¹⁵ Bachi, M. D. y col. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1841

²¹⁶ Para revisiones sobre diferentes metodologías radicalarias de óxido-reducción, veáanse: a) Jasperse, C. P. y col. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1237. b) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 307. c) Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 339. d) Skrydstrup, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 345. e) Gansäuer, A. y col. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2771. f) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10351.

²¹⁷ Udding, J. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, N. y col. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3123.

²¹⁸ Crocker, P. J.; Miller, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6176.

Finalmente, en nuestro grupo de trabajo, hemos aplicado la química radicalaria del monocloruro de titanoceno en 4-epoxi-2-azetidionas sustituidas en N1 con diferentes aceptores radicalarios (Figura 1.61).²¹⁹ No conocemos otros precedentes sobre la aplicación de esta metodología en la química de β -lactamas.

Figura 1.61

En estos trabajos, las reacciones de las epoximonolactamas **I-IV** con cloruro de titanoceno (Cp_2TiCl) se llevaron a cabo por adición inversa, esto es, adicionando el epóxido sobre el reactivo. Los epoxiésteres **I** y los epoxialdehídos **II** condujeron a carbacefámicos, mientras que los epóxidos **III** y **IV** dieron estructuras tricíclicas no convencionales. En todos los casos, las ciclaciones radicalarias fueron regio- y estereoselectivas.

Es preciso indicar que la trilactama **T3** obtenida desde el epóxido **IVa α** , así como las aminas bicíclicas no condensadas **B4**, formadas desde los cuatro isómeros **IV**, se corresponden con los productos de adición de los radicales bencílicos, generados por apertura homolítica del anillo oxiránico, a los carbonos carbonílicos de

²¹⁹ a) Grande, M. y col. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8243. b) Grande, M. y col. *Tetrahedron* **2003**, 59, 241. c) Grande, M. y col. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2024.

las funciones lactona y lactama, respectivamente. Estas adiciones no habían sido descritas con anterioridad, para este tipo de radicales.

Los resultados obtenidos en las reacciones con Cp_2TiCl de los epoxiésteres **I** y **III**, así como de los epoxialdehídos **II**, serán discutidas en el capítulo tres de esta memoria, apartado 3.2, dado que, en el presente trabajo, se amplía el estudio de estos sustratos con las reacciones llevadas a cabo con el reactivo de Ti(III) en condiciones de adición directa.

Con objeto de simplificar el desarrollo del apartado 3.2, se detallarán seguidamente los aspectos fundamentales de la metodología radicalaria del monocloruro de titanoceno.

1.6. QUÍMICA RADICALARIA DEL CLORURO DE TITANOCENO.

El cloruro de bis(ciclopentadienil) titanio (Cp_2TiCl) o monocloruro de titanoceno, descrito por Green y col. como un sólido amarillo verdoso sensible al aire,²²⁰ se encuentra formando dímeros en estado sólido pero en presencia de disolventes dadores de electrones, el dímero se disocia para dar monómeros (Figura 1.62), los

cuales pueden considerarse como radicales metálicos solvatados.

Figura 1.62

El reactivo se obtiene de forma cuantitativa por reducción con Zn^0 o Mn^0 desde el producto comercial dicloruro de bis(ciclopentadienil)-titanio (Cp_2TiCl_2) en tetrahidrofurano y su formación se puede seguir observando el cambio de color de la

disolución, inicialmente roja del reactivo Ti(IV) y posteriormente verde del Ti(III).

En 1988, W. A. Nugent y T. V. RajanBabu descubrieron que esta especie de Ti(III) promovía la apertura reductora de epóxidos²²¹ y que, a diferencia de otros reactivos descritos anteriormente,^{216a,d} el radical β -metaloxi generado **A** (Figura 1.63), podía ser atrapado por olefinas, o ser reducido al correspondiente anión, dependiendo de las condiciones de reacción. El mecanismo que propusieron para estas reacciones se resume a continuación.

Figura 1.63

²²⁰ Green, M. L. H. y col. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000.

²²¹ Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8561.

La reacción comienza con la formación de un complejo σ entre el oxígeno oxiránico y el Ti(III) paramagnético que libera energía al abrir el oxirano. La ruptura homolítica del epóxido es controlada, generalmente, por la estabilidad del radical formado, de tal forma que la apertura del oxirano se produce regioselectivamente, quedando el radical sobre el carbono más sustituido. Este radical **A** es el intermedio clave de la reacción. Puede ser atrapado por olefinas para generar nuevos radicales, captar hidrógeno a tioles y al ciclohexadieno o puede reducirse, por combinación con la especie de Ti(III), para dar los aniones **B**, los cuales evolucionan, por eliminación de óxidos de titanio complejos, hasta alquenos. Esta última reacción puede evitarse manteniendo baja la concentración de Cp_2TiCl en el medio de reacción, lo cual se consigue adicionando lentamente el reactivo de Ti(III) sobre el epóxido.

Las primeras aplicaciones sintéticas derivadas del mecanismo anteriormente descrito fueron recogidas por Nugent y RajanBabu en un trabajo posterior.²²² De todas ellas, hemos seleccionado dos ejemplos referidos a la formación de enlaces C-C, por ser ésta la aplicación que desarrollaremos en el presente trabajo.

Figura 1.64

Una contribución importante sobre la apertura reductora de epóxidos con cloruro de titanoceno ha sido la aportada por A. Gansäuer,²²³ que consiguió repetir las reacciones descritas por Nugent y RajanBabu empleando cantidades catalíticas de la especie de Ti(III) en vez de utilizar cantidades estequiométricas o exceso de reactivo. En la figura siguiente se reproduce el ciclo catalítico descrito por el autor para la reducción del 4-fenil-2-metil-1,2-epoxibutano hasta el alcohol correspondiente, con sólo el 5% en moles de la especie de Ti(III).

Figura 1.65

²²² Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986.

²²³ a) Gansäuer, A. *Synlett* **1998**, 801. b) Gansäuer, A. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849. c) Gansäuer, A. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 101. d) Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1998**, 2143.

El radical terciario generado capta un átomo de hidrógeno del ciclohexadieno y el complejo formado se hidroliza con el clorhidrato de colidina, se libera el dicloruro de titanoceno y éste se reduce con manganeso hasta monocloruro, que repite el ciclo.

Conseguido el ciclo catalítico, A. Gansäuer abordó la enantioselectividad controlada por el reactivo de titanio.^{216e} Estudió la apertura de *meso*-epóxidos con distintos complejos quirales de titanio y encontró que el derivado del mentol de la figura siguiente conducía a los mejores resultados estereoquímicos.

Figura 1.66

En principio, se forman dos radicales diastereoisoméricos cuya formación es controlada por la esfera de ligandos del titanio, que después de la ruptura protónica del enlace oxígeno-titanio, produce enantiómeros. El proceso catalítico ha sido mejorado recientemente, con la utilización de 1,4-ciclohexadienos sustituidos como donadores de hidrógeno.²²⁴ Estos compuestos son más baratos que los habituales, Bu_3SnH o 2-metil-2-propanotiol y no son tóxicos.

A continuación, se presentan algunas síntesis de productos naturales con estructuras complejas, que en algunas etapas han utilizado las reacciones de epóxidos con Cp_2TiCl , ya sea en condiciones catalíticas, en cantidades estequiométricas o con exceso del reactivo.

A. Gansäuer, por aplicación del ciclo catalítico, preparó, entre otras, la molécula de la figura siguiente, un intermediario clave en la síntesis de esteroides modificados.²²⁵ La reacción se lleva a cabo atrapando el radical vinílico intermedio con acrilato de *tert*-butilo.

Figura 1.67

S. C. Roy y col. han preparado el furanolignano ($\pm$)-Sesamin²²⁶ utilizando dos equivalentes de Cp_2TiCl en presencia de yodo, para atrapar al radical final.

Figura 1.68

²²⁴ Gansäuer, A. y col. *Synthesis* **2004**, 2567.

²²⁵ Gansäuer, A. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3206.

²²⁶ a) Roy, S. C. y col. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9337. b) Roy, S. C. y col. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3242.

B. M. Trost y col. describen una síntesis de (-)-Siccanin²²⁷ por ciclación radicalaria 6-exo de un epóxido con exceso de Cp_2TiCl (Figura 1.69). El radical final minoritario dió directamente el anillo tetrahydrofuránico fusionado al sistema tetracíclico, mientras que el mayoritario se transformó en dos etapas en Siccanin.

Figura 1.69

En la síntesis de ($\pm$)-Smenospondiol,²²⁸ T. Takahashi y col. describieron por primera vez la utilización del Cp_2TiCl para promover la reacción en cascada de un epóxido poliinsaturado.

Figura 1.70

En un trabajo paralelo, A. F. Barrero y col. utilizaron epóxidos derivados del farnesol para obtener terpenos bicíclicos con esqueletos de distinto tamaño, dependiendo de la posición del doble enlace que actúa como aceptor final de radicales.²²⁹

Figura 1.71

Es preciso señalar la gran aportación del grupo del Prof. A. Fernández Mateos en la ampliación de las aplicaciones sintéticas descritas para esta metodología radicalaria. Este grupo ha desarrollado en nuestro Departamento la adición de los radicales generados desde epóxidos con Cp_2TiCl al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas²³⁰ y a la función nitrilo.²³¹

²²⁷ a) Trost, B. M. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 3943. b) Trost, B. M. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12565.

²²⁸ Takahashi, T.; Haruo, Y. y col. *Synlett* **2001**, 1935.

²²⁹ Barrero, A. F. y col. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4074.

²³⁰ a) Fernández Mateos, A. y col. *Org. Lett.* **1999**, 1, 607. b) Fernández Mateos, A. y col. *Synlett* **2004**, 2553.

²³¹ Fernández Mateos, A. y col. *Synlett* **2004**, 1011.

En un excelente trabajo publicado recientemente,²³² se pone de manifiesto la versatilidad sintética de estas nuevas adiciones radicalarias, las cuales parecen estar facilitadas por una precomplejación de la especie de Ti(III) con el oxígeno carbonílico o con el nitrógeno del grupo ciano.

Figura 1.72

Entre las moléculas complejas preparadas por este grupo, destacamos la síntesis de cicloalcanoles (Figura 1.73), que fueron convenientemente transformados en fragmentos de limonoides con actividad antifeedent de insectos (a).²³³ Y, recientemente, han preparado desde epoxinitrilos derivados de geraniol, farnesol o geranilgeraniol,²³⁴ compuestos policíclicos con alta diastereoselectividad, como se ilustra en la figura (b), con la reacción tandem en la que se crearon siete estereocentros.

Figura 1.73

El grupo de A. F. Mateos también ha estudiado las reacciones de diferentes epoxiésteres con Cp_2TiCl y ha encontrado, que estos radicales se adicionan a formiatos²³⁵ mediante los procesos 5- y 6-exo.

Figura 1.74

²³² Fernández Mateos, A. y col. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9973.

²³³ Ana Isabel Ramos Silvo. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca **1999**.

²³⁴ Fernández Mateos, A. y col. *Synlett* **2007**, 2718.

²³⁵ Fernández Mateos, A. y col. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7755.

Las reacciones de epoxycarbonilos con cloruro de titanoceno, descritas anteriormente, han sido aplicadas en nuestro Departamento por otros grupos de investigación. El Prof. F. Bermejo y col. han sintetizado lactonas tricíclicas²³⁶ a partir de epoxicetonas derivadas de la carvona (Figura 1.75), nuestro equipo ha preparado diferentes β -lactamas bicíclicas (Figura 1.61, pág. 40) partiendo de epoxialdehídos^{219c} y en este trabajo, se han utilizado las reacciones de epoxinitrilos para la preparación de nuevos compuestos β -lactámicos bi- y tricíclicos,²³⁷ como veremos seguidamente.

Figura 1.75

Otras reacciones radicalarias promovidas por el monocloruro de titanoceno.

En los últimos años, varios grupos de investigación han descrito otras reacciones radicalarias promovidas por el cloruro de titanoceno. Así, S. C. Roy y col. han descrito, entre otras muchas más aplicaciones del reactivo de Ti(III),²³⁸ las ciclaciones de α -bromo cetonas alifáticas y aldehídos aromáticos.

Figura 1.76

El grupo de A. F. Barrero ha realizado reacciones de acoplamiento intermolecular en haluros alílicos y bencílicos²³⁹ (Figura 1.77), así como acoplamientos reductivos de vinilepóxidos.²⁴⁰

Figura 1.77

El grupo de J. M. Cuerva y J. E. Oltra, entre otras aplicaciones del Cp_2TiCl ,²⁴¹ ha descrito las nuevas reacciones del reactivo de Ti(III) en presencia de agua, referidas a la reducción selectiva de cetonas y a la

²³⁶ Bermejo, F. y col. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5275.

²³⁷ a) Grande, M. y col. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3017. b) Grande, M. y col. *Synlett* **2007**, 1243.

²³⁸ a) Roy, S. C. y col. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6115. b) Roy, S. C. y col. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5949.

²³⁹ a) Barrero, A. F. y col. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2301. b) Barrero, A. F. y col. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2251.

²⁴⁰ Barrero, A. F. y col. *Org. Lett.* **2006**, 8, 669.

²⁴¹ Por ejemplo, ver: a) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Echavarren, A. M. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7515. b) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Robles, R. y col. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1616.

hidrogenación de alquenos y alquinos.²⁴² Los autores proponen que ambas reacciones deben iniciarse desde el complejo tricoordinado **A** (Figura 1.78), estructura propuesta recientemente por el equipo de T. Skrydstrup para el reactivo de Ti(III),²⁴³ y el agua parece actuar por mecanismos diferentes, como un donador radicalario de hidrógeno en ambos procesos.

Figura 1.78

Así, en la reducción de cetonas **(a)**, la coordinación de uno de los Ti(III) del complejo **A** con el oxígeno carbonílico debe promover la eliminación del ácido de Lewis (MCl_2) para generar el radical β -metaloxi **B** y liberar el reactivo Cp_2TiCl . La combinación de ambas especies radicalarias, dará el anión **C**, que evolucionará, captando un hidrógeno del agua, hasta el alcóxido **D**, el cual por hidrólisis ácida formará el alcohol correspondiente. Para la reducción de alquinos **(b)**, cada uno de los dos Ti(III) del complejo **A** se debe de coordinar con el oxígeno del agua para liberar el complejo metálico ML_n . A continuación, cada uno de los complejos $\text{Ti(III)-H}_2\text{O}$ debe promover la transferencia de un hidrógeno hacia el complejo ML_n para dar un hidróxido de Ti(IV) y formar las nuevas especies dadoras de hidrógeno **E**, que en presencia de alquinos, conducirán a los correspondientes alquenos o alcanos, dependiendo de su concentración en el medio de reacción.

Posiblemente, cuando estos nuevos procesos sean optimizados, se podrán llevar a cabo las reacciones con monoclورو de titanoceno en disolventes no anhidros y en ausencia de los, siempre malolientes y tóxicos, dadores de hidrógeno convencionales.

De todo lo expuesto, se deduce la gran versatilidad de la química radicalaria del Ti(III) en síntesis orgánica, como así queda reflejado en las últimas revisiones²⁴⁴ que se han publicado sobre este reactivo.

²⁴² a) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. y col. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1079. b) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Cárdenas, D. y col. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2195.

²⁴³ a) Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. y col. *C. R. Acad. Sci. Ser. IIC* **2001**, 4, 435. b) Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7853. c) Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. y col. *Organomet.* **2005**, 24, 1252.

²⁴⁴ a) Barrero, A. F. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627. b) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. y col. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, 3, 23. c) Gansäuer, A. y col. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 25.

2.- PLAN DE TRABAJO

2.1. OBJETIVOS CONCRETOS.

Con objeto de sintetizar nuevos compuestos β -lactámicos con actividad inhibidora de enzimas, hemos decidido estudiar el alcance de la química radicalaria del monocloruro de titanoceno en la preparación de β -lactamas mono- y policíclicas.

Los objetivos concretos que nos planteamos para este trabajo pueden resumirse como sigue.

1.- Estudios de ciclación radicalaria.

- a) Procesos 5/6/7-*exo* y 6-*endo* en los radicales bencílicos **R6** que se generen desde las epoximonolactamas **EI**.

- b) Procesos 4/5-*exo* y reacciones dominó en los radicales terciarios (**R5**, **R10**, **R4**) o secundarios alquílicos (**R2**) que pueden generarse desde los epóxidos **EII-EV**.

- c) Competitividad entre los dos posibles radicales **R5** y **R6** que pueden generarse tras la ruptura homolítica del anillo oxiránico en las epoximonolactamas **EVI**.

- 2.- Evaluación *in vitro* de la actividad biológica frente a la HLE de todos los compuestos obtenidos cromatográficamente puros a lo largo de este trabajo.

2.1.1. Desarrollo y Metodología.

El trabajo que hemos realizado para desarrollar los objetivos propuestos se resume en el capítulo 3 de esta memoria (Métodos y Resultados), el cual se ha dividido en los subapartados: preparación de los materiales de partida, reacciones de ciclación radicalaria y actividad biológica.

La preparación de las 4-epoximonolactamas **EI-EIII** y **EVI**, requeridas para los diferentes estudios de ciclación radicalaria, se ha llevado a cabo en las etapas sintéticas siguientes: formación del anillo β -lactámico por reacción de Staudinger, transformación de grupos funcionales en la cadena sobre el N1 de las monolactamas obtenidas y epoxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico del alqueno en la cadena sobre C4 del anillo β -lactámico.

En la preparación de los epóxidos **EIV** y **EV**, ha sido necesario ensayar y optimizar numerosos métodos de síntesis diferentes y pese a ello, los rendimientos alcanzados no fueron buenos en todos los casos, debido en gran parte a las dificultades encontradas en la purificación de los productos. Además, las pruebas de ciclación realizadas con los epóxidos obtenidos no condujeron en ningún caso a resultados aceptables, por lo que tanto la preparación de estos epóxidos, como los estudios de ciclación radicalaria llevados a cabo con estos sustratos, no se recogen en esta memoria impresa pero están desarrollados en el Anexo 2 de la versión electrónica (CD).

Los estudios de ciclación radicalaria, como ya fue comentado en la Introducción, han sido llevados a cabo por reacción con monocloruro de titanoceno en condiciones de adición directa y de adición inversa, según los protocolos descritos en bibliografía y basados en la experiencia de nuestro grupo de trabajo.

La evaluación biológica de los compuestos sintetizados en este trabajo, ha sido realizada en el Departamento de Bioquímica de la Universidad de Salamanca siguiendo el procedimiento que se describe en el capítulo 5 de esta memoria.

3.- MÉTODOS Y RESULTADOS

3.1.-Preparación de los Materiales de Partida

3.1. SÍNTESIS DE EPOXIMONOLACTAMAS.

Como ya fue comentado, la preparación de 4-epoximonolactamas se ha llevado a cabo de acuerdo con el esquema sintético siguiente.

* Para mayor simplicidad, se dibujará sólo uno de los isómeros, el (3 β , 4 β) o el (3 β , 4 α)

Esquema 3.1

En el esquema anterior, se indica la nomenclatura general utilizada para designar los compuestos obtenidos en esta parte del trabajo. Como en la mayoría de las reacciones de Staudinger realizadas se ha observado únicamente la formación de isómeros con estereoquímica relativa 3,4-*cis* y 5,6-*trans*, hemos obviado esta especificación en el esquema, pero se tendrá en cuenta en los casos que se requiera por la formación de otros isómeros en la reacción.

3.1.1. Formación del anillo β -lactámico.

La preparación del anillo de 2-azetidinona se ha llevado a cabo por reacción de cicloadición [2+2] cetena-imina (Reacción de Staudinger) entre el cloruro del ácido metoxiacético y diversas iminas en presencia de trietilamina (TEA).

En las 16 reacciones de Staudinger realizadas en este trabajo (Esquema 3.2), las iminas empleadas se han preparado por condensación a reflujo de cloruro de metileno y en presencia de tamiz molecular 4 Å, de seis aminas diferentes con uno o varios de los aldehídos comerciales *trans*-cinamaldehído, *trans*- α -metilcinamaldehído, citral, metilacroleína ó 3-metil-4-oxocrotonato de etilo. No obstante, esas condiciones de reacción en algunos casos se han modificado (otras condiciones en esquema 3.2) por diversos motivos: hidrólisis de clorhidratos, protección de hidroxilos, bajo punto de ebullición de la metilacroleína o baja nucleofilia en la *o*-cianoanilina. En este último caso, para acelerar el proceso, se ha empleado perclorato de magnesio como catalizador.²⁴⁵

Las iminas se obtuvieron cuantitativamente respecto de las correspondientes aminas y fueron empleadas posteriormente sin purificación en la reacción de Staudinger. Solamente hemos observado por RMN ^1H la formación de un diastereoisómero para cada una de las iminas **I–XV**. Los isómeros *Z/E* que se indican para

²⁴⁵ Chakraborti, A. K. y col. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7641.

las iminas **III**, **IV**, **VIII** y **IX**, **XV**, obtenidas desde citral y 3-metil-4-oxocrotonato de etilo, respectivamente, se deben a que ambos aldehídos fueron utilizados sin previa separación de los dos isómeros presentes en las muestras comerciales.

Entrada		Aminas	Aldehídos	Otras Condiciones	IMINAS	Otras, Tiempo	MONOLACTAMAS (%) ^a
1				Rf. 178c			(+) 2a (26) + (-) 2b (52)
2				Reflujo de tolueno (Dean-Stark)	I	Tolueno, 1h	(+) 3a (12) + (-) 3b (45)
				1) a) ^t BuSi(Me) ₂ Cl imidaz., DMF. b) CC 2) Aldehído		2h	[4a (9) + (+) 4b (52)] ^b
4				1) TEA, éter 2) Aldehído	III(E)/III(Z) (1:1)	R= Et 21h	(+) 5a (Z) (53) + (-) 5b (E) (42)
5					IV(E)/IV(Z) (1:1)	R= Me 22h	(+) 6a (Z) (55) + (-) 6b (E) (41)
6				EA	V	2h	7 (77)
7				Aldehído	VI	TEA/DMAP, 22h	8 (46)
8				^t BuSi(Me) ₂ Cl pir, ta	VII	10h	9 (82)
9					VIII(E)/VIII(Z) (1:1)	6h	10 (E) (53)
10					IX(E)/IX(Z) (2:1)	23h	[11 (E) (72) + 11 (Z) (18)] ^b
11					X	10h	12 (44)
12					XI	16h	13 (66)
13					XII	4h	14 (90)
14				Mg(ClO ₄) ₂ cat. Reflujo de tolueno (Dean-Stark)	XIII	23h	[15c (36) + 15t (55)] ^b
15					XIV	20h	[16c (32) + 16t (47)] ^b
16					XV(E)/XV(Z) (2:1)	50°C, 24h	[17c (E) (33) + 17c (Z) (25) + 17t (E) (25) + 17t (Z) (8)] ^b

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC y/o cristalización.

^b Rendimientos calculados a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H de los brutos de reacción. Sólomente los compuestos **4b**, **15c**, **15t** y **16c** pudieron ser aislados cromatográficamente puros.

Esquema 3.2

Las reacciones de cicloadición [2+2] fueron seguidas por CCF e IR, detectándose la formación del anillo de 2-azetidinona por la aparición de una banda de absorción del enlace C=O por encima de 1740 cm⁻¹. La asignación estructural de las monolactamas **2–17**, está basada en datos espectroscópicos y se discute en el capítulo 6 de esta memoria.

Todas las monolactamas sintetizadas, a excepción de las preparadas con las iminas **XIII–XV** (Entradas 14–16), presentan una disposición *cis* entre los sustituyentes del anillo de 2-azetidinona y las obtenidas con las iminas enantioactivas **I–IV** (Entradas 2–5), condujeron siempre a mezclas de dos diastereoisómeros en las que predominan los isómeros (3*S*, 4*R*) ó (3β, 4β) partiendo de las iminas **I** y **II** (monolactamas **2b**, **3b** y **4b**) o los isómeros (3α, 4α) desde las iminas **III** y **IV** [monolactamas **5a(Z)** y **6a(Z)**]. Todos los isómeros, a excepción de **4a**, pudieron ser aislados puros por cromatografía de columna sobre gel de sílice de las correspondientes mezclas diastereoisoméricas.

La formación de las *cis/trans*-monolactamas **15–17** (Entradas 14–16), resultado estereoquímico descrito para las 2-azetidinonas preparadas por reacción de Staudinger desde ariliminas,²⁴⁶ puede entenderse ya sea por los efectos torquetrónicos¹¹¹ presentes en el estado de transición **TS** (Figura 1.26, pág. 22) o por una posible isomerización de la imina antes del proceso de cicloadición;²⁴⁷ mientras que la regioselectividad 3,4-*cis* predominante en estas reacciones, parece explicarse a través del intermedio zwitteriónico propuesto por Lynch¹¹⁰ y justificado recientemente por Cossio,²⁴⁸ mediante cálculos teóricos.

En todas las monolactamas preparadas desde citral o 3-metil-4-oxo-crotonato de etilo se deberían formar los isómeros *Z/E*, pero la cromatografía de capa fina y los datos espectroscópicos del bruto de la reacción de Staudinger obtenido desde la mezcla de las iminas **VIII(E)/VIII(Z)** ponían de manifiesto la presencia de un único compuesto, la monolactama **10(E)** (Entrada 9). Nunca observamos el isómero **10(Z)** ni tampoco las piridinas **A(Z/E)**,²⁴⁸ resultantes de la adición conjugada de las especies zwitteriónicas intermedias **[VIII(E)]⁺** y **[VIII(Z)]⁺**, respectivamente (Esquema 3.3). Este resultado nos indica que habrá tenido lugar una isomerización del doble enlace 5-*cis* hacia el doble enlace 5-*trans*, ya sea antes del proceso de cicloadición [camino **a**)] o después de dicho proceso [camino **b**)].

El proceso de isomerización observado en las iminas **VIII** no parece tener lugar en el caso de las **III** y **IV**, hecho que hemos atribuido al diferente volumen del sustituyente sobre el N1 del anillo β-lactámico. El mayor volumen del grupo *tert*-butildimetilsililoxilo presente en las iminas **VIII** debe ser responsable de la diferencia encontrada entre las energías mínimas relativas (Δ*E* = 2.11 Kcal/mol) calculadas teóricamente²⁴⁹ para los isómeros **10(Z)** y **10(E)** (Esquema 3.3).

De la misma forma, un proceso de isomerización en las iminas **IX** puede explicar la proporción 1:4 obtenida para las monolactamas **11(Z)** y **11(E)** (Entrada 10) como se deduce de los valores de las energías mínimas calculadas²⁴⁹ para ambos compuestos **11** [*E** = 65.11 y 64.87 Kcal/mol, para **11(Z)** y **11(E)**], pues resulta ser más estable el isómero **11(E)**. Por el contrario, la distribución de los isómeros **17** (Entrada 16) obtenidos desde las iminas **XV(Z)/XV(E)** mantiene aproximadamente la proporción *Z/E* = 1/2 presente en las iminas de partida, lo que indica que posiblemente no se ha producido en este caso ninguna isomerización. Este hecho puede estar relacionado nuevamente con el volumen del sustituyente en N1 del anillo β-lactámico, ya que el grupo *tert*-butildimetilsililoxilo presente en **11**, más voluminoso que el anillo aromático de los compuestos **17**, parece ejercer un impedimento estereo mayor en el isómero (*Z*) que facilita la isomerización hacia la forma (*E*); mientras que el efecto del anillo aromático parece similar en ambos isómeros.

²⁴⁶ a) Banik, B. K. y col. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6551. b) Banik, B. K. y col. *Heterocycles* **2003**, 59, 505.

²⁴⁷ Cossio, F. P. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 3028.

²⁴⁸ Cossio, F. P. y col. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 925.

²⁴⁹ Mínimos conformacionales derivados del análisis con el Software *CS Chem3D Pro 5.0*; CambridgeSoft: Cambridge, MA, 1999; utilizando cálculos MM2.

Finalmente, la alta diastereoselectividad observada para los ésteres de L-alanina en las reacciones con citral, isómeros (3*R*, 4*S*) desde *cis*-citral [monolactamas **5a(Z)** y **6a(Z)**] y (3*S*, 4*R*) desde *trans*-citral [monolactamas **5b(E)** y **6b(E)**], debe estar relacionada con el volumen del aldehído,¹¹⁵ como se puede deducir del incremento observado en la estereoselectividad (3*S*, 4*R*) de la amina **1** (Esquema 3.2) al utilizar *trans*- α -metilcinamaldehído (**3a/3b** = 1/4) respecto de *trans*-cinamaldehído (**2a/2b** = 1/2).

3.1.2. Funcionalizaciones de la cadena en N1 del anillo β -lactámico.

3.1.2a. Preparación de ésteres α,β -insaturados.

La transformación de la cadena sobre N1 de las monolactamas enantioactivas **2**, **3**, **5** y **6** en un éster α,β -insaturado se ha llevado a cabo tal como se indica en el esquema 3.4.

La transformación de los compuestos **2a,b** y **3b** en los correspondientes ésteres **18a,b** y **19b** se llevó a cabo mediante desprotección de los grupos ditioacetálicos con bistrifluoracetoxiyodobenceno en presencia de bicarbonato sódico y posterior tratamiento de los aldehídos obtenidos con el iluro de fósforo estabilizado metoxycarbonilmetiliden-trifenilfosforano. Mientras que, las monolactamas **5** y **6** se transformaron con rendimientos aceptables en los correspondientes ésteres **20** y **21** por α,β -deshidrogenación en dos etapas: selenilación y eliminación del selenilderivado por oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico.¹⁹⁰ En ningún caso observamos la epimerización del carbono C3.

Esquema 3.4

La transformación de los silil-derivados **7–10** en los ésteres α,β -insaturados **32–35** se abordó mediante la siguiente secuencia en tres pasos: hidrólisis ácida del grupo sililo, oxidación de Swern y reacción de Wittig.

^a Los rendimientos fueron calculados para los compuestos purificados por CC y/o cristalización.

Esquema 3.5

La distribución de los productos obtenidos en la reacción del silil-derivado **10(E)** con HCl en MeOH, **25(E)/25(Z)** 2:1, parece indicar que el doble enlace C5=C6 (*E*) se ha isomerizado en un 33% hasta el doble enlace C5=C6 (*Z*), proceso que parece estar justificado por la mayor estabilidad de la hidroximonolactama **25(Z)** ($E^* = 57.38$ Kcal/mol) frente a **25(E)** ($E^* = 59.43$ Kcal/mol).

No encontramos una explicación razonable para la distribución de los productos **26(E)/26(Z)** (3:1) respecto a la de los productos de partida **11(E)/11(Z)** (4:1), pues la diferencia de energías mínimas entre los isómeros **26(E)** y **26(Z)** es casi nula [$\Delta E = 0.01$ Kcal/mol a favor del isómero **26(Z)**].

La mezcla de isómeros **25(Z)/25(E)** fue fácilmente resuelta por cromatografía sobre gel de sílice y desde cada uno de los isómeros, se sintetizaron los correspondientes aldehídos **30** y ésteres **35**. El diferente rendimiento observado en la oxidación de Swern para cada uno de estos isómeros debe de estar asociado con la manipulación de los productos de reacción y/o con el impedimento estereo.

Es importante señalar que, aunque la transformación de aldehídos en ésteres α,β -insaturados tiene lugar con rendimientos aceptables por reacción de Wittig, esta reacción no funcionó con las metilcetonas obtenidas por ozonólisis de las monolactamas **9** y **16c** (Esquema 3.6), por lo que los ésteres insaturados **11** y **17** fueron sintetizados por reacción de Staudinger (Esquema 3.2).

Esquema 3.6

3.1.2b. Preparación de nitrilos.

Inicialmente, intentamos preparar los nitrilos enantioméricamente puros **I** y **II** desde las 2-azetidinonas **4**, como se indica en el esquema retrosintético siguiente.

Esquema 3.7

Sin embargo, aunque la hidrólisis ácida del grupo sililo condujo a las hidroximonolactamas **36a** y **36b** con buenos rendimientos, desde estos compuestos no fue posible acceder a los nitrilos buscados. Las diferentes reacciones ensayadas sobre ambos compuestos condujeron siempre al alqueno **37**, que se obtuvo con los mejores rendimientos (83%) desde una mezcla 1:2 de **4a/4b** racémica, mediante hidrólisis con HCl en MeOH y posterior tratamiento con p -TsCl en piridina. Además, las reacciones de adición conjugada ensayadas sobre el alqueno **37** tampoco condujeron al nitrilo **II**, sino a una mezcla compleja de difícil resolución.

Según proponemos en el esquema 3.7, la acidez del hidrógeno H1' debe ser responsable de la formación del éster insaturado **37** ya que, al ser abstraído por las bases presentes en los medios de reacción (piridina o TEA), debe promover la eliminación de los diferentes iones oxonio intermedios. Por este motivo, decidimos preparar los nitrilos racémicos **III** (Esquema 3.8) desde el hidroxilderivado **22**, pero desde este compuesto, aunque se consiguieron el cloruro **38** y el tosilato **39**, ninguno de ellos evolucionó por tratamiento con cianuro sódico. Posiblemente, la posición neopentílica que ocupan estos nucleófilos debe impedir la aproximación del reactivo, NaCN.

Esquema 3.8

Finalmente, la preparación de éste y otros nitrilos racémicos fue ensayada desde los aldehídos **27–31** y **41** con distintos reactivos,²⁵⁰ pero los mejores rendimientos (Esquema 3.9) se consiguieron por tratamiento con *N,N*-dimetilhidrazina en metanol y posterior oxidación con monoperoxifalato de magnesio (MMPP).²⁵¹

Esquema 3.9

El compuesto **41** se preparó desde el aldehído **27** por tratamiento con cloruro de metoximetiltrifenilfosonio y *n*-butillitio, seguido de hidrólisis con ácido perclórico al 30%. En esta reacción, se obtuvo también el alqueno **40**, producto de la adición del *n*-butillitio al carbonilo.

La determinación estructural de los compuestos sintetizados en este apartado 3.1.2 se describe en las páginas 182-183 de esta memoria.

3.1.3. Epoxidación sobre la cadena en C4 del anillo β-lactámico.

3.1.3a. Epoxidaciones sobre el doble enlace C5=C6.

Estas reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente por tratamiento con ácido *meta*-cloroperbenzoico en presencia de NaHCO₃ y, como podemos observar en la tabla del esquema 3.10, de las 20 reacciones ensayadas, solamente tres (Entradas 7, 15 y 20) no dieron las epoximonolactamas buscadas.

²⁵⁰ a) Middlenton, W. J. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 919. b) Capdevielle, P. y col. *Synthesis* **1989**, 451.

²⁵¹ Lassaletta, J. M. y col. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 141.

En el caso del éster α,β -insaturado ($\pm$)**37** (Entrada 7), el tratamiento con *m*-CPBA condujo a una mezcla compleja de reacción en la que se detectaron productos de apertura del anillo β -lactámico. Esto nos llevó a preparar los epóxidos **E6** a partir de una mezcla 1:1 de los compuestos **36a/36b** (Entrada 8). La epoxidación y posterior tosilación de la mezcla de epóxidos nos permitió acceder al producto **E6**, que se obtuvo como una mezcla diastereomérica de dos epóxidos ($\pm$)**E6 α/β** en proporción 1:3. Ambos isómeros pudieron aislarse puros por sucesivas cromatografías en columna sobre gel de sílice.

Entrada	Monolactama	R ¹	R ²	Tiempo	Epóxidos (%) ^a	
1	(+) 18a		H	Ph	Rf.219c	(+) E1aα (38) + (+) E1aβ (39)
2	(-) 18b		H	Ph		(-) E1bα (44) + (-) E1bβ (45)
3	(-) 19b		Me	Ph	4h	(-) E2bα (36) + (-) E2bβ (35)
4	32		H	Ph	5días	[E3α (67) + E3β (22)] ^b
5	33		Me	H	31h	[E4α (28) + E4β (42)] ^b
6	34		Me	Ph	48h	[E5α (45) + E5β (45)] ^b
7	($\pm$) 37	C(CO ₂ Me)=CH ₂	H	Ph		----
8	36a/36b (1:1)		H	Ph	i): <i>m</i> CPBA= 30h ii): TsCl/TEA= 18h	[E6α (24) + E6β (71)]
9	12		H	Ph	24h	[E7α (51) + E7β (25)] ^b
10	13		Me	H	42h	E8α (19) + E8β (29)
11	14		Me	Ph	24h	E9α (30) + E9β (59)
12	42		H	Ph	5días	[E10α (37) + E10β (37)] ^b
13	43		Me	H	48h	[E11α (20) + E11β (39)] ^b
14	44		Me	Ph	31h	[E12α (30) + E12β (45)] ^b
15	46		Me	CO ₂ Et		----
16	47		H	Ph	6días	[E13α (51) + E13β (34)] ^b
17	15c		H	Ph	5días	[E14α (39) + E14β (26)] ^b
18	15t		H	Ph	48h	[E14α (30) + E14β (60)] ^b
19	16c+16t (1:2)		Me	Ph	33h	[E15α (13) + E15β (19) + E15α (39) + E15β (26)] ^b
20	17c(E)+17t(E)+ 17c(Z)+17t(Z) (6:3:1:2)		Me	CO ₂ Et		----

^a Rendimientos calculados en los compuestos purificados por CC y/o cristalización.

^b Rendimientos calculados a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H de los brutos de reacción. Tras sucesivas CC, solamente los compuestos **E4 β** , **E7 α** , **E10 α** , **E14 α** , **E15 α** , **E15 β** , **E15 α** , **E15 β** , **E15 α** y **E15 β** pudieron aislarse cromatográficamente puros.

Esquema 3.10

Desde el nitrilo **46** y los benzonitrilos **17** (Entradas 15 y 20), no se consiguieron los correspondientes epóxidos. Los métodos de epoxidación ensayados,^{252,253} condujeron siempre a la descomposición del material de partida y lo mismo ocurría en las reacciones del aldehído 2,3-epoxi-3-metil-4-oxocrotonato de etilo con las aminas 2-amino-2,2-dimetiletanol y *o*-cianoanilina. Estos dos últimos ensayos fueron realizados con el fin de obtener los epóxidos correspondientes a **46** y **17** por reacción de Staudinger.

A excepción de los casos en los que el doble enlace es un metileno terminal (Entradas 10 y 13), las reacciones transcurren con rendimientos globales buenos o muy buenos (65-97%). En las epoxidaciones de las agrupaciones estirilo y 1-metilestirilo, los rendimientos parecen ser dependientes de la estereoquímica en C3 y C4 o del sustituyente en N1 del anillo de 2-azetidinona. Por ejemplo, los rendimientos son menores en los isómeros *cis* que en los *trans* (Entradas 17 y 18) y son mayores para los benzonitrilos **16** que para el nitrilo alifático **44** (Entradas 19 y 14).

En cuanto a los tiempos de reacción, puede decirse que estas reacciones han sido lentas y las epoxidaciones del grupo estirilo han sido las más retardadas (Entradas 4, 8, 9, 12 y 16-18). Se puede observar cómo la mayor densidad electrónica que proporciona el metilo en C5 sobre el doble enlace, hace que las epoxidaciones del 1-metilestirilo sean algo más rápidas (Entradas 3, 6, 11, 14 y 19).

Los productos de la epoxidación fueron en todos los casos mezclas de dos diastereoisómeros y la diastereoselectividad observada en estas reacciones ha sido baja, ya que los mejores resultados estereoquímicos han proporcionado mezclas de dos isómeros en proporciones 1:3 (Entradas 4 y 8). Estos resultados hacen suponer que las conformaciones más estables de los distintos alquenos deben presentar las dos caras del doble enlace igualmente accesibles a la entrada del perácido. Cabe destacar que en la reacción de la mezcla **16c/16t** (Entrada 19), los epóxidos mayoritarios formados (**E15c β** y **E15t α**) se corresponden con el ataque del perácido por la cara más favorecida de los alquenos de partida (β para **16c** y α para **16t**).

Finalmente, es preciso comentar que las reacciones de epoxidación de los nitrilos **42-47** deben seguirse por RMN ^1H , dado que el comportamiento del material de partida en CCF sobre gel de sílice con diferentes eluyentes es idéntico al de la mezcla de epóxidos formada. Además, el semejante comportamiento sobre SiO_2 de los isómeros formados hizo muy difícil, en la mayoría de los casos imposible, la resolución cromatográfica de las mezclas diastereoisoméricas obtenidas.

Con el fin de completar los estudios de ciclación radicalaria sobre enlaces múltiples polares, se han preparado también los epoxialdehídos **E16**, **E17** y **E18** y los epoxinitrilos **E19** (Esquema 3.11). Estos compuestos se han obtenido con rendimientos aceptables por ozonólisis de los correspondientes epoxiésteres **E3**, **E5** y **E2b**. El posterior tratamiento de los aldehídos **E18b** con *N,N*-dimetilhidrazina seguido de la oxidación con MMPP²⁵¹ condujo, con rendimientos moderados, a los epoxinitrilos **E19b**.

²⁵² a) Corey, P. F. y col. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1925. b) Cooper, M. S. y col. *Synlett.* **1990**, 533. c) Heaney, H. *Aldrichim. Acta* **1993**, 26, 35.

²⁵³ a) Nemoto, T.; Shibasaki, M. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9474. b) Nemoto, T.; Shibasaki, M. y col. *Chirality* **2003**, 15, 306.

Esquema 3.11

3.1.3b. Epoxidaciones sobre el doble enlace C9=C10 de los derivados de citral.

Las epoxidaciones selectivas sobre el doble enlace C9=C10 en los derivados del citral se han realizado con ácido metacloroperbenzoico en presencia de bicarbonato sódico a -25°C.²⁵⁴

Esquema 3.12

Estas epoxidaciones han sido más rápidas que las anteriores y los rendimientos han sido buenos, a excepción de los obtenidos a partir de las monolactamas **20** y **21**, derivadas de los ésteres de L-alanina. Pero es preciso señalar que los isómeros (*Z*) de todos los compuestos obtenidos desde los ésteres de L-alanina y citral se degradan lentamente a temperatura ambiente. Este hecho podría explicar que se obtenga más cantidad del epóxido **E20(E)** que del **E20(Z)**, ya sea porque se degrade el sustrato **20(Z)** [se recupera inalterada una mezcla con mayor proporción de **20(E)** que la del material de partida] o porque se degrade el epóxido formado desde este isómero.

²⁵⁴ Cuerva, J. M.; Cárdenas, D. J. y col. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778.

La principal diferencia encontrada en estas epoxidaciones respecto de las anteriores es la diastereoselectividad observada. Tal como se indica en el esquema 3.12, los sustratos procedentes de los ésteres de L-alanina (Entradas 1-3) y los isómeros (*E*) derivados del 2-amino-2,2-dimetiletanol (Entradas 4 y 6), dan lugar a la formación de un único epóxido. Mientras que, los isómeros (*Z*) de los sustratos **35** y **45** (Entradas 5 y 7) conducen a la formación de una mezcla equimolecular de dos epóxidos.

Con los datos de RMN-¹H disponibles, tanto de estos epóxidos como los de sus productos de reacción con Cp₂TiCl, no hemos podido determinar la configuración en C9 para ninguno de estos compuestos.

La determinación estructural de los epóxidos puros, así como de las distintas mezclas diastereoméricas referidas en este apartado 3.1.3 se ha llevado a cabo por métodos espectroscópicos de IR y RMN (mono- y bidimensional) y por espectrometría de masas (páginas 184-186).

3.2.-Estudios de Ciclación Radicalaria

3.2. ESTUDIOS DE CICLACIÓN RADICALARIA.

Los productos de ciclación obtenidos en estos estudios se han nombrado como se detalla en la figura siguiente:

Figura 3.1

Los compuestos bicíclicos (Bilactamas), por analogía con la cefalosporina y la penicilina, se han nombrado con las letras **C** (segundo anillo de 6 miembros) y **P** (segundo anillo de 5 miembros), respectivamente, y a los sistemas tricíclicos (Trilactamas), se les ha asignado la letra **T**.

3.2.1. Epóxidos Generadores de Radicales Bencílicos.

3.2.1.1. Procesos 5/6-*exo*- y 6-*endo*-trigonales.

Según se comentó en la introducción, los radicales bencílicos generados tras la ruptura homolítica del enlace C6–O en los estudios por adición inversa de los epoxiésteres **E1**,^{219c} evolucionaron desde los isómeros **(+)E1aα** y **(-)E1bβ** hacia los productos de desoxigenación para dar los correspondientes alquenos **(+)18a** y **(-)18b**, mientras que los isómeros **(+)E1aβ** y **(-)E1bα** dieron mayoritariamente los cabacefámicos **(+)C1ab** y **(-)C2ba**, productos de la adición 1,4 al sistema α,β-insaturado. Por el contrario, en las mismas condiciones de reacción, los cuatro epoxialdehídos **II** condujeron con total diastereoselectividad a una sola de las carbacefamincinas **CI** ó **CII** (Tabla 3.1).

En base a estos resultados y con objeto de disminuir el porcentaje de los alquenos **18**, así como para comprobar si la presencia del resto glucosídico es determinante en el tipo de productos que se obtienen, en este trabajo hemos llevado a cabo el estudio de las reacciones de ciclación radicalaria por adición directa con las epoximonolactamas quirales **E1** y por adición directa e inversa con los epoxiésteres y epoxialdehídos racémicos **E3** y **E16**. Los resultados obtenidos en estos estudios y en el estudio del proceso 6-*endo*-trig desde los epoxiésteres racémicos **E6** se recogen en la tabla 3.2.

Por comparación de las tablas 3.1 y 3.2, podemos observar cómo en los epóxidos quirales **E1**, las condiciones de adición de los reactivos parecen determinar la distribución de los productos de reacción. Así, mientras que por adición inversa (Tabla 3.1), los cuatro isómeros condujeron al correspondiente alqueno **18** y sólo dos de los isómeros [**(+)E1aβ** y **(-)E1bα**] dieron los productos de ciclación **C1** y **C2**, por adición directa (Tabla 3.2), ninguno de los epóxidos condujo al alqueno **18** y desde todos los isómeros se obtuvieron las correspondientes carbacefamincinas, junto con la carbapenamincina **(+)P1**, obtenida únicamente desde el isómero **(+)E1aβ**. Sin embargo, los rendimientos globales obtenidos en las reacciones de los isómeros **(+)E1aβ** y **(-)E1bα** por adición inversa (75%) son superiores a los que se obtienen por adición directa (32% y 60%, respectivamente), lo que hace suponer que los compuestos bicíclicos obtenidos son más inestables que los alquenos en las condiciones de reacción o que la mayor polaridad del grupo hidroxilo presente en las bilactamas hace que su aislamiento sea incompleto.

Tabla 3.1.- Reacciones de las epoximonolactamas **E1** y **II** con Cp_2TiCl por adición inversa.^{219c}

Epóxido	X	Tiempo	Alqueno (%)	Carbacefamicinas (%)	
(+) E1aα		5h	(+) 18a (72)	---	---
(+) E1aβ		5h	(+) 18a (25)	(+) C1ab (4α, 5β, 6α, 7α) (50)	---
(-) E1bα		2h	(-) 18b (23)	---	(-) C2ba (4β, 5α, 6β, 7β) (52)
(-) E1bβ		4h	(-) 18b (77)	---	---
(+) IIaα		4h	---	---	(+) CIIba (4β, 5α, 6α, 7α) (50)
(+) IIaβ		4h	---	---	(+) CIIab (4α, 5β, 6α, 7α) (50)
(-) IIbα		4h	---	---	(-) CIIba (4β, 5α, 6β, 7β) (65)
(-) IIbβ		4h	---	(-) CIab (4α, 5β, 6β, 7β) (56)	---

Resultados semejantes pueden observarse para los epoxiésteres racémicos **E3**, con mayores rendimientos para los productos de reacción inversa [**C3/C4**(49%) + **32**(8%)] que para los de reacción directa (37% y 18%), aunque en este caso solamente ha ciclizado el isómero **E3α**, como se puede deducir de las proporciones obtenidas de los productos de ciclación **C3/C4** en ambas reacciones (ver experimental, pág. 157). El alqueno **32**, que se obtiene en mayor porcentaje en las condiciones de adición directa, puede originarse a partir del isómero minoritario **E3β**, del que siempre se recuperan cantidades sin reaccionar, indicando su menor reactividad respecto a su isómero **E3α**. Análogamente, para los isómeros (β) de los epoxiésteres quirales **E1** también se observa que, o bien los propios epóxidos deben ser menos reactivos o sus productos de reacción menos estables que los isómeros (α), ya que los rendimientos globales de las bilactamas **C1** y **C2** son bastante más bajos (27% y 23%) que los obtenidos desde los correspondientes isómeros (+)**E1aα** (58%) y (-)**E1bα** (60%). La baja reactividad de los isómeros (β) se observa igualmente en los epoxialdehídos racémicos **E16**, dado que desde estos epóxidos se recupera inalterado el isómero **E16β** en las dos reacciones. Además, observamos también que los rendimientos globales para las bilactamas obtenidas, **C5** y **C6**, son ligeramente mayores cuando la reacción se lleva a cabo por adición inversa (25% > 16%), tal como ocurría a partir de los epóxidos **E3**.

Finalmente, en los dos experimentos llevados a cabo con el epóxido (±)**E6β**, se observa que el proceso 6-*endo*-trigonal sólo transcurre por adición inversa para dar una mezcla de las bilactamas **C7ab** y **C8ab** con muy bajos rendimientos (14%).

A pesar de la baja estereoselectividad que se muestra en la tabla 3.2, puede observarse que, por adición directa, los ésteres **E1** de configuración (β) para el anillo oxiránico parecen conducir preferentemente a las carbacefamicinas **C1**, con configuración (3α) como se verá en el capítulo 6; mientras que los isómeros (α), que muestran una menor selectividad, dan las bilactamas **C2** (3β) con porcentajes ligeramente superiores. Esta tendencia se invierte en las epoximonolactamas racémicas, ya que el epoxialdehído **E16α** conduce mayoritariamente a la carbacefamicina **C5** (3α) por cualquiera de las dos formas de adición del reactivo y el epoxiéster (±)**E6β** presenta una ligera selectividad hacia la bilactama **C8**, con estereoquímica (2β).

Tabla 3.2.- Reacciones de las epoximonolactamas **E1**, **E3**, **E16** y **E6** con Cp_2TiCl .

Epóxido (MP) —R=X		Ad.-Tiempo	MP (%) ^a	Alqueno	[Cn + Cn+1]	P
		1) Cp_2TiCl 2) KH_2PO_4		 Monolactamas (%) ^a	 Bilactamas ¹ (%) ^a	
(+)E1aα		Directa-3h	---	---	(+)C1ba (26) + (+)C2ba (32)	---
(+)E1aβ		Directa-4h	---	---	(+)C1ab (20) + (+)C2ab (7)	(+)P1(5)
(-)E1bα		Directa-16h	---	---	(-)C1ba (22) + (-)C2ba (38)	---
(-)E1bβ		Directa-5h	---	---	(-)C1ab (15) + (-)C2ab (8)	---
E3α/E3β (3:1)		Inversa-2h	E3β (12)	32 (8)	[C3ba/C4ba (1:1)] ^b (49)	---
		Directa-2h	E3β (4)	32 (18)	[C3ba/C4ba (1:1)] ^b (37)	---
E16α/E16β (2:1)		Inversa-4h	E16β (33)	---	[C5ba/C6ba (3:1)] ^b (25)	---
		Directa-4h	E16β (33)	---	[C5ba/C6ba (3:1)] ^b (16)	---
(±)E6β		Inversa-4h	---	---	[C7ab(2α)/C8ab(2β) (1:2)] ^b (14)	---
		Directa-4h	(±)E6β (100)	---	---	---

¹ Las estructuras propuestas se justifican en el capítulo 6 (páginas 187-191).^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.^b Las proporciones de las mezclas fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en sus espectros de RMN ¹H.

Los resultados obtenidos en las reacciones de los epóxidos **E1**, **E3**, **E16** y **E6** con monoclورو de titanoceno podrían explicarse según el mecanismo que se propone en el esquema siguiente.

Tras la ruptura homolítica del anillo oxiránico inducida por el monocloruro de titanoceno, cabe esperar la formación de dos tipos de radicales secundarios: los radicales homobencílicos **R5•**, donde el complejo de titanio presenta menor impedimento estereo, y los radicales bencílicos **R6•**, mejor estabilizados. Ambos radicales evolucionan posteriormente de forma mayoritaria por adición al doble enlace C=X [camino *a*)], generando, tras la reacción con una segunda molécula del reactivo, los aniones bicíclicos **A** y **B**, pues los dos procesos radicalarios (5-*exo-trig* y 6-*exo-trig*) están favorecidos. El equilibrio inicialmente existente entre los radicales **R5•** y **R6•** parece estar claramente desplazado hacia **R6•**, puesto que solamente uno de los epóxidos da lugar a la formación de un producto de ciclación por evolución del radical **R5•** [**P1** desde **(+)E1aβ**]. Sin embargo, estos radicales **R6•** también parecen evolucionar por el camino *b*), dando, por reducción y eliminación del alcóxido sobre C5, los correspondientes alquenos **18** y **32**.

La formación de una mayor proporción de productos de eliminación a partir de los epóxidos **E1** (alquenos **18**) en las condiciones de adición inversa que en las de adición directa puede deberse a la elevada concentración del reactivo existente en el primer caso, que da lugar a una mayor coordinación de moléculas de reactivo al sustrato. Ello parece dificultar la ciclación, con lo que se favorece que el radical bencílico mayoritario **R6•** evolucione preferentemente por eliminación de óxido de titanio para dar el doble enlace conjugado [camino *b*)].

El radical bencílico **R6•**, generado desde el epóxido **(±)E6β** debe adicionarse al doble enlace conjugado y evolucionar, por reacción con otra molécula de reactivo, hasta el alcóxido insaturado **C**, el cual conducirá a las carbacefamincinas **C7** y **C8**, epímeras en C2, tras el tratamiento ácido habitual.

De acuerdo con las estructuras de todos los productos de ciclación obtenidos, se concluye que las reacciones de los epóxidos **E1**, **E3** (**E16**) y **E6** con Cp_2TiCl son regioespecíficas (formación de las carbacefamincinas **C1-C8**), salvo para el epóxido **(+)E1aβ**, que da una apertura regioselectiva hacia la formación de un mayor porcentaje de las carbacefamincinas **C1** y **C2** que de la carbapenamincina **P1**. En todos los casos, la apertura del epóxido es estereoespecífica, pues se conserva la configuración del epóxido de partida; sin embargo, el ataque del radical bencílico tiene lugar tanto por la cara *Re* como por la cara *Sí* del doble enlace (para epóxidos **E1**, ver figura 6.3 en pág. 189). Por lo que respecta a la formación del carbapenámico **(+)P1**, el ataque del radical homobencílico **R5•**, debe tener lugar por la cara *Sí* del alqueno, tal como se recoge en la figura siguiente.

Figura 3.2

Los resultados obtenidos con los epóxidos racémicos **E3** pueden entenderse al observar los modelos moleculares de ambos isómeros (Figura 3.3).²⁴⁹ Únicamente en el caso del isómero **E3α** tanto la orientación de los orbitales implicados en el proceso de ciclación como la distancia de enlace parecen favorecer la formación de un nuevo enlace intramolecular.

Igualmente, los modelos moleculares de los epóxidos **E16**²⁴⁹ explican los resultados experimentales obtenidos, ya que sólo en el epóxido **E16α** (Figura 3.3) puede observarse una orientación espacial adecuada de los orbitales implicados en el proceso de ciclación. En el isómero **E16β**, existe un mayor impedimento estereo y la distancia de enlace es superior.

Figura 3.3

3.2.1.2. Procesos 6/7-exo-digonaes.

Aunque las reacciones de formación de enlaces C-C por ataque de un radical sobre el carbono de un grupo nitrilo han sido descritas hace casi una década,²⁵⁵ los procesos radicalarios inducidos por Cp_2TiCl sobre alquinos se han aplicado recientemente en la preparación de tetrahidrofuranos y benzopiranos por Chandra Roy y col.^{237,256} y las ciclaciones de epoxinitrilos con este reactivo han sido eficientemente desarrolladas en nuestro Departamento por el grupo del Prof. Fernández Mateos.^{231,232,234}

Estas interesantes aplicaciones del monocloruro de titanoceno nos motivaron a estudiar la preparación de nuevos compuestos β -lactámicos mediante la ciclación radicalaria de epoximonolactamas con grupos alquino o nitrilo en su estructura (Tabla 3.3).

Como podemos observar, los alquinos **E7** (Entradas 1-4), por ambas formas de adición (aunque con rendimientos ligeramente más altos cuando las reacciones se llevan a cabo por adición inversa), se han transformado completamente en las 5-hidroximonomolactamas **48a,b** y el isómero **E7 β** conduce, además, al alqueno **12**. Por el contrario, ninguno de los epoxinitrilos **E10–E14** (Entradas 5-15) se ha transformado en los correspondientes 5-hidroxiderivados y algunos isómeros (**E10 α** , **E13 α** , **E14c α** , **E14t α** y **E14t β**) han conducido a los correspondientes productos de ciclación, bilactamas (**C9** y **C10**) o trilactamas (**T1** y **T2**), según los casos.

²⁵⁵ a) Bowman, W. R. y col. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8989. b) Hirao, T. y col. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6927.

²⁵⁶ a) Roy, S. C. y col. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1155. b) Roy, S. C. y col. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1599. c) Roy, S. C. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 489.

trilactamas se obtiene por adición directa, como ocurre en el caso del isómero **E14 α** , que conduce con un 58% a **T1ba**.

Los productos de reacción desde los epoxialquinos **E7** y los epoxinitrilos **E10**, **E13** y **E14** con Cp_2TiCl deben formarse a partir de los radicales bencílicos **R6 $\cdot$** , los cuales parecen evolucionar por dos caminos diferentes (Esquema 3.14). Por un lado, estos radicales deben reducirse hasta el anión **A** [camino a)], que, por eliminación del alcóxido en C5, puede evolucionar hasta los correspondientes alquenos [camino a1)] o, mediante protonación, conducir a las hidroximonolactamas **48a,b** desde los epoxialquinos **E7** [camino a2)]. Alternativamente, los radicales **R6 $\cdot$** pueden adicionarse al carbono *sp* de la función nitrilo y evolucionar hasta las iminas **B** [camino b)], que, por hidrólisis ácida, pueden dar las trilactamas **T1ba** y **T2ba,ab** o conducir a las bilactamas insaturadas **C9** y **C10**, por deshidratación del hidroxilo formado.

Esquema 3.14

La diferente reactividad observada en estas reacciones para los isómeros (α) y (β) en los epoxinitrilos **E10** y **E13** puede ser racionalizada a la vista de los modelos moleculares de cada pareja de isómeros.²⁴⁹ Así, la reacción del radical **R6 $\cdot$** sobre el grupo nitrilo en el epóxido **E10 β** no parece que pueda dar origen a la formación de un nuevo enlace intramolecular, pues la distancia entre C6 y C2' es superior a 4 Å y la orientación entre los orbitales σ^* de C6 y π^* del grupo ciano no es la adecuada. Sin embargo, en el isómero mayoritario **E10 α** , la aproximación y orientación del epóxido y el grupo ciano para formar el producto de ciclación puede realizarse aparentemente sin dificultad.

Figura 3.4

En el isómero **E13 α** , se encuentra un mínimo conformacional (Figura 3.4) en el que el epóxido queda orientado hacia el exterior de la molécula y el nitrilo queda a sólo 3.5 Å del carbono bencílico C6. En cambio, para el isómero **E13 β** , el mínimo conformacional corresponde a una estructura en la que es difícil el acceso del complejo de titanio al epóxido y además, el carbono bencílico queda a más de 5.1 Å del nitrilo.

El análisis de los modelos moleculares de los epoxibenzonitrilos **E14**²⁴⁹ nos permitió comprobar que los radicales **R6**[•] generados desde estos epóxidos pueden aproximarse lo suficiente al grupo ciano ($d < 4 \text{ \AA}$), aunque la orientación de los orbitales σ^* y π^* sólo parece apropiada para el proceso de ciclación en los isómeros **E14 α** y **E14 β** y en el isómero **E14 α** (Figura 3.5), lo que está de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos.

Figura 3.5

Por el contrario, el estudio de los modelos moleculares de los epóxidos **E7**²⁴⁹ no resulta concluyente para explicar los resultados obtenidos, puesto que en el isómero minoritario **E7 β** se dan las condiciones estereoelectrónicas favorables para la formación de un nuevo enlace intramolecular, pero la ciclación no tiene lugar.

Con objeto de preparar nuevos compuestos tricíclicos con los que llevar a cabo ensayos de actividad biológica, decidimos deshidratar las trilactamas **T1** y **T2** para obtener los homobenzocarpacefémicos **T3** y **T4**.

Esquema 3.15

3.2.2. Epóxidos Generadores de Radicales Secundarios y/o Terciarios Alquílicos.

3.2.2.1. Procesos 5-exo-trigonales y 5-exo-digonales.

Como fue comentado en la introducción, la formación de β -lactamas bicíclicas con el segundo anillo de 5 miembros (carbapenamicinas, **P**) a través de procesos radicalarios 5-exo-trigonales inducidos por Cp_2TiCl ya se ha conseguido en nuestro grupo de trabajo a partir de los epoxiésteres **IIIba**/ **IIIb β** .^{219b} Si comparamos los resultados obtenidos desde estos epóxidos (**-IIIb**) (Tabla 3.4) con los comentados anteriormente para la adición inversa de los epoxiésteres **E1a,b** (Tabla 3.1, pág. 72), se puede deducir que la generación de los radicales terciarios alquílicos debe ser más lenta que la de los radicales bencílicos. Así, mientras los epóxidos (**-E1b**) reaccionan completamente al cabo de 2-4 h para dar los productos de reacción con un 75% y un 77% de rendimiento, respectivamente, los epóxidos (**-IIIb**) a las 2 h y en las mismas condiciones de reacción, sólo se han transformado en un 50%.

Tabla 3.4.- Reacciones de los epoxiésteres **IIIb** con Cp_2TiCl por adición inversa.^{219b}

Epóxido (MP)	Tiempo	MP	Carbapenamicina	Trilactama	Imida
(-)- IIIbα	2h	(50%)	(-) PI (16%)	(-) TI (8%)	(-) IMI (8%)
(-)- IIIbα	15h	---	---	(-) TI (28%)	(-) IMI (53%)
(-)- IIIbβ	2h	(50%)	(-) PI (18%)	---	---
(-)- IIIbβ	22h	---	---	(-) TI (32%)	(-) IMI (44%)

La menor reactividad de los epóxidos **IIIb** frente al Cp_2TiCl se pone también de manifiesto al observar los productos de reacción. Tanto el isómero (-)-**IIIb α** como el (-)-**IIIb β** , por acción del Ti(III) , dan lugar a los mismos productos de ciclación, los cuales deben proceder del mismo radical plano **R5 $\cdot$** (Esquema 3.16). Este radical evoluciona hasta el producto de ciclación 5-exo más estable, la carbapenamicina (-)**PI**, en periodos cortos de reacción, o a su derivado (-)**TI**, en periodos largos de reacción.

Esquema 3.16

Cuando todo el sustrato se ha transformado completamente, el producto mayoritario de reacción es la imida (-)**IMI**, que ya se detecta incluso a las 2 h de reacción desde el isómero (-)-**IIIb α** . Esta imida no se debe generar por evolución de los radicales **R5 $\cdot$** , sino que debe proceder del ión oxonio **A**, el cual puede formarse por coordinación del oxígeno oxiránico con el cloruro de cinc presente en el medio de reacción.

A la vista de estos resultados, estudiamos el comportamiento de las epoximonolactamas **E4**, **E8** y **E11** frente al monoclورو de titanoceno (Tabla 3.5) con objeto de comprobar si otros sustituyentes sobre el centro aceptor de radicales pueden favorecer el proceso 5-exo-trigonal de los radicales terciarios alquílicos y/o si los procesos 5-exo-digonaes son más adecuados.

Como podemos observar, los mejores resultados para la formación de las carbapenamicinas **Pn** se han conseguido desde los epoxiésteres **E4** mediante un proceso 5-exo-trigonal. Los epóxidos **E8** no reaccionan; mientras que los epoxinitrilos **E11** conducen a las carbapenamicinas **P3** (proceso 5-exo-digonal) pero con menores rendimientos que las **P2**.

Tabla 3.5.- Reacciones de los epóxidos **E4**, **E8** y **E11** con Cp_2TiCl .

Carbapenamicinas ¹ (%) ^a		
Epóxido (MP)	R-X	Adición-Tiempo	MP (%) ^a	Pna(3 α ,4 β Me) / Pnb(3 β ,4 α Me) / Pna(4 β Me) / Pnb(4 α Me)
E4α/E4β (2:3)		Inversa-4h	β (8)	[P2a/P2b (1:4)] ^b (57)
		Directa-1h	[α/β (2:3)] ^b (100)	
E8α/β		Inversa-3h	(100)	---
		Directa-3h	(100)	
E11α/E11β (1:2)		Inversa-3h	[α/β (3:8)] ^b (16)	[P3a/P3b (1:5)] ^b (32)
		Directa-3h	[α/β (3:8)] ^b (21)	

¹ Las estructuras propuestas se justifican en el capítulo 6 (páginas 193-194).^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.^b Las proporciones de las mezclas fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en sus espectros de RMN ¹H.

La formación de los compuestos **P2** y **P3** a partir de los epóxidos **E4** y **E11** puede explicarse desde los correspondientes radicales terciarios **R5**[•] a través de un mecanismo semejante al indicado en el esquema 3.16 de la página anterior, y en el caso de los epóxidos **E11**, el intermedio **B** sería un 3-iminil-Ti(IV) derivado, que por hidrólisis ácida daría la 3-oxo-carbapenamicina **P3**.

Los resultados experimentales obtenidos en los estudios de ciclación radicalaria de los epóxidos **E4**, **E8** y **E11** pueden racionalizarse, como en los casos anteriores, con ayuda de los modelos moleculares.²⁴⁹ Así, tanto en **E4** como en **E11**, el oxígeno oxiránico es fácilmente accesible a la especie de Ti(III) en los dos isómeros de cada pareja (Figura 3.6, **E11**) y tanto la distancia entre C6 y C2' ($d < 4$ Å) como la orientación de

Figura 3.6

los orbitales σ^* de C6 y π^* del grupo ciano, son adecuadas para que tenga lugar la formación de un nuevo enlace intramolecular. Por el contrario, en los epoxialquinos **E8**, los modelos moleculares de ambos isómeros ponen de manifiesto que, aunque las distancias de enlace sí parecen favorables para la formación de un nuevo enlace intramolecular, la orientación de los orbitales implicados en el proceso de ciclación no es la adecuada para que éste tenga lugar. En este caso, se observa que, para el conformero más estable (Figura 3.6), el epóxido queda orientado hacia el interior de la molécula, lo que dificulta el acceso del complejo de titanio.

De acuerdo con la composición de los productos de reacción de la mezcla **E4 α /E4 β** 2:3, puede deducirse que las reacciones de estos epóxidos con Cp_2TiCl son regio- y estereoespecíficas (Figura 3.7), dado que el

radical terciario **R5•** debe atacar por la cara *Re** del aceptor radicalario en **E4α** (formación de **P2a**) y por la cara *Si** a partir de **E4β** (formación de **P2b**).

Figura 3.7

3.2.2.2. Procesos tandem.

Los recientes trabajos publicados por los equipos de Fernández-Mateos,²³⁴ Barrero²⁵⁷ y Cuerva,²⁵⁸ sobre reacciones radicalarias tandem inducidas por monocloruro de titanoceno en la transformación y síntesis de productos naturales, nos animaron a estudiar diferentes reacciones dominó (Tabla 3.6) en las epoximono-lactamas **E20–E23** derivadas de citral, con objeto de obtener nuevos compuestos β-lactámicos tricíclicos.

Estos estudios los iniciamos con los epóxidos puros **E21**, que, por tratamiento con Cp_2TiCl , condujeron a mezclas complejas cuyos espectros de IR y RMN ^1H indicaban la presencia de compuestos β-lactámicos hidroxilados con dobles enlaces terminales. Semejantes resultados se observaron con la mezcla de epóxidos **E20**, pero en este caso, los espectros del bruto de reacción mostraban la presencia de compuestos β-lactámicos hidroxilados sin dobles enlaces, pero nunca conseguimos aislar la trilactama buscada **T5**.

Preparamos entonces los epóxidos **E22** y **E23** porque desde estos sustratos, un segundo proceso 6-*exo* (más fácil que el 6-*endo*) podría facilitar el proceso tandem y, por tanto, incrementar el porcentaje de las trilactamas formadas. Sin embargo, tampoco desde estos compuestos logramos nuestro objetivo.

La mezcla de epóxidos **E22(Z)α/β** se transformó completamente en una mezcla equimolecular de los alcoholes **50(Z)a/b** (casi cuantitativa por adición inversa). Por su parte, el epóxido **E22(E)** cromatográficamente puro condujo al alcohol **51(E)** cuantitativamente por adición inversa. Semejantes resultados se obtuvieron desde los epoxinitrilos **E23**, que dieron los correspondientes alcoholes alílicos **52(Z)a/b** y **53(E)**. El isómero **E23(E)** en condiciones de adición inversa condujo, además, al aldehído **54(E)**. Los mismos resultados se obtuvieron variando las concentraciones de los reactivos,²⁵⁹ y los mejores resultados en la formación del aldehído **54(E)** desde el isómero (*E*) tuvieron lugar en condiciones de adición inversa (Experimental, pág. 166).

²⁵⁷ Barrero, A. F. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712.

²⁵⁸ a) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. y col. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8265. b) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Cárdenas, D. J. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14911.

²⁵⁹ Gansäuer, A.; Grimme, S. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337.

Tabla 3.6.- Reacciones de los epóxidos **E20**, **E21**, **E22** y **E23** con Cp_2TiCl .

Epóxido (MP)	$-\text{R}\equiv\text{X}$	Adición-Tiempo	MP (%) ^a	na(9 α) /nb(9 β)	Trilactamas
<div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">6-endo, 6-endo</div>	E20(Z) / E20(E) (1:2)	$\text{R}^0 = \text{Et}$	Inversa-5h	---	T5 (trazas)
	Directa-3h	---	(-) 49a(Z) (trazas)	---
		Inversa-3h	---	(-) 49a(Z) (trazas)	---
	(+)E21b(E)	$\text{R}^0 = \text{Me}$	Directa-3h	---	(+) 49b(E) (trazas)
<div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">6-endo, 6-exo</div>	E22(Z)α / E22(Z)β (1:1)		Directa-2.5h	(25)	[50(Z)a/b (1:1)] ^b (49)
			Inversa-5h	---	[50(Z)a/b (1:1)] ^b (98)
	E22(E)		Directa-2h	(24)	51(E) (53)
			Inversa-2h	---	51(E) (98)
	E23(Z)α / E23(Z)β (1:1)		Directa-0.5h	$[\alpha\beta$ (1:1)] ^b (41)	[52(Z)a/b (1:1)] ^b (27)
			Inversa-1h	$[\alpha\beta$ (1:1)] ^b (21)	[52(Z)a/b (1:1)] ^b (56)
	E23(E)		Directa-5h	---	53(E) (13)
			Inversa-6h	---	53(E) (40)

¹ Las estructuras propuestas se justifican en el capítulo 6 (páginas 194-195).^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.^b Las proporciones de las mezclas fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en sus espectros de RMN ¹H.

Los compuestos aislados en estas reacciones pueden haberse formado según el mecanismo que se detalla en la página siguiente. De acuerdo con las posibles precomplejaciones del Cp_2TiCl con el oxígeno carbonílico y/o con el nitrógeno de la función nitrilo, propuestas por los equipos de Itoh²⁶⁰ y Fernández-Mateos (ver Figura 1.72, pág. 45),²³² las epoximonolactamas **E22** y **E23**, por reacción con el complejo de Ti(III) podrían formar las especies tricoordinadas **A**, las cuales, por ruptura homolítica del anillo oxiránico (proceso 1), deben generar los radicales terciarios **R**.

Los alcoholes alílicos que se obtienen como productos únicos de reacción sugieren que los radicales **R** deben evolucionar por un proceso de desproporcionamiento mixto que implica la captación de un hidrógeno en β al radical por parte del reactivo Cp_2TiCl y la consiguiente eliminación de hidruro de Ti(IV) (proceso 2) para dar **B**, que por hidrólisis ácida (proceso 3) conduce a los hidroxiderivados **50–53**. Estos resultados son concordantes con los descritos en la bibliografía,²⁶¹ donde se concluye que el proceso de desproporcionamiento mixto en los radicales **R** es más rápido que la combinación de estos radicales con una molécula de Cp_2TiCl para formar un complejo alquil-Ti(IV),^{230a,236} especialmente cuando se trata de radicales terciarios, como es nuestro caso.

²⁶⁰ Itoh, K. y col. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3224.²⁶¹ a) Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Cárdenas, D. J. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5522. b) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Justicia, J. y col. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10837.

Esquema 3.17

Sin embargo, para explicar también la formación del hidroxialdehído **54(E)** desde el epoxinitrilo **E23(E)**, nosotros proponemos que debe existir un equilibrio entre el intermedio **A(E)** y alguna de las dos posibles complejaciones cíclicas entre el grupo ciano y el reactivo de Ti(III) con el oxígeno oxiránico [**A1(E)**] o con el oxígeno carbonílico [**A2(E)**]. Estos intermedios cíclicos también pueden evolucionar mediante los procesos 1 y 2, ruptura del anillo oxiránico y desproporcionamiento mixto, hasta los intermedios **B1(E)** y **B2(E)**, los cuales podrían conducir hasta el hidroxinitrilo **53(E)** por hidrólisis ácida (proceso 3). Sin embargo, el intermedio **B1(E)** puede reaccionar también con una molécula de Cp_2TiCl para dar el acil radical **R¹1(E)** y el reactivo Cp_2TiCl_2 , que puede regenerar la especie de Ti(III) por reacción con el Zn^0 , presente en el medio de reacción (proceso 4). Este acil radical **R¹1(E)**, que parece no evolucionar por adición al doble enlace $\text{C5}=\text{C6}$, puede ser reducido por el Cp_2TiCl o por el HTi(IV) , generado en el proceso 2, y formar los intermedios **C1(E)** o **D1(E)** (proceso 5), que por hidrólisis ácida conducirían hasta el hidroxialdehído **54(E)** (proceso 3). Por otra parte, el complejo **B2(E)** puede romper homolíticamente uno de los enlaces π del grupo ciano (proceso 1) y conducir

hasta el acil radical $R^12(E)$, que a través los intermedios $C2(E)$ o $D2(E)$ también podría formar el hidroxialdehído $54(E)$ (procesos 5 y 3).

Aunque la estructura cíclica $A1(E)$ (formada por coordinación del grupo ciano, el Ti(III) y el oxígeno oxiránico) puede explicar mejor la diferente reactividad observada entre ambos isómeros $E23(E)$ y $E23(Z)$ por razones estéricas, sin embargo, los resultados obtenidos en las reacciones de los nitrilos $15c/t$ y 42 con Cp_2TiCl (Esquema 3.18) ponen de manifiesto que la estructura cíclica $A2(E)$ puede ser efectiva en la generación de acil radicales.

Esquema 3.18

Tal como podemos observar, los nitrilos insaturados $15c/t$ y 42 , por reacción con Cp_2TiCl , mostraron un comportamiento muy diferente. Los benzonitrilos $15c/t$ no evolucionaron con el tiempo en ninguna de las condiciones ensayadas, mientras que el nitrilo 42 condujo al aldehído 27 con un 88% de rendimiento en las mismas condiciones de reacción que las utilizadas en la reacción del epoxinitrilo $E23(E)$ para formar el hidroxinitrilo $53(E)$ y el hidroxialdehído $54(E)$ (Tabla 3.6).

El excelente rendimiento obtenido para el aldehído 27 parece corroborar que una complejación cíclica entre el Cp_2TiCl , el grupo ciano y el oxígeno carbonílico puede ayudar a la ruptura homolítica del triple enlace $C\equiv N$ y generar radicales acilo. Sin embargo, una eficiente complejación cíclica [$A1(E)$ y $A2(E)$, esquema 3.17, ó $A1$ y $A2$, esquema 3.19] debe ser muy dependiente de la topología molecular y ésta debe ser la razón de la ausencia de aldehídos en las reacciones de los epoxinitrilos $E23(Z)$ y de los benzonitrilos $15c/t$.

Por otra parte, la ausencia de $HTi(IV)$ en la reacción del nitrilo 42 (esquema 3.18) parece indicar que el agente reductor de los acil radicales $R^11(E)$ y/o $R^12(E)$, propuestos en el esquema 3.17, debe ser el Cp_2TiCl . Así mismo, los rendimientos obtenidos para el aldehído $54(E)$, mayores en condiciones de adición inversa, parecen estar de acuerdo con que la especie reductora del grupo ciano sea el reactivo de Ti(III), dado que su acceso a los acil radicales $R^11(E)$ y/o $R^12(E)$ será menor cuanto mayor sea la dilución de los reactantes.

La formación del hidroxialdehído $54(E)$ nos sugiere que quizás sea posible atrapar los acil radicales $R1$ generados desde los nitrilos I con Cp_2TiCl (Esquema 3.19), si conseguimos sustituir la estructura cíclica $A2$

por la **A1**, formada por coordinación del grupo nitrilo, Ti(III) y los oxígenos carbonílicos o de funciones éter localizados en la cadena insaturada sobre C4 del anillo β -lactámico.

Esquema 3.19

Los resultados obtenidos para los epoxinitrilos **E23(Z)** están de acuerdo con los observados por el equipo del Prof. Fernández Mateos para los epoxinitrilos derivados del nerol (*Z*),²⁶² pero los obtenidos desde el isómero **E23(E)** discrepan de los descritos por este grupo de trabajo para los derivados del geraniol y el farnesol (*E*),^{234,262} que siempre condujeron a los productos de ciclación dominó. Posiblemente el espaciador de 2-azetidinona entre los centros reactivos de nuestros sustratos pueda dificultar el doble proceso radicalario en las epoximonolactamas estudiadas.

Finalmente, los excelentes resultados obtenidos en la formación de los hidroxiésteres **50(Z)a/b** y **51(E)** en condiciones de adición inversa (98% de rendimiento en ambos casos), ponen de manifiesto que la reacción con Cp_2TiCl de epóxidos trisustituidos puede ser un método eficaz para la formación de alcoholes alílicos, con rendimientos superiores a los obtenidos aplicando otras metodologías.²⁶³

3.2.3. Epóxidos Generadores de Radicales Terciarios Homobencílicos.

Aparte de nuestros estudios sobre la evolución de los radicales homobencílicos generados desde epoximonolactamas^{237b} que se recogen en esta memoria y el trabajo recientemente realizado en nuestro Departamento sobre la transformación del epoxinitrilo alílico **A** en la indanona **B** por reacción con Cp_2TiCl ,²⁶⁴ no hemos encontrado descritos otros trabajos similares.

Figura 3.8

²⁶² Roberto Rabanado Clemente. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca 2008, págs. 99-115.

²⁶³ a) Rickborn, B. y col. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3583. b) Corey, E. J. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1433.

²⁶⁴ Roberto Rabanado Clemente. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca 2008, págs. 66-67.

3.2.3.1. Procesos 5-exo-trigonales y 5/6-exo-digonales.

Con objeto de potenciar la competitividad observada en el epóxido **E1aβ** entre los radicales bencílicos **R6•** y los homobencílicos **R5•** (Esquema 3.13, pág. 73) y preparar desde un mismo sustrato insaturado sistemas carbapenámicos (**P**) y carbacefámicos (**C**), o trilactamas (**T**), se prepararon las 4-(2-fenil-1-metil-1,2-epoxietil)-monolactamas **VI** indicadas en el esquema siguiente.

Esquema 3.20

En la tabla 3.7 se recogen los resultados obtenidos en las reacciones de los epóxidos **EVI** con Cp_2TiCl . Como podemos observar, todos ellos, a excepción de los epoxialdehídos **E17** (Entrada 4) y los epoxinitrilos **E12** y **E15** (Entradas 9–12), han conducido a las correspondientes enamidas acíclicas. Estos compuestos son los únicos productos de reacción aislados desde el epoxiéster (-)**E2bα** (Entrada 1), los alquinos **E9** (Entradas 5 y 6) y los nitrilos (-)**E19b** (Entradas 7 y 8). El epoxiéster (-)**E2bβ** (Entrada 2) condujo también a la γ -lactama (+)**56ab**; mientras que desde la mezcla de los epoxiésteres racémicos **E5** (Entrada 3) se aisló una mezcla de la enamida **57a** y la γ -lactama **58bb** junto con la carbapenamicina **P4b**.

La mezcla de los epoxialdehídos **E17** (Entrada 4) no reacciona por adición directa y, aunque se transforma completamente en una mezcla de las bilactamas **P5** por adición inversa, estos compuestos sólo se aislaron con un 16% de rendimiento, lo que parece indicar que pueden haber sido extraídos sólo parcialmente de la fase acuosa, por tratarse de moléculas de menor peso molecular y más polares (dos grupos hidroxilo en sus estructuras) que la carbapenamicina **P4b**.

En las reacciones llevadas a cabo con la mezcla de epoxinitrilos **E12** (entrada 9) y desde cada uno de los benzonitrilos **E15cβ** y **E15α** (Entradas 10 y 11), se aislaron, junto con benzaldehído, la carbapenamicina **P6b** y las trilactamas **T6ab** y **T7ba**, respectivamente. Mientras que desde la mezcla de los isómeros **E15cα** y **E15β**, se obtuvo sólo la 6-hidroximonolactama **61tb**, producto de reacción del epóxido **E15β**.

La formación de los nuevos compuestos obtenidos puede explicarse de acuerdo con el mecanismo que se propone en el esquema 3.21 (pág. 88)

La coordinación del reactivo de Ti(III) con el oxígeno oxiránico en estos epóxidos deberá conducir, preferentemente, hasta los radicales bencílicos **R6•**, más estables, los cuales pueden evolucionar reversiblemente hacia los radicales terciarios homobencílicos **R5•**. Estos radicales deben ser más reactivos o tener mayor accesibilidad al reactivo de Ti(III) que los radicales **R6•**, dirigiendo el equilibrio anterior hasta los productos de reacción aislados. Este hecho no ha sido observado cuando los radicales homobencílicos **R5•** eran secundarios [a excepción del radical homobencílico generado desde el epóxido quiral (+)**E1aβ** (Tabla 3.2, pág. 73)] quizás porque entonces no estaban lo suficientemente estabilizados y su porcentaje en el equilibrio era muy bajo.

Tabla 3.7.- Reacciones de los epóxidos (-)E2b, E5, E17, E9, (-)E19b, E12 y E15 con Cp₂TiCl.

Epóxido (MP)		R≡X	Adic.-t	MP(%) ^a	Enamida ¹ (%) ^a na (6α-OH) nb (6β-OH)	γ-Lactama ¹ (%) ^a nab (3α,4β) nbb (3β,4β)	Carbapenam. ¹ (%) ^a Pna (3α,4βMe) Pnb (3β,4αMe)	Trilactama ¹ (%) ^a Tnab (5α-Me,6β) Tnba (5β-Me,6α)
1 (-)E2bα			Dir.-3h	---	(+)55a(23)	---	---	---
2 (-)E2bβ			Dir.-18h	---	(+)55b(15)	(+)56ab(8β-OH)(8)	---	---
3 E5α/β (1:1)			Inv.-2h [α/β (1:7)] ^b (30) Dir.-2h [α/β (1:4)] ^b (37)	---	[57a/58bb (1:2)] ^b (30) 90bb(8α-OH) [57a/58bb (1:2)] ^b (35)	---	P4b(15) X: CH ₂ CO ₂ Me, (8α-OH) P4b(13)	---
4 E17α/β (2:3)			Inv.-4h Dir.-4h [α/β (2:3)] ^b (100)	---	---	---	[P5a/b (1:2)] ^b (16) X: OH, (8βOH)/(8αOH)	---
5 E9α			Inv.-3h Dir.-3h	---	59a(52) (27)	---	---	---
6 E9β			Inv.-4h Dir.-4h	---	(45) (30)	59b(39) (39)	---	---
7 (-)E19bα			Inv.-2.5h Dir.-1.5h	(39) (59)	(+)60a(14) (+)60a(9)	---	---	---
8 (-)E19bβ			Inv.-1.5h Dir.-1h	(36) (54)	(+)60b(34) (+)60b(22)	---	---	---
9 E12α/β (2:3)			Inv.-5h Dir.-1h [α/β (1:1)] ^b (59)	---	---	---	P6b(45) R ⁰ : H/ X: =O + PhCHO P6b(4)	---
10 E15cβ			Inv.-3h Dir.-3h	(49) (73)	---	---	PhCHO + T6ab(36) T6ab(14)	---
11 E15tα			Inv.-3h Dir.-3h	(36) (56)	---	---	PhCHO + T7ba(13) T7ba(8)	---
12 E15cα/E15β (1:4)			Inv.-2h [α/β (1:3)] ^b (79) Dir.-5h [α/β (1:3)] ^b (82)	---	---	---	61b(9) 61b(16) 	---

¹ Las estructuras propuestas se justifican en el capítulo 6 (páginas 195-198).^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.^b Las proporciones de las mezclas fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en sus espectros de RMN ¹H.

Los radicales terciarios homobencílicos **R5•** parecen evolucionar mayoritariamente por β-escisión del enlace C3-C4 [camino a)] y posterior reacción con la especie de Ti(III) hasta el anión estabilizado **A3**, el cual dará las correspondientes enamidas al hidrolizarse en medio ácido. Dicho proceso debe llevar asociada la eliminación de acetona para dar **60** en el caso de los epoxinitrilos quirales **E19b**. Por otra parte, el anión **A3** puede también formar las γ-lactamas **56ab** y **58bb** [camino a1)] por adición sobre el doble enlace del sistema conjugado y posterior tratamiento ácido. Pero además, los radicales **R5•** parecen adicionarse tanto a dobles (**E5β** y **E17α,β**) como a triples enlaces (**E12β**, **E15tα** y **E15cβ**), generando los complejos **B1** [camino b)], los cuales, al hidrolizarse, darán las 8-hidroxicarbapenamicinas **P4b** y **P5a,b** y las β-hidroxicetonas **B2**, que parecen evolucionar, por transprotonación del hidrógeno hidroxílico y eliminación de benzaldehído, hasta la 3-oxo-bilactama **P6b** y las 4-oxo-trilactamas **T6ab** y **T7ba**. Finalmente, el radical **R5•** generado desde el

epoxinitrilo **E15f** podría reducirse, por combinación con una nueva molécula del reactivo, hasta el anión **A5** [camino c)], el cual se hidroliza para dar la monolactama **61fb**, como se comenta en la página siguiente.

Esquema 3.21

El proceso radicalario que proponemos para la apertura del anillo β-lactámico [camino a)] es análogo al propuesto por el equipo del Prof. B. Alcaide para explicar la ciclación de 2-azetidionas utilizando Bu_3SnH como iniciador de radicales^{211,265} y está de acuerdo con los resultados descritos en bibliografía para radicales terciarios generados desde epóxidos con Ti(III) . Estos últimos radicales parecen evolucionar por diferentes caminos pero nunca se reducen con un exceso de reactivo y este comportamiento ha sido confirmado recientemente por el grupo del Prof. A. Fernández Mateos, con diferentes reacciones competitivas llevadas a cabo con Cp_2TiCl entre epoxinitrilos y reactivos dadores de átomos de hidrógeno o alquenos deficientes en electrones.^{232,266}

En base a los precedentes anteriores, la formación del hidroxiderivado **61fb** desde el epoxibenzonitrilo **E15f**, podría explicarse por una transferencia de hidrógeno desde el complejo $\text{Cp}_2\text{Ti}^{\text{III}}(\text{OH}_2)\text{Cl}$, formado entre el Cp_2TiCl y trazas de agua existentes en el medio de reacción,²⁶¹ hacia el radical **R5•**. Sin embargo, dado que no existen precedentes para este tipo de radicales terciarios y que, trabajando en las mismas condiciones de reacción, sólo hemos observado la formación del alcohol bencílico **61fb**, nosotros

²⁶⁵ Alcaide, B.; Almendros, P. y col. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1604.

²⁶⁶ Fernández-Mateos, A. y col. *Synlett* **2008**, 3208.

proponemos que quizá el radical terciario **R5•**, generado desde el epóxido **E15β**, podría reducirse con una molécula de Cp_2TiCl hasta el anión **A5** [camino c)], debido a que el anillo aromático sobre el nitrógeno amídico puede desestabilizar el radical **R3•** [camino a)], contrariamente a lo que ocurre con el resto de radicales homobencílicos **R5•**, con una cadena alquílica sobre el N1 del anillo β -lactámico y que no evolucionan por ciclación [camino b)], sino que conducen a las correspondientes enamidas y/o γ -lactamas **55–60**. La reducción de radicales terciarios alquílicos ha sido observada en las reacciones del Cp_2TiCl con diferentes epóxidos derivados de la carvona.²³⁶

El mecanismo iónico que se propone para la eliminación de benzaldehído (**B2** → **P6**, **T6** y **T7**) parece estar de acuerdo con los productos observados en las cromatografías de capa fina realizadas en el transcurso de estas reacciones. Tal como se representa en las placas de CCF simplificadas de la izquierda,

antes de la hidrólisis (**1**), aparecía un solo compuesto para los productos de reacción (**B1**, esquema 3.21), mientras que después de hidrolizar, en los brutos de reacción (**2**) aparecían dos sustancias, una poco polar (benzaldehído) y la otra (**P6** o **T6/7**) ligeramente más polar que los productos de partida, pero menos polar que el producto de reacción observado en la primera. Este posible mecanismo iónico también nos parece más razonable que uno radicalario a la vista de las estructuras de los productos de ciclación obtenidos. Así, aunque la formación de la 3-oxo-bilactama **P6b** y de las 4-oxo-trilactamas **T6ab** y **T7ba** podría tener lugar a través de los radicales centrados sobre el oxígeno **RO•** (Esquema 3.22), sin embargo, las 8-hidroxibilactamas **P4b** y **P5a,b** no podrían formarse por evolución de estos posibles radicales **RO•**. Además, de haber tenido lugar un proceso radicalario, habríamos aislado alcohol bencílico o el producto del acoplamiento reductivo de benzaldehído, dada la tendencia de los aldehídos aromáticos a sufrir reacciones de acoplamiento reductivo en presencia de Cp_2TiCl .^{238b,267}

Esquema 3.22

Comparando los resultados obtenidos desde los epóxidos **E12β**, **E15α** y **E15cβ** con aquéllos de los nitrilos **E11α/β** (Tabla 3.5, pág. 80), se puede deducir que el reordenamiento de las β -hidroxicetonas **B2** está fundamentado en la menor energía del enlace Ca-Cb en estos intermedios,[♦] respecto de las 4-(hidroximetil)-4-metil-3-oxo-carbapenamicinas **P3a/b**, formadas desde los nitrilos **E11α/β**, las cuales no han eliminado formaldehído. Por otra parte, la formación estereoselectiva de la 4-metil-3-oxo-bilactama **P6b** y de las 5-metil-4-oxo-trilactamas **T6ab** y **T7ba**, a través de los intermedios **B2**, solamente puede ser entendida por la mayor estabilidad que presentan estos compuestos respecto a sus epímeros en C4 y C5 respectivamente. Este supuesto se confirma teniendo en cuenta que los datos obtenidos para la diferencia de energía entre los

²⁶⁷ a) Gansäuer, A. *Chem. Commun.* **1997**, 457. b) Gansäuer, A. y col. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070. c) Nicholas, K. M. y col. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125. d) Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. y col. *Synthesis* **2005**, 2619. e) Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. y col. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5433. f) Hirao, T. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 53.

♦ Con objeto de estudiar más ampliamente la ruptura del enlace Ca-Cb, intentamos sintetizar epoxinitrilos con una función éster en C6, pero no conseguimos preparar estos compuestos (ver esquema 3.10, pág. 64).

mínimos conformacionales de los dos isómeros posibles para cada uno de estos compuestos²⁴⁹ dieron valores de 0.6 Kcal/mol, 2.5 Kcal/mol y 1.2 Kcal/mol respectivamente a favor de los isómeros formados.

Finalmente, las enamidas **60**, obtenidas desde los nitrilos **E19**, han eliminado una molécula de acetona del resto glucosídico y este proceso, observado anteriormente en otras monolactamas estructuralmente parecidas,^{178,219b} lo explicamos mediante la protonación de uno de los oxígenos de los acetónidos presentes en las enamidas precursoras **A**, tal como se detalla en el esquema siguiente.

Esquema 3.23

En la transformación completa de los epoxiésteres **E2ba/β**, las enamidas **55a,b** y la γ -lactama **56ab** se obtuvieron con muy bajos rendimientos (23% en total, Tabla 3.7), los cuales no parecen estar justificados con una posible eliminación de acetona que conduciría hasta los compuestos **Ba,b** (Esquema 3.23). Sin embargo, si las enamidas **55** se transformaran completamente en las γ -lactamas **56** o en sus derivados **C**, por tratamiento ácido evolucionarían hasta **D**, compuestos muy polares y difíciles de extraer. Estos derivados podrían justificar que los compuestos **55** sean aislados con peores rendimientos que los obtenidos para las enamidas **60a** y **60b** (Tabla 3.7; por adición directa: 9% y 22% para conversiones del 41% y 46%, respectivamente), debido posiblemente a que estas últimas, por tratarse de compuestos acíclicos, deben ser más estables al tratamiento ácido que los derivados cíclicos **C**.

Una vez más, la distribución de los productos obtenidos puede ser racionalizada desde los modelos moleculares de los epóxidos estudiados.²⁴⁹ Así, los mínimos conformacionales correspondientes a los epóxidos **(-)-E2b** y **(-)-E19b** muestran que los radicales **R5•** no pueden evolucionar mediante el proceso 5-*exo*-trigonal ó 5-*exo*-digonal, respectivamente, porque la orientación entre los orbitales σ^* de C5 y π^* del enlace múltiple no es la adecuada. De igual manera, los modelos moleculares de los epoxialquinos **E9** ponen de manifiesto que ni las distancias de enlace ($d \approx 5$ Å) ni la orientación de los orbitales de los centros reactivos en ambos epóxidos son las adecuadas para que tenga lugar la formación de un nuevo enlace intramolecular. Mientras que, tanto las distancias de enlace ($d > 4$ Å) como la orientación de los orbitales implicados en el proceso en ambos epóxidos **E17**, son las adecuadas para que tenga lugar el proceso de ciclación.

En los dos epóxidos **E5**, los modelos moleculares muestran que las distancias de enlace son equivalentes en ambos isómeros e inferiores a 4 Å, pero sólo en el isómero **E5β**, se da una orientación orbitalica adecuada

para que tenga lugar el proceso de ciclación. Algo análogo ocurre en los epóxidos **E12**, aunque, en este caso, la distancia entre los centros reactivos para el isómero que cicla, **E12 β** , es ligeramente mayor que la del epóxido **E12 α** . También en los epoxinitrilos **E15**, las distancias de enlace son similares en ambos isómeros (Figura 3.9), pero la orientación de los orbitales de los centros reactivos sólo es favorable para el proceso de ciclación en los isómeros **E15c β** y **E15t α** .

Figura 3.9

La estereoquímica propuesta para las γ -lactamas **(+)****56ab** y **58bb** (Esquema 3.21) supone una aproximación del anión **A3** por las caras *Re* y *Si*^{*} del sistema insaturado, respectivamente. Mientras que el ataque del radical **R5** en la formación de los compuestos carbapenámicos **P4–P6** (Figura 3.11) debe tener lugar por la cara *Re*^{*} del enlace múltiple, para los epóxidos **E5 β** , **E17 β** y **E12 β** , y por la cara *Si*^{*}, en el aldehído **E17 α** .

Figura 3.10

Por último, es preciso indicar que algunos de los compuestos obtenidos en este apartado pueden presentar propiedades biológicas interesantes. Así, la bilactama **P6b** y las trilactamas **T6ab** y **T7ba** son análogos de los 4-metil-carbapenámicos y 5-metil-benzocarbacefémicos, respectivamente; compuestos que actúan como inhibidores de las β -lactamasas bacterianas.⁴⁸ También el compuesto **(+)****56ab**, con un resto de D-glucosamina en su estructura, podría incrementar las actividades biológicas atribuidas a las γ -lactamas,²⁶⁸ dado que los carbohidratos parecen facilitar el transporte de principios activos en el organismo.²⁶⁹

²⁶⁸ a) Westwood, N. J.; Schofield, C. J. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2973. b) Schofield, C. J. y col. *Biochemistry* **1999**, 38, 7989. c) Gein, V. L. y col. *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 151. d) Gein, V. L. y col. *Pharm. Chem. J.* **2004**, 38, 316.

²⁶⁹ Wong, C.-H. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3508.

3.3.-Evaluación de la Actividad Biológica

3.3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

Los compuestos β -lactámicos aislados cromatográficamente puros en este trabajo han sido evaluados *in vitro* frente a la enzima elastasa leucocitaria humana (HLE). Los diferentes estudios se han realizado en el Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Salamanca,²⁷⁰ siguiendo los protocolos que se detallan en el capítulo experimental (páginas 174-176) de esta memoria.

Primeramente, se evalúa el porcentaje de inhibición de la enzima HLE de todas las muestras problema a una concentración de 50 μ M en DMSO (Gráfica 3.1). Para aquellos compuestos que a dicha concentración inhiben la acción enzimática por encima del 25%, se realizan los ensayos de inhibición enzimática a concentraciones inferiores y se calculan los valores de IC_{50} (concentración de la muestra que inhibe el 50% de la acción enzimática) (Gráfica 3.2). Finalmente, para alguno de los compuestos que presentan una mayor actividad (menor IC_{50}), se realiza la cinética de inhibición con objeto de estudiar el tipo de inhibición que presentan (Gráficas 3.3–3.5).

3.3.1. Actividad a 50 μ M.

Como podemos observar en la gráfica 3.1 de la página siguiente, de los 74 compuestos β -lactámicos analizados, 16 monolactamas, 7 epóxidos y 2 trilactamas presentaron una inhibición de la HLE igual o superior al 25%.

Todas las bilactamas estudiadas (carbacefamincinas y carbapenamicinas), a excepción de **C9** y **P6b**, presentan en su estructura un grupo hidroxilo en el segundo anillo, pero ninguna de ellas inhibe la actividad enzimática por encima del 25%. Se deduce, por tanto, que la función hidroxilo no debe ser un buen farmacóforo para la actividad anti-HLE. Este resultado se corrobora con los porcentajes de inhibición (Figura 3.11, entre paréntesis) que presentan los compuestos tricíclicos **T1ba**, **T3**, **T4**, **T6ab** y **T7ba**.

Figura 3.11

La trilactama **T1ba**, con un grupo hidroxilo en su estructura, sólo inhibe el 8% de la actividad enzimática y los porcentajes obtenidos para los benzocarbacefémicos **T6ab** y **T7ba** fueron ligeramente superiores. Sin embargo, los compuestos más activos a 50 μ M fueron las enonas **T3** y **T4**, con un grupo estirilo en su estructura. Por el contrario, sus homólogos benzocarbacefémicos **T6** y **T7** dieron inhibiciones inferiores al 25%, posiblemente debido a la ausencia de un doble enlace en el segundo anillo.²⁷¹

²⁷⁰ Fernando Díez García. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca 2007. Resultados sin publicar.

²⁷¹ a) Narender Reddy, A. V. y col. *Chem. Het. Comp.* **1998**, *34*, 1282. b) Garbisa, S.; Giacomini, D. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5391.

Inhibidores HLE

Gráfica 3.1

Aunque el grupo estirilo parece ser responsable de la mayor inhibición que presentan los sistemas tricíclicos, este grupo no parece ejercer ningún efecto positivo en la bilactama racémica **C9**, la cual, con una inhibición del 0%, resultó ser menos activa que las 5-hidroxicarpacefamicinas **C1** y **C2**, que presentan el resto de D-glucosamina Az en C2. Posiblemente, la agrupación *gem*-dimetilo en C2 presente en la carbacefamicina **C9**, sea un mal farmacóforo para la actividad antielastasa en este tipo de bilactamas, ya que la carbapenamicina **P6b**, con un *gem*-dimetilo en C2, dió una inhibición del 14% a 50 μ M.

En estudios previos sobre la actividad anti-HLE de los compuestos β -lactámicos monocíclicos,^{136b,c} el grupo estirilo, y sobre todo el metilestirilo, en C4 del anillo de 2-azetidinona parecían ser unos farmacóforos interesantes de la actividad antielastasa en estos compuestos. Estos resultados se corroboran con los recogidos en la gráfica 3.1 para 16 de los nuevos compuestos monocíclicos evaluados en este trabajo, que presentaron un rango de inhibición enzimática importante (26-89%) a 50 μ M [en **rosa** (estirilo) y **verde** (metilestirilo)]. Sin embargo, las nuevas monolactamas sustituidas en N1 con los grupos propargilo (**12-14**), *o*-cianofenilo (**15c,t** y **16c**), Az y/o *gem*-dimetilo unidos a un sistema α,β -insaturado (**18a,b** y **32, 34**) o a un hidroximetileno (**22**), dieron porcentajes de inhibición inferiores al 25%. Es curioso observar en este grupo de compuestos cómo el metilo sobre el doble enlace C5=C6 incrementa el porcentaje de inhibición en las monolactamas que lo presentan respecto de aquellas estructuralmente parecidas y que se prepararon desde cinnamaldehído [Δ (**29-27**) = Δ (**44-42**) = 33%].

Las inhibiciones enzimáticas que presentan las monolactamas preparadas desde citral (en **azul**) son también muy interesantes (26-85%), salvo en aquellas que sobre N1 tienen el resto de L-alanina [**5b(E)a(Z)** y **6b(E)**] o el *gem*-dimetilo seguido del sistema conjugado [**35(E)/(Z)**] o de las funciones aldehído [**30(Z)**] o nitrilo [**45(E)**], que no superaron el 25% de inhibición a 50 μ M. En este grupo de compuestos, se observa que cuando sobre N1 hay un resto de L-alanina (**5, 6** y **20, 21**), los isómeros (*Z*) son ligeramente más activos y en ellos la actividad es mayor para los ésteres α,β -insaturados (**5, 6** << **20, 21**). Sin embargo, en los compuestos con un *gem*-dimetilo en N1 (**10, 30, 35** y **45**), la influencia de la geometría del doble enlace C5=C6 es más aleatoria [**30(E)** > **30(Z)**; **45(E)** < **45(Z)**] y parece depender del grupo funcional unido al *gem*-dimetilo. Este último comportamiento también se pone de manifiesto en los compuestos preparados desde 3-metil-4-oxocrotonato de etilo (en **amarillo**), ya que el aldehído **31(E)** presentó una inhibición enzimática del 43% mientras que el nitrilo **46(E)** inhibió solo un 16% de la actividad enzimática a 50 μ M.

Finalmente, todas las monolactamas obtenidas desde metilacroleína (en **negro**) presentaron un porcentaje de inhibición muy bajo, independientemente del sustituyente sobre N1 del anillo de 2-azetidinona.

Respecto a las epoximonolactamas evaluadas, solamente aquellas que están sustituidas en N1 con el resto de D-glucosamina Az [epóxidos **(-)**E18b α ,b β y **(-)**E19b α ,b β], α -acrilato de metilo [epóxido **($\pm$)**E6 β] o propargilo (epóxido **E9 α**) dieron una inhibición superior al 25%. En estos compuestos, se puede observar que, para la misma configuración del anillo oxiránico, el metilo en C5 y geminal al epóxido disminuye la actividad enzimática en las epoximonolactamas que lo presentan, respecto de aquellas estructuralmente parecidas y sin metilo [Δ (**E7 β -E9 β**) = 11%, Δ (**E14 α -E15 α**) = 8%].

Nuevamente, observamos en las 16 epoximonolactamas estudiadas que los sustituyentes sobre N1 menos eficientes para la inhibición de la HLE son los grupos propargilo (salvo en **E9 α**) y *o*-cianofenilo; mientras que los mejores farmacóforos en esta posición son los sustituyentes: α -acrilato de metilo [**($\pm$)**E6 β], CH(Az)-CHO [**(-)**E18b α , **(-)**E18b β] y CH(Az)-CN [**(-)**E19b α , **(-)**E19b β]. Además, a partir de los porcentajes de inhibición que presentan los epóxidos **E9, E18, E19** y **E15**, se deduce que la configuración del anillo oxiránico debe influir en la actividad antielastasa, ya que todos los isómeros (5 α) dan valores de inhibición más altos.

El interesante porcentaje de inhibición que presenta el epóxido **E9 α** (74%), el único compuesto que con el grupo propargilo en su estructura ha dado un resultado positivo frente a la HLE, nos permite confirmar que el anillo oxiránico es un buen farmacóforo de la actividad antielastasa para los compuestos β -lactámicos monocíclicos.²⁷²

3.3.2. Cálculo del IC₅₀.

Con los 25 compuestos que presentaron una inhibición superior al 25% a 50 μ M, se realizaron ensayos de actividad antielastasa a concentraciones menores (1, 5, 10 y 20 μ M), observándose que las monolactamas **31(E)** y **45(Z)**, así como los epóxidos **E7 β** , **(-E18b β)** y **(-E19b α ,b β)** no dieron resultados interesantes. Por tanto, los estudios del IC₅₀ se realizaron únicamente con los 19 compuestos indicados en la gráfica 3.2, donde podemos observar que el compuesto más activo (menor IC₅₀) fue el epóxido **($\pm$)E6 β** , con los grupos estirilo y α -acrilato de metilo sobre C4 y N1 del anillo β -lactámico, respectivamente.

Comparando los grupos señalados en las estructuras de los nueve compuestos más activos (encuadrados en rojo) con sus valores de IC₅₀, se puede deducir que la función epóxido parece ser el mejor farmacóforo para la actividad antielastasa de los compuestos monocíclicos, mientras que el mejor sustituyente sobre N1 parece ser la agrupación CH(Az)-CHO. Esta última deducción está basada en que el epóxido quiral **(-E18b α)**, sólo presenta una unidad más en el valor del IC₅₀ que el del epóxido **($\pm$)E6 β** y once unidades más que el valor encontrado para el epóxido **(-E6b α)**,²⁷² a pesar de que tendrá disminuída su actividad respecto a la de ambos isómeros por la presencia del metilo en C5, según comentamos anteriormente ($\approx$ 10% a 50 μ M). También el α -acrilato de metilo es mejor farmacóforo que el sustituyente CH(Az)-éster conjugado, dado que el compuesto **(-)19b**, teniendo a su favor el efecto del metilo sobre doble enlace (33% a 50 μ M), es cinco veces menos activo que **($\pm$)37**. Además, el sustituyente α -acrilato de metilo es mejor farmacóforo que la agrupación (CH)Az-ditiano (Figura 3.12), como se deduce de los resultados

obtenidos previamente con las monolactamas **M1**^{136c} y **M2**.²⁷²

	R ⁰	R ¹	R ²	IC ₅₀ (μ M)
(-)M1A	H	OMe		75.6
(-)M1B	Me	OMe		18.2
(-)M1C	Me	Bu		13.2
($\pm$)M2A	Me	H	OMe	19.3
($\pm$)M2B	Me	Me	OMe	14.9
($\pm$)M2C	Et	Me	Et	18.0

Figura 3.12

Con los mismos sustituyentes en C3 y C4, las monolactamas **M1** son menos activas que las **M2**. Sin embargo, los estudios de selectividad llevados a cabo con una veintena de 2-azetidionas diferentemente funcionalizadas en N1, C3 y C4 frente a las enzimas HLE, elastasa leucocitaria de rata y elastasa pancreática de cerdo pusieron de manifiesto que los compuestos **M1** son inhibidores selectivos de la HLE.^{136b} Esta selectividad fue atribuída, por estudios de modelización molecular, a que el sustituyente Az se localiza en el lugar específico del sustrato de la HLE.

El sustituyente sililoximetileno, presente en las monolactamas **9** y **10(E)**, debe ser el responsable de la mejor actividad encontrada para estos compuestos respecto a las monolactamas estructuralmente parecidas **[(-)19b, 29, 44 y (+)6b(Z), 30(E)]**, pero, por tratarse de un grupo alquilante, no parece aconsejable utilizarlo como farmacóforo de ninguna actividad biológica.

²⁷² Ramón Martín Sánchez. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca 2007. Resultados sin publicar.

Gráfica 3.2

En las monolactamas con valores del IC₅₀ > 30 μM, no obtenidas desde citral, se deduce que los farmacóforos deben ser los grupos estirilo (**40** y **41**) y metilestirilo (**29** y **44**) sobre C4 y como la mayor actividad la presentan el aldehído **29** y el nitrilo **44**, nuevamente se pone de manifiesto el efecto positivo del metilo sobre el doble enlace C5=C6, aunque es preciso señalar que el *gem*-dimetilo seguido de las funciones aldehído o nitrilo es la mejor opción sobre N1 para las monolactamas que contienen un *gem*-dimetilo en su estructura.

En las monolactamas **20** y **21**, derivadas del citral, el éster insaturado sobre N1 debe ser el farmacóforo de la actividad antielastasa que presentan estos compuestos, aunque la geometría del doble enlace C5=C6 y/o la configuración del anillo β-lactámico también deben participar en su actividad, dado que los compuestos **(-)20b(E)** y **(-)21b(E)** son 1.5 y 1.8 veces más activos, respectivamente, que los isómeros dextrógiros (**3α**, **4α**, **5Z**). Sin embargo, desde los resultados obtenidos en estos estudios no hemos podido evaluar el

efecto que ejercen estos parámetros estructurales sobre la actividad biológica de las monolactamas derivadas del citral, como veremos seguidamente.

Como podemos observar en la figura 3.13, en las monolactamas **5** y **6**, las inhibiciones enzimáticas a

	(-) 5b(E) (3 β ,4 β)	Et	17	(70)
	(+) 5a(Z) (3 α ,4 α)		23	
	(-) 6b(E) (3 β ,4 β)	Me	17	(70)
	(+) 6a(Z) (3 α ,4 α)		34	
	(-) 20b(E) (3 β ,4 β)	Et	78	(25)
	(+) 20a(Z) (3 α ,4 α)		80	
	(-) 21b(E) (3 β ,4 β)	Me	80	(27)
	(+) 21a(Z) (3 α ,4 α)		85	
	10(E)	-OTBDMS	53	(21)
	30(E)	=O	40	(61)
	30(Z)		1	
	35(E)	=CHCO ₂ Me	0	
	35(Z)		0	
	45(E)	≡N	7	
	45(Z)		26	

Figura 3.13

40 veces más activo que su isómero (Z), pero el nitrilo **45(Z)** resultó ser cuatro veces más activo que su isómero (E). Los compuestos **35** dieron los resultados más lógicos, dado que ambos isómeros con un 0% de inhibición enzimática a 50 μ M ponen de manifiesto que un éster α,β -insaturado unido al *gem*-dimetilo es el peor sustituyente sobre N1 para la actividad antielastasa de los compuestos β -lactámicos monocíclicos.

Finalmente, el farmacóforo de la actividad antielastasa que presentan las trilactamas **T3** y **T4** debe de ser la agrupación estililo y en estos compuestos, la estereoquímica relativa *cis/trans* del anillo β -lactámico no parece influir en la actividad que presentan frente a la HLE. Sin embargo, los estudios de selectividad llevados a cabo, recientemente, con estos compuestos frente a la HLE y la elastasa pancreática de cerdo pusieron de manifiesto que sólo la trilactama **T3**, con una disposición relativa *cis* entre los sustituyentes del anillo β -lactámico, se comporta como un inhibidor selectivo de la HLE.²⁷³

Por último, es preciso comentar que aunque los valores del IC₅₀ (17-36 μ M) obtenidos para los compuestos más activos de entre los analizados en este trabajo son muy superiores a los que presentan los inhibidores naturales α_1 -antitripsina (IC₅₀ = 0.12 μ M) y antileucoproteína (IC₅₀ = 0.25 μ M) en las mismas condiciones experimentales,²⁷⁴ sin embargo, la baja toxicidad que presentan los compuestos β -lactámicos hace de estos compuestos unos interesantes inhibidores de la HLE.

3.3.3. Cinética de Inhibición.

Con objeto de completar los estudios de la actividad antielastasa de estos compuestos, decidimos conocer el tipo de inhibición que presentaban frente a la HLE y se escogió el compuesto ($\pm$)**37** (IC₅₀ = 19 μ M) para este estudio.

²⁷³ Héctor Zamora Carreras. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca 2010. Resultados sin publicar.

²⁷⁴ a) Doherty, J. B. y col. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1993**, 90, 8727. b) Merfort, I. y col. *Planta Med.* **2007**, 73, 401.

Gráfica 3.3

Inicialmente, fue necesario conocer en qué medida la velocidad de reacción de la HLE se ve afectada por la concentración del compuesto ($\pm$)37, observándose que, como se indica en la gráfica 3.3, dicha velocidad va disminuyendo al aumentar la concentración del inhibidor.

Seguidamente, se realizaron las cinéticas de inhibición, obteniéndose los resultados indicados en las gráficas 3.4 y 3.5.

Gráfica 3.4

Gráfica 3.5

La forma de estas gráficas muestra que el inhibidor (I) compite con el sustrato por el centro activo de la enzima, de lo que se deduce que el compuesto ($\pm$)37 debe ser un inhibidor de tipo competitivo. Sin embargo, el hecho de que la velocidad de reacción no deje de crecer con la concentración del sustrato, parece indicar que el compuesto ($\pm$)37 puede ser un inhibidor irreversible o “suicida”, es decir, que la monolactama ($\pm$)37 parece actuar sobre la HLE de manera semejante a como lo hacen los antibióticos β -lactámicos sobre las transpeptidasas bacterianas (figura 1.4, pág. 7).

4.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

4.1. ESTUDIOS DE CICLACIÓN RADICALARIA.

Siguiendo los objetivos concretos planteados en este trabajo (página 51), se resumen a continuación los resultados y conclusiones obtenidos en las reacciones de los epóxidos **EI**, **EII**, **EIII** y **EVI** con Cp_2TiCl .

a) Epóxidos generadores de radicales bencílicos (EI) con:

a1) Ésteres α,β -insaturados y aldehídos como aceptores radicalarios.

Los procesos de ciclación radicalaria 5/6-*exo*- ó 6-*endo*-trigonales sobre **epoxiésteres** y **epoxialdehídos** han conducido a quince nuevas **bilactamas** (catorce carbacefamincinas, **C**, y una carbapenamicina, **P**).

La apertura homolítica del anillo oxiránico en los epoxiésteres (+/-)E1(a/b)α/β, E3α, y (±)E6β, así como en el epoxialdehído E16α, fue regioespecífica para dar los radicales bencílicos más estables (C6•). Estos radicales evolucionan adicionándose por la cara *Re* del doble enlace hasta las bilactamas (+/-)C1ab/ba, C3ba, C5ba y C7ab, respectivamente, o por la cara *Si* dando los correspondientes isómeros (+/-)C2ab/ba, C4ba, C6ba y C8ab. Sólo el epoxiéster (+)E1aβ dio una apertura regioselectiva y desde este isómero, se obtuvo también una pequeña cantidad de la carbapenamicina (+)P1, producto de la adición estereoselectiva del radical secundario homobencílico (C5•) por la cara *Si* del doble enlace.

La estereoquímica en C5 del epóxido de partida se mantiene en el carbono C5/C4 de las bilactamas **C/P** obtenidas, las cuales a su vez presentan una disposición *trans* entre los sustituyentes C4 y C5/C4 y C8, por lo que se deduce que el proceso de ruptura homolítica del anillo oxiránico y adición al doble enlace debe ser concertado.

a2) Alquinos y nitrilos como aceptores radicalarios.

Los procesos de ciclación radicalaria 6/7-*exo*-digonales sobre **epoxinitrilos** han conducido a dos nuevas **bilactamas** (**C**) y a tres nuevas **trilactamas** (**T**), pero los **epoxialquinos** no han dado los productos de ciclación buscados.

Los nuevos productos obtenidos desde los epóxidos **E7 α/β** (**48a/b**) se corresponden con los productos de reducción de los radicales bencílicos (**C6 $\cdot$**).

Se describe por primera vez la preparación del esqueleto benzohomocarbacefémico presente en las trilactamas **T1/2**.

b) Epóxidos generadores de radicales alquílicos (EII y EIII) con ésteres y nitrilos como aceptores radicalarios.

Los procesos radicalarios 5-exo-trigonales y 5-exo-digonales analizados sobre **epoxiésteres** y **epoxinitrilos**, respectivamente, han conducido a cuatro nuevas **bilactamas (P)**, mientras que ninguno de los procesos 5-exo-digonales sobre alquinos y ninguno de los procesos tandem sobre los epoxiésteres y epoxinitrilos derivados del citral condujeron a los productos de ciclación buscados.

La reacción por adición inversa de los epóxidos **E4 α/β** fue regio- y estereoespecífica para dar las carbapenamicinas **P2a/P2b**, productos de la adición del radical terciario más estable (**C5 $\cdot$**) al doble enlace, por la cara Re^* el isómero **E4 α** y por la cara Si^* , el **E4 β** .

Atendiendo a los rendimientos obtenidos por adición inversa para la formación de las carbapenamicinas **P2a/b** (57%) y **P3a/b** (32%), se deduce que, para los radicales terciarios (**C5 $\cdot$**) generados desde los epóxidos **E4 α/β** y **E11 α/β** , los procesos radicalarios 5-exo-trigonales están favorecidos respecto de los 5-exo-digonales.

Los alcoholes alílicos **50/52(Z)a/b** y **51/53(E)** obtenidos desde los epóxidos derivados del citral, se corresponden con los productos de eliminación del hidruro de Ti(IV) y la posterior hidrólisis ácida de los intermedios **[D-D'](Z/E)a/b**. Sin embargo, el aldehído **54(E)** debe formarse por reducción del grupo nitrilo en **D¹(E)** y/o **D²(E)** con el reactivo de Ti(III) seguido de hidrólisis.

La diferente evolución de los derivados **D¹(E)** la explicamos por la geometría del doble enlace C5=C6, que deberá favorecer esta precomplejación cíclica y/o la **D²(E)**. Aunque el intermedio **D¹(E)** podría explicar mejor el diferente comportamiento de los epóxidos **E23(Z) α/β** y **E23(E)**, sin embargo, la posible precomplejación cíclica **D²(E)** debe explicar el resultado obtenido en la reacción del nitrilo **42** con Cp_2TiCl .

Se concluye, por tanto, que la ruptura homolítica del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ con Cp_2TiCl para dar radicales acilo (**RA**) se favorece sólo cuando existe una precomplejación cíclica efectiva entre el nitrógeno del grupo nitrilo, el Ti(III) y un oxígeno carbonílico.

c) Epóxidos generadores de radicales terciarios homobencílicos (EVI) con:

c1) Ésteres α,β -insaturados y aldehídos como aceptores radicalarios.

Los procesos radicalarios analizados sobre **epoxiésteres** y **epoxialdehídos** en este tipo de sustratos han conducido a enamidas acíclicas, γ -lactamas y tres nuevas **bilactamas (P)**.

Todos los productos de reacción obtenidos deben proceder de la evolución de los radicales terciarios homobencílicos (**C5**), los cuales, a pesar de ser menos estables que los radicales bencílicos (**C6**), deben ser más reactivos o tener mayor accesibilidad al reactivo de Ti(III), dirigiendo el equilibrio hasta los productos de reacción observados. Sin embargo, a excepción del radical homobencílico generado en el epóxido (+)E1aβ, este hecho no ha sido observado cuando los radicales homobencílicos (**C5**) eran secundarios (**E1**, **E3**, **E6** y **E16**), quizá porque en ese caso, no estén lo suficientemente estabilizados y/o su porcentaje en el equilibrio sea muy bajo.

Los radicales homobencílicos (**C5**) generados a partir de los epoxiésteres (-)E2bα/β y E5α/β parecen evolucionar, por ruptura del enlace C3-C4 y reducción hasta el anión en C3, para formar en medio acuoso las enamidas **55** y **57**, respectivamente, y/o las correspondientes γ-lactamas **56** y **58** mediante una posterior adición (1,4) al sistema α,β-insaturado. El radical **C5** generado desde el isómero E5β, más adecuado para la ciclación, evoluciona también mediante un proceso 5-exo-trigonal hasta la bilactama **P4b**. Este último proceso es el único que tiene lugar a partir de los epoxialdehídos E17α/β, ya que desde ambos isómeros, sólo se obtienen los productos de ciclación radicalaria, **P5a/b**.

c2) Alquinos y nitrilos como aceptores radicalarios.

Los procesos radicalarios analizados sobre epoxialquinos y epoxinitrilos en este tipo de sustratos han conducido también a enamidas acíclicas, una nueva bilactama (**P**), dos trilactamas (**T**) y una monolactama.

Una vez más, observamos que las 4-(2-fenil-1-metiloxiranilet)-2-azetidinonas conducen a productos de reacción derivados de la evolución de los radicales terciarios homobencílicos (**C5•**). Sin embargo, se da la particularidad de que los radicales generados desde los epóxidos **E12α/β**, **E15cβ** y **E15tα** dan lugar a productos de ciclación en los que ha tenido lugar una eliminación de benzaldehído durante el proceso.

Esta eliminación de benzaldehído la explicamos mediante un reordenamiento de las correspondientes β-hidroxicetonas **C** [con el enlace C4-C8 más debilitado respecto a las carbapenamicinas análogas **P3a/b**], que conducen exclusivamente a los isómeros termodinámicamente más estables **P6b**, **T6ab** y **T7ba**.

El compuesto **61tb** es el único producto de reacción obtenido mediante la reducción de los radicales terciarios homobencílicos pese a que éstos prefieren evolucionar por ruptura del enlace C3-C4 del anillo de 2-azetidinona para dar los radicales estabilizados en C3 [camino a)]. Se deduce, por tanto, que bien el sustituyente 2-cianofenilo en N1 desestabiliza los radicales α-amídicos o bien este tipo de radicales son más fáciles de reducir que los radicales terciarios alquílicos.

4.2. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

De los 74 compuestos para los que ha sido probada la actividad antielastasa *in vitro*, los siete representados en el esquema, con un valor del IC₅₀ < 30 μM, pueden ser interesantes inhibidores de la elastasa leucocitaria humana (HLE).

(±) E6β	(-) E18bα	(±) 37	T3 (<i>cis</i>) / T4 (<i>trans</i>)	20b (<i>E</i>):Et / 21b (<i>E</i>):Me			
IC ₅₀ (μM)	17	18	19	20	21	25	27

Es la primera vez que se describen compuestos homobenzocarpacefémicos (**T3** y **T4**) con actividad selectiva frente a la HLE.

Se ha corroborado que el grupo feniloxiranilo sobre el C4 del anillo β-lactámico es el mejor farmacóforo de la actividad antielastasa en los compuestos β-lactámicos monocíclicos y los isómeros con estereoquímica (5α, 6α) son los más activos. Otros sustituyentes interesantes en esta posición y por este orden son: 2-fenil-

1-metiloxiranilo, 1-metilestirilo, estirilo, (E) y (Z) 2,5-dimetil-1,5-heptadienilo. El peor sustituyente en esta posición ha sido el isopropenilo.

Se ha confirmado que los farmacóforos para la actividad antielastasa de los compuestos β -lactámicos monocíclicos sobre el N1 del anillo β -lactámico son el α -acrilato de metilo y el resto de D-glucosamina, Az, más formilo. Los peores sustituyentes en esta posición han sido: propargilo, gem-dimetilo más éster α,β -insaturado y o-cianofenilo.

Se ha comprobado que el radical estirilo también es farmacóforo de la actividad antielastasa de los compuestos policíclicos.

Se ha puesto de manifiesto que la función hidroxilo disminuye o anula la actividad antielastasa, tanto en los compuestos β -lactámicos monocíclicos como en los policíclicos.

Los estudios cinéticos realizados parecen indicar que estos compuestos β -lactámicos actúan como inhibidores irreversibles o "suicidas" de la HLE.

5.- EXPERIMENTAL

5.1. PROPIEDADES FÍSICAS.

Puntos de fusión. Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler) y están sin corregir.

Poderes rotatorios $[\alpha]_D$. Se midieron en un polarímetro PERKIN-ELMER 341 con luz de sodio (línea D, $\lambda = 589 \text{ nm}$) a temperatura ambiente.

Espectrometría de masas (EM).♦ Los espectros de masas se realizaron:

- En un espectrómetro SHIMAZDU QP-5000 (IE, 70 eV) acoplado a un cromatógrafo de gases SHIMAZDU17A, empleando una columna DB-5 de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro y espesor de fase estacionaria de 0.25 micras.
- En un espectrómetro APPLIED BIOSYSTEMS QSTAR XL de tiempo de vuelo (Q-TOF) (HRMS, 5 kV). La precisión en la medida de la masa es de 5 ppm ó 0.002 Da para masas inferiores a 400 Da.

Espectroscopia de Infrarrojo (IR). Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro BOMEM MB-100FT y en un espectrofotómetro NICOLET IR-100, con una resolución de 4 cm^{-1} , en película capilar sobre cristales de NaCl o en pastillas de KBr.

Espectroscopia de RMN de ^1H y de ^{13}C .♣ Los espectros de RMN se realizaron:

- En un espectrómetro BRUKER ADVANCE 400 MHZ DRX (400 MHz ^1H , 100 MHz ^{13}C), equipado con una sonda para $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de detección inversa con bobina de gradientes. En los casos en los que se emplea, aparece indicado.
- En un espectrofotómetro BRUKER WP-200-SY (200 MHz ^1H , 50 MHz ^{13}C) o en un VARIAN MERCURY 200 (200 MHz ^1H , 50 MHz ^{13}C) equipado con sonda de detección directa tetranuclear (^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P).

Como disolvente, se empleó CDCl_3 . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en hercios (Hz).

La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos *DEPT* (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer). La secuencia distingue los carbonos protonados utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° (+CH) y 135° (+CH, +CH₃ y -CH₂).

Nuclear Overhauser Effect Difference (nOeDIF). La irradiación de la señal de un protón causa una variación en la intensidad de la señal de otro, que está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre los núcleos ($1/r^6$). Los nOeDIF se midieron por irradiación con baja potencia y de manera continua de la señal de interés y el espectro resultante se resta del original tras un tiempo de espera (delay).

Correlation Spectroscopy (COSY). La secuencia básica del COSY tiene dos pulsos de 90° y un tiempo de evolución. Para el procesado, se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones, obteniéndose así una matriz simétrica de 512 puntos en ambas dimensiones. En general, se utiliza la secuencia con filtro de doble cuanto, que permite la eliminación o disminución de las señales intensas, ya sea de disolvente o singletes en diagonal y sus correspondientes artefactos.

♦ Los datos detallados han sido facilitados por el Dr. César Raposo, a quien expresamos nuestro agradecimiento.

♣ Las secuencias de pulsos que se describen fueron facilitadas por la Dra. Anna Lithgow, a quien deseamos expresar también nuestro agradecimiento.

Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (HMQC). Los experimentos de correlación heteronuclear $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace se realizaron utilizando la secuencia inv4gs, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto con una serie de tres pulsos de gradientes sinusoidales. La longitud del pulso gradiente es de 1.5 ms y los pulsos guardan una relación de 50:30:40 con respecto a la longitud total del pulso. El intervalo de recuperación del gradiente es de 100 ms.

En un experimento típico, se adquieren 256 series de uno o dos transientes cada una. El intervalo de reciclado es de tres segundos y la modulación se sintoniza para $^1J_{\text{H/C}} = 145$ Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, desacoplando con una secuencia garp en ^{13}C en el momento de adquisición.

La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza después de aplicar una función exponencial de 0.3 Hz en F2 (^1H) y una función sinusoidal en F1 (^{13}C). Se obtiene un espectro de correlación en magnitud con 1024 puntos en F2 y 512 en F1, que corresponde a una resolución de 4.68 Hz/punto en F2 y 45.2 Hz/punto en F1.

Heteronuclear Multiple Bond Connectivity (HMBC). Los experimentos de correlación heteronuclear $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a dos y tres enlaces se realizaron utilizando la secuencia inv4gslprnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento $^1J_{\text{H/C}} = 145$ Hz. La secuencia de pulsos de gradientes para la selección de la coherencia es la misma que en el caso anterior y se aplica un nuevo intervalo de evolución [función $^1J_{\text{H/C}}$, cuyos valores pueden ser 50 ms (10 Hz), 83 ms (6 Hz) ó 110 ms (4.5 Hz)] antes de la selección de la coherencia y no se desacopla durante la adquisición. Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de transiciones.

La transformada de Fourier en ambas dimensiones se realiza con las mismas funciones que en HMQC y se obtiene un espectro de correlación con las mismas características.

5.2. TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS.

Cromatografía de Capa Fina (CCF). Se realizaron sobre placas de 0.2 mm de espesor con gel de sílice Merck (60 F₂₅₄) en soporte de aluminio. Todas las placas fueron visualizadas por iluminación con luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) antes de ser reveladas y como reveladores, se emplearon:

- vapores de yodo.
- una disolución acuosa de permanganato potásico al 10%.
- una disolución de vainillina (2 g) y ácido sulfúrico (1 mL) en etanol (100 mL).
- una disolución de anisaldehído (5 mL) y ácido sulfúrico (1 mL) en etanol (100 mL).

Cromatografía en columna (CC). Se realizaron sobre columnas de vidrio, utilizando como relleno gel de sílice Merck 60 (0.063-0.2 mm de espesor) y empaquetando la sílice con el eluyente inicial. La elución se llevó a cabo con mezclas de disolventes de polaridad creciente, generalmente hex./AcOEt, y la composición de las fracciones eluidas fue comprobada por CCF o RMN ^1H .

5.3. DISOLVENTES Y REACTIVOS.

Disolventes

AcOEt y Hex.: Se destilaron y se almacenaron sobre CaCl_2 .

CH_2Cl_2 y DMF: Se destilaron sobre CaH_2 bajo atmósfera de argón y se almacenaron sobre tamiz molecular 4 Å.

DMSO: Se desila a vacío y se almacena sobre tamiz molecular 4 Å.

Et₃N, Pyr. y BnNH₂: Se destilan sobre CaH₂ bajo atmósfera de argón y se almacenan sobre NaOH en lentejas.

THF: Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón.

Tol. y Ben.: Se destilan sobre Na bajo atmósfera de argón y se almacenan sobre tamiz molecular 4 Å.

Reactivos

BnCHO: Se prepara de forma cuantitativa por tratamiento del dimetilacetal comercial con una mezcla de AcOH/THF/H₂O 3:1:1.

BnOH: Se purifica por destilación sobre CaH₂.

BuLi: Se valora con ácido difenilacético bajo atmósfera de argón.

Carbonato de etilo y 2-metil-2-propenilo: Se prepara a partir del 2-metil-2-propenol comercial por tratamiento en metanol a 0°C con TEA/DMAP y cloroformiato de etilo.

Cloruro de oxalilo: Se purifica por destilación a presión atmosférica.

NaH: Se lava con hexano seco bajo atmósfera de argón.

m-CPBA: El reactivo comercial, disuelto en CH₂Cl₂, se trata con una disolución tampón (pH= 7.4) de Na₂HPO₄/NaH₂PO₄. Se separan las fases y la disolución orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina por evaporación a presión reducida.

Metilalilamina: Se prepara desde su clorhidrato comercial por hidrólisis con NaOH acuoso y posterior destilación a presión atmosférica.

TsCl: El reactivo comercial disuelto en éter dietílico se lava sucesivamente con las disoluciones acuosas saturadas de NaOH (2 veces) y de NaCl (2 veces). A continuación, la fase etérea se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el TsCl se recupera por cristalización.

Zn: las granallas de Zn se agitan con HCl al 2% hasta que termina el desprendimiento de H₂. Se filtran en un buchner y se lavan sucesivamente con HCl (2 veces), H₂O destilada (2 veces), etanol del 95% (2 veces) y con éter absoluto. Seguidamente, se secan a vacío.

5.4. PROCEDIMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES MÁS UTILIZADAS.

Cicloadición [2+2] cetena-imina (Reacción de Staudinger)

Sobre una disolución de la imina (1.00 mmol) y TEA (0.34 mL, 2.40 mmol) en tolueno o CH₂Cl₂ anhidros (10.00 mL), se adiciona, gota a gota y bajo atmósfera de argón, cloruro de ácido metoxiacético (0.11 mL, 1.20 mmol) disuelto en tolueno o CH₂Cl₂ anhidros (0.60 mL). A continuación, se mantiene la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente hasta que por CCF y/o IR no se observa producto de partida. Entonces, se vierte la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a 0°C, se neutraliza con HCl al 5% si es necesario y se extrae con CH₂Cl₂, lavándose los extractos orgánicos con agua (3 veces) y con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 veces). La disolución orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida y el residuo seco obtenido se cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente como eluyente.

Oxidación de alcoholes (Reacción de Swern)

Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (6.7 mL, 77.2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (213.0 mL) a -78°C, se añade, lentamente y bajo atmósfera de argón, una disolución de DMSO recién destilado (15.1 mL, 212.0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10.0 mL). Tras 5 min. de agitación, se añade gota a gota a lo largo de 1 h una disolución del alcohol (38.6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50.0 mL) y se agita la mezcla resultante a -78°C

durante 30 min. Después se añade TEA (19.1 mL, 115.0 mmol), se agita la mezcla 40 min. a -78°C y se deja evolucionar después hasta 0°C durante 2 h. Entonces, se vierte la mezcla de reacción sobre agua y la suspensión resultante se extrae con AcOEt (3 veces). Los extractos orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y con una disolución acuosa saturada de NaCl , se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina destilando a presión reducida. El bruto obtenido puede emplearse tal cual, sin purificar, en la siguiente reacción.

Reacciones de Wittig

Sobre una disolución del aldehído (1.0 mmol) en THF anhidro (10.0 mL), se añade, bajo atmósfera de argón, una disolución del iluro estabilizado metoxycarbonilmetiliden-trifenilfosforano ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$) (401 mg, 1.1 mmol) en THF anhidro (10.0 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que por CCF no se observa producto de partida. Entonces, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0°C , se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 veces). Los extractos orgánicos se lavan con disolución acuosa saturada de NaCl (2 veces), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo seco obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente como eluyente.

Transformación de aldehídos en nitrilos

Sobre una disolución del aldehído (1.0 mmol) en MeOH (5.7 mL), se añade, bajo atmósfera de argón, *N,N*-dimetilhidrazina (0.1 mL, 1.4 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta que por CCF se observa la desaparición total del aldehído. A continuación, se enfria hasta 0°C y se añade una disolución de monoperoxifalato de magnesio (MMPP) (1.9 g, 3.0 mmol) en MeOH (4.3 mL), manteniéndose la nueva mezcla de reacción en agitación a 0°C hasta la desaparición del producto de partida (aproximadamente 5 min.). Entonces, se elimina el MeOH por evaporación a presión reducida y el residuo seco obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 , se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 veces), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se elimina el disolvente en Rotavapor®. El bruto de reacción obtenido se purifica a continuación por cromatografía sobre gel de sílice.

Epoxidación con *m*-CPBA

Sobre una disolución del alqueno (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10.0 mL), se añaden *m*-CPBA (370 mg, 1.5 mmol) y NaHCO_3 (126 mg, 1.5 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta que por CCF se observa la desaparición total del producto de partida. Entonces, se añade una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10%, se agita durante 20 min. y se decantan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 veces) y los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO_3 y NaCl , se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo seco obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice.

Reacciones con Monocloruro de Titanoceno

1.- Generación del Cp_2TiCl . Sobre una suspensión a 25°C del reactivo comercial Cp_2TiCl_2 (548 mg, 2.2 mmol) en THF anhidro y desoxigenado (12.5 mL; $c = 0.176\text{ M}$), se añade, bajo atmósfera de argón y con agitación magnética, Zn en granalla (262 mg, 4.0 mmol). La suspensión rojiza resultante se agita vigorosamente bajo corriente continua de argón hasta que adquiere un color verde oliva.

2.- Reacciones con Cp_2TiCl . Atendiendo a la adición de los reactivos, estas reacciones se han llevado a cabo por:

- **Adición directa:** Sobre una disolución desoxigenada del epóxido (1.0 mmol) a una concentración de 0.058 M en THF anhidro (17.0 mL), se añade, gota a gota, a través de una cánula y bajo atmósfera de argón, la suspensión verdosa de Cp_2TiCl (2.2 mmol). La nueva mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta que se observa el cambio del color verde del reactivo de Ti(III) al rojo-anaranjado del Ti(IV),[▲] o hasta que por CCF se observa la desaparición del producto de partida. A continuación, se adiciona una disolución acuosa de KH_2PO_4 , manteniéndose en agitación durante 15 minutos. Entonces, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite® y del filtrado se decantan las fases. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 veces) y los combinados orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 veces), se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El bruto de reacción obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente como eluyente.
- **Adición inversa:** Sobre la disolución verdosa del Cp_2TiCl se añade, gota a gota bajo atmósfera de argón, la disolución desoxigenada del epóxido (1.0 mmol) en THF anhidro y la mezcla de reacción se deja evolucionar como en el apartado anterior.

5.5. PROTOCOLOS Y DESCRIPCIÓN DE LOS COMPUESTOS SINTETIZADOS.

5.5.1. Preparación de los materiales de partida.

PREPARACIÓN DE LAS IMINAS I-XV

Las iminas **I-XV** fueron preparadas cuantitativamente por reacción equimolecular entre las 6 aminas y los 5 aldehídos que se detallan en la tabla 5.1 siguiendo alguno de los **métodos A-F** siguientes. Estas iminas fueron utilizadas sin posterior purificación en las reacciones de Staudinger (RST).

Método A: Una disolución de la amina (1.0 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en tolueno anhidro (10.0 mL) se mantiene a reflujo en un Dean-Stark hasta que se observa por RMN ^1H la desaparición total de los productos de partida. Seguidamente, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida.

Método B: Una disolución de amina (1.0 mmol) y el correspondiente aldehído (1.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10.0 mL) se mantiene en ebullición en presencia de tamiz molecular 4 Å o Na_2SO_4 anhidro hasta que por RMN ^1H se observa la desaparición total de los productos de partida. A continuación, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite® y se trata como en el **método A**.

[▲] Según la bibliografía,²⁷⁵ los disolventes clorados (como el CH_2Cl_2 ó el CCl_4) deactivan parcialmente el complejo Cp_2TiCl , probablemente por formación de especies de Ti(IV). Así pues, la presencia de trazas de CH_2Cl_2 en alguno de los sustratos empleados en las reacciones de ciclación estudiadas a lo largo de esta memoria podría explicar que en algunos casos, el cambio de color del medio de reacción fuera muy rápido sin que las correspondientes reacciones radicalarias se completaran.

²⁷⁵ Oltra, J. E.; Barrero, A. F. y col. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566.

Método C: Sobre una disolución del clorhidrato de la L-serina-metiléster (2.0 g, 12.9 mmol) en DMF seca (10.0 mL), se añaden imidazol (3.1 g, 44.9 mmol) y cloruro de *t*-butildimetilsililo (2.1 g, 13.9 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se extrae con AcOEt/agua, se lavan los extractos orgánicos con agua (3 veces), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo seco obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, aislándose, con AcOEt como eluyente, 2.5 g (84%) del sililoxiderivado. Por reacción de este compuesto (2.5 g, 10.9 mmol) con el aldehído cinámico (1.4 mL, 10.9 mmol) según el **método B**, se obtuvo, en 7 h, la imina **II** (3.8 g).

Método D: Los clorhidratos de los correspondientes ésteres de L-alanina (1.0 mmol) disueltos en éter (4.0 mL) fueron tratados con TEA (1.2 mmol) durante una noche a temperatura ambiente. Seguidamente, se añaden cantidades equimoleculares de citral y se continúa la reacción como en el **método B**.

Método E: Sobre una disolución de la correspondiente imina (1.0 mmol) (formada desde el 2-amino-2,2-dimetiletanol y el correspondiente aldehído siguiendo el **método B**) en piridina anhidra (4.0 mL) en presencia de cantidades catalíticas de DMAP, se añade, bajo atmósfera de argón, cloruro de *t*-butildimetilsililo (302 mg, 2.0 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante una noche. A continuación, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a 0°C, se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 veces). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se elimina en Rotavapor®.

Método F: Como el **método A** pero en presencia de cantidades catalíticas de Mg(ClO₄)₂.

Imina I.- R_f: 0.67 (hex./AcOEt 7:3). IR, ν: 1682 (C=N), 1626 cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.22 y 1.30 (2t, 6H, H₉); 1.27, 1.31, 1.36 y 1.40 (4s, 12H, C₇-Me₂); 2.10 (s, 3H, C₃-Me); 2.65-2.80 (m, 4H, H₈); 3.47 (dd, 1H, J_{6a,5'} = 5.4 Hz, J_{6a,6'b} = 7.6 Hz, H_{6'a}); 3.68 (t, 1H, J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7.4 Hz, H_{4'}); 3.90-4.00 (m, 2H, H_{5'} / H_{6'b}); 4.15 (dd, 1H, J_{2',1'} = 9.5 Hz, J_{2',3'} = 3.5 Hz, H_{2'}); 4.30 (d, 1H, J_{1',2'} = 9.5 Hz, H_{1'}); 4.72 (dd, 1H, J_{3',2'} = 3.5 Hz, J_{3',4'} = 7.4 Hz, H_{3'}); 6.81 (s, 1H, H₄); 7.20-7.30 (m, 5H, H_{Ph}); 7.95 (s, 1H, H₂) ppm.

Imina II.- R_f: 0.69 (hex./AcOEt 1:1). IR, ν: 1740, 1684 (C=N), 1670, 1653 cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 0.01 y 0.04 (2s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.85 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 3.75 (s, 3H, OMe); 3.80-4.20 (m, 3H, H_{1'} / H_{2'}); 6.80 (dd, 1H, J_{3,2} = 14.5 Hz, J_{3,4} = 6.9 Hz, H₃); 7.00 (d, 1H, J_{4,3} = 6.9 Hz, H₄); 7.30-7.50 (m, 5H, H_{Ph}); 8.00 (d, 1H, J_{2,3} = 14.5 Hz, H₂) ppm.

Iminas III(E)/(Z) (1:1), [entre paréntesis, las señales del isómero (Z)].- R_f: 0.65 (hex./AcOEt 6:4). IR, ν: 1748, 1677 (C=N), 1645 cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.21 (1.30) (t, 3H, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂Me); 1.39 (1.36) (d, 3H, J_{Me,1'} = 7.3 Hz, C₁-Me); 1.83 y 1.87 (2s, 6H, C₈-Me₂); 2.08 (s, 3H, C₄-Me); 2.26 (t, 1H, J_{5,6} = 7.3 Hz, H₅); 2.98 (c, 1H, J = 7.3 Hz, H₁); 3.87 (m, 1H, H₆); 4.12 (c, 2H, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂Me); 5.03 (t, 1H, J_{7,6} = 6.3 Hz, H₇); 6.02 (d, 1H, J_{3,2} = 9.5 Hz, H₃); 8.17 (8.11) (d, 1H, J_{2,3} = 9.5 Hz, H₂) ppm.

Iminas IV(E)/(Z) (1:1), [entre paréntesis, las señales del isómero (Z)].- R_f: 0.65 (hex./AcOEt 6:4). IR, ν: 1746, 1650 (C=N) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.42 (1.40) (d, 3H, J_{Me,1'} = 7.7 Hz, C₁-Me); 1.53 y 1.62 (2s, 6H, C₈-Me₂); 1.90 (1.85) (s, 3H, C₄-Me); 2.10 (s ancho, 4H, H₅ / H₆); 3.66 (s, 3H, COOMe); 3.90 (c, 1H, J = 7.7, H₁); 5.00-5.10 (m, 1H, H₇); 6.05 (d, 1H, J_{3,2} = 9.5 Hz, H₃); 8.19 (8.12, J = 9.7) (d, 1H, J_{2,3} = 9.5 Hz, H₂) ppm.

Imina V.- R_f: 0.57 (hex./AcOEt 8:2). IR, ν: 1683 (C=N) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 0.00 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 0.90 (2s, 6H, ^tBuSiMe₂); 1.22 (s, 6H, C₁-Me₂); 3.50 (s, 2H, H₂); 6.97 (d, 1H, J_{4,3} = 3.8 Hz, H₄); 7.30-7.50 (m, 6H, H₃ / 5H_{Ph}); 8.10 (d, 1H, J_{2,3} = 4.1 Hz, H₂) ppm.

Imina VI.- R_f: 0.60 (hex./AcOEt 8:2). IR, ν: 1665 (C=N) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 0.08 (2s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.89 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.32 (s, 6H, C₁-Me₂); 2.34 (s, 3H, C₃-Me); 3.52 (s, 2H, H₂); 7.17 y 7.26 (2s, 2H, H₄); 7.58 (s, 1H, H₂) ppm.

Tabla 5.1.- Síntesis de las iminas I-XV.

Amina (g, mmol)	Aldehído (mL)	Método	Imina (g)
(3.65, 10.0)	(1.40)	A (18h)	I (4.94)
(2.00, 12.9)	(1.37)	C (7h)	II (3.78)
R ⁰ =Et (1.19, 7.7) R ⁰ =Me (5.58, 40.0)	(1.32) (E)/(Z) (1:1) (6.86)	D (26h) D (21h)	R ⁰ =Et: [III(E)/(Z)] (1:1) (1.94) R ⁰ =Me: [IV(E)/(Z)] (1:1) (9.48)
(0.89, 10.0)	(1.25)	E (1.5h)	V (3.18)
(1.78, 20.0)	(1.65)	E (24h, ta)	VI (5.10)
(1.34, 15.0)	(2.10)	E (5h)	VII (4.98)
(1.78, 20.0)	(3.43) (E)/(Z) (1:1)	E (3h, ta)	VIII(E)/(Z) (1:1) (6.76)
(1.78, 20.0)	(2.80) (E)/(Z) (2:1)	E (1h)	IX(E)/(Z) (2:1) (6.56)
(6.44, 11.7)	(1.47)	B (20h, ta)	X (1.98)
(8.25, 15.0)	(1.24)	B (4h, ta)	XI (1.61)
(8.25, 15.0)	(2.10)	B (24h, ta)	XII (2.75)
(1.23, 10.0)	(1.30)	F (3días)	XIII (2.32)
(2.46, 20.0)	(2.80)	F (8h)	XIV (4.92)
(1.85, 15.0)	(2.04) (E)/(Z) (2:1)	F (24h)	XV(E)/(Z) (2:1) (3.63)

Imina VII.- R_f: 0.67 (hex./AcOEt 8:2). IR, ν: 1625 (C=N) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 0.04 (2s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.90 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.24 (s, 6H, C₁-Me₂); 2.16 (s, 3H, C₃-Me); 3.52 (s, 2H, H₂); 6.85 (s, 1H, H₄); 7.30-7.50 (m, 5H, H_{Ph}); 8.05 (s, 1H, H₂) ppm.

Iminas VIII(E)/(Z) (1:1), [entre paréntesis, las señales del isómero (Z)].- IR, ν: 1673 (C=N) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 0.04 (-0.02) (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 1.86 (1.83) (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.21 (s, 6H, C₁-Me₂); 1.55 y 1.63 (2s, 6H, C₈-Me₂); 1.94 (s, 3H, C₄-Me); 2.10-2.20 (m, 4H, H₅ / H₆); 3.45 (3.46) (s, 2H, H₂); 5.00-5.10 (m, 1H, H₇); 6.28 (5.83) (d, 1H, J_{3,2} = 9.6 Hz, H₃); 8.19 (8.14) (d, 1H, J_{2,3} = 9.6 Hz, H₂) ppm.

Iminas IX(E)/(Z) (2:1), [entre paréntesis, las señales del isómero (Z)].- R_f: 0.55 (hex./AcOEt 7:3). IR, ν: 1626 (C=N) cm⁻¹. RMN ¹H, δ (200 MHz): 0.09 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.89 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.29 (1.28) (s, 6H, C₁-Me₂); 1.27 (1.32, J =

7.1) (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 2.29 (2.18) (s, 3H, $\text{C}_3\text{-Me}$); 3.42 y 3.62 (3.45, s) (2d, 2H, $J_{2'a,2'b} = 9.2$ Hz, H_2); 4.18 (4.22, $J = 7.1$) (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 6.05 (6.10) (s, 1H, H_4); 7.90 (7.82) (s, 1H, H_2) ppm.

Imina X.- IR, ν : 1639 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (200 MHz): 2.50 (t, 1H, $J_{3',1'} = 2.1$ Hz, H_3); 4.44 (d, 2H, $J_{1',3'} = 2.1$ Hz, H_1); 6.87-7.51 (m, 7H, $\text{H}_3 / \text{H}_4 / 5\text{H}_{\text{Ph}}$); 8.33 (d, 1H, $J_{2,3} = 7.3$ Hz, H_2) ppm.

Imina XI.- IR, ν : 1668 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.92 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-Me}$); 2.48 (t, 1H, $J_{3',1'} = 2.5$ Hz, H_3); 3.25 y 3.55 (2dd, 2H, $J_{1'a,1'b} = 17.7$ Hz, $J_{1',3'} = 2.5$ Hz, H_1); 5.45 y 5.46 (2s, 2H, H_4); 8.20 (s, 1H, H_2) ppm.

Imina XII.- R_f : 0.70 (hex./AcOEt 7:3). IR, ν : 1642 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (200 MHz): 2.16 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-Me}$); 2.50 (t, 1H, $J_{3',1'} = 2.5$ Hz, H_3); 4.46 (d, 2H, $J_{1',3'} = 2.5$ Hz, H_1); 6.89 (s, 1H, H_4); 7.25-7.35 (m, 5H, H_{Ph}); 8.28 (s, 1H, H_2) ppm.

Imina XIII.- IR, ν : 2226 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1674 ($\text{C}=\text{N}$), 1653 cm^{-1} . RMN ^1H , δ (200 MHz): 6.72 (dd, 1H, $J_{3,2} = 7.6$ Hz, $J_{3,4} = 16.0$ Hz, H_3); 7.10-7.70 (m, 10H, $\text{H}_4 / 5\text{H}_{\text{Ph}} / \text{H}_{3-6}$); 8.28 (d, 1H, $J_{2,3} = 7.6$ Hz, H_2) ppm.

Imina XIV.- IR, ν (KBr): 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1681 ($\text{C}=\text{N}$), 1604 cm^{-1} . P_f (tol.): 105-110 $^\circ\text{C}$. RMN ^1H , δ (200 MHz): 2.33 (s, 3H, $\text{C}_3\text{-Me}$); 7.07 (s, 1H, H_4); 7.10-7.70 (m, 9H, $5\text{H}_{\text{Ph}} / \text{H}_{3-6}$); 8.19 (s, 1H, H_2) ppm.

Iminas XV(E)/(Z) (2:1), [entre paréntesis, las señales del isómero (Z)].- IR, ν : 2229 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1723, 1614 ($\text{C}=\text{N}$) cm^{-1} . RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.31 (1.33) (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 2.44 (2.33) (s, 3H, $\text{C}_3\text{-Me}$); 4.24 (4.28) (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 6.29 (s, 1H, H_4); 7.07 (d, 1H, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, H_6); 7.28 (t, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7.8$ Hz, H_5); 7.57 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7.8$ Hz, H_4); 7.66 (d, 1H, $J_{3',4'} = 7.8$ Hz, H_3); 8.06 (7.98) (s, 1H, H_2) ppm.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (+)3a y (-)3b

Seguendo el protocolo general descrito en la página 115, la reacción en tolueno anhidro de la imina **I** (4.94 g, 10.0 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético en presencia de TEA, durante 1 h a temperatura ambiente, condujo a 3.70 g de un bruto de reacción formado por la mezcla de las monolactamas **(+)3a** y **(-)3b** en proporción 1:4. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice del bruto de reacción, utilizando mezclas de hex./AcOEt 8:2 como eluyente, permitió aislar 678 mg de **(+)3a** (12%) y 2.54 g de **(-)3b** (45%).

(+)1-[(1',2'-Didesoxi-1',1'-dietiltio-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden)-D-2'-glucosil]-4 α -[(E)-1-metilestiril]-3 α -metoxi-2-azetidinona [(+)3a]

$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}_2$

M_m : 565.26 g/mol.

R_f : 0.50 (hex./AcOEt 7:3).

$[\alpha]_D$: +55 (c = 0.3, CHCl_3).

IR, ν : 1765, 1450, 1383, 1211, 1061, 848, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.00 y 1.20 (2t, 6H, H_9); 1.24, 1.29, 1.35 y 1.50 (4s, 12H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 2.10 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 2.40-2.60 (m, 4H, H_8); 3.50 (s, 3H, OMe); 3.75 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7.4$ Hz, H_4); 3.97 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 5.4$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 7.6$ Hz, $\text{H}_{6'a}$); 4.10-4.25 (m, 2H, $\text{H}_{5'} / \text{H}_{6'b}$); 4.12 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 9.5$ Hz, $J_{2',3'} = 3.5$ Hz, H_2); 4.31 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5$ Hz, H_1); 4.68 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, H_3); 4.71 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 3.5$ Hz, $J_{3',4'} = 7.4$ Hz, H_3); 4.92 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.0$ Hz, H_4); 6.61 (s, 1H, H_6); 7.20-7.30 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 13.8 y 14.0 (C_9); 21.0 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 23.5 y 24.4 (C_8); 25.3, 26.0, 26.2 y 26.3 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 52.5 (C_1); 55.2 (C_2); 58.3 (C_4); 59.0 (OMe); 67.3 (C_6); 77.0, 77.5 y 78.2 ($\text{C}_3\text{'-5'}$); 85.2 (C_3); 109.1 y 109.5 (C_7); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 128.5 (2C, CH_{Ph}); 129.1 (CH_{Ph}); 131.6 (C_6); 135.7 (C_5); 137.6 (C_{Ph}); 171.5 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 566.2597, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + 1$): 566.2424.

Análisis Elemental, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}_2$: C, 61.57; H, 7.66; N, 2.47; S, 11.31. Encontrado: C, 61.79; H, 7.61; N, 2.35; S, 11.28.

(-)-1-[(1',2'-Didesoxi-1',1'-dietiltio-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden)-D-2'-glucosil]-4 β -[(E)-1-metilestiril]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)3b]

$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}_2$ **M_m:** 565.25 g/mol.

R_f : 0.44 (hex./AcOEt 7:3).

$[\alpha]_D$: -54 ($c = 1.25$, CHCl_3).

IR, ν : 1765, 1450, 1380, 1215, 1065, 850, 705 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.22 y 1.24 (2t, 6H, H_9); 1.22, 1.27, 1.33 y 1.48 (4s, 12H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 2.08 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 2.65-2.80 (m, 4H, H_8); 3.45 (s, 3H, OMe); 3.75 (t, 1H, $J_{4',3'}=J_{4',5'} = 7.4$ Hz, H_4'); 3.97 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 5.4$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 7.6$ Hz, $\text{H}_{6'a}$); 4.10-4.25 (m, 2H, $\text{H}_5' / \text{H}_{6'b}$); 4.12 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 9.5$ Hz, $J_{2',3'} = 3.5$ Hz, H_2'); 4.31 (d, 1H, $J_{1',2'} = 9.5$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.60 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H_3); 4.71 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 3.5$ Hz, $J_{3',4'} = 7.4$ Hz, $\text{H}_{3'}$); 4.80 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, H_4); 6.61 (s, 1H, H_6); 7.20-7.30 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 14.1 y 14.2 (C_9); 21.0 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 24.4 y 25.2 (C_8); 26.2, 26.3, 26.4 y 26.6 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 52.3 (C_1); 55.7 (C_2); 58.7 (2C, C_4 / OMe); 67.7 (C_6); 77.0, 77.3 y 79.0 ($\text{C}_3\text{'-5'}$); 85.2 (C_3); 109.1 y 110.0 (C_7); 126.6 (CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 129.1 (2C, CH_{Ph}); 130.4 (C_6); 134.7 (C_5); 137.3 (C_{Ph}); 170.5 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 588.2454, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 588.2424.

Análisis Elemental, calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}_2$: C, 61.57; H, 7.66; N, 2.47; S, 11.31. Encontrado: C, 61.50; H, 7.54; N, 2.62; S, 11.40.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (-)4a y (+)4b

Seguendo el protocolo general descrito en la página 115, la reacción en CH_2Cl_2 anhidro de la imina **II** (3.78 g, 10.9 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético en presencia de TEA, durante 2 h a temperatura ambiente, condujo a 3.22 g de un bruto de reacción que contenía la mezcla de las monolactamas **(-)4a** y **(+)4b** en proporción 1:2. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice del bruto de reacción, utilizando mezclas de hex./AcOEt 9:1 y 8:2 como eluyente, permitió aislar 1.20 g de una mezcla 1:2 de **4a/4b** (26%) y 1.60 g de **(+)4b** (35%).

(-)-1-(1 β -Carbometoxi-2-terc-butildimetilsililoxietil)-4 α -[(E)-estiril]-3 α -metoxi-2-azetidinona (4a)

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$ **M_m:** 419.22 g/mol.

R_f : 0.56 (hex./AcOEt 7:3).

IR, ν : 1770, 1755, 1600, 1490, 750, 708 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz) (para una mezcla 1:2 de **4a/4b**): -0.06 (s, 6H, 'BuSiMe_2); 0.87 (s, 9H, 'BuSiMe_2); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.64 (s, 3H, COOMe); 3.93 (dd, 1H, $J_{2'a,1'} = 6.1$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 11.0$ Hz, $\text{H}_{2'a}$); 4.04 (dd, 1H, $J_{2'b,1'} = 6.1$ Hz, $J_{2'b,2'a} = 11.0$ Hz, $\text{H}_{2'b}$); 4.39 (t, 1H, $J_{1',2'a} = J_{1',2'b} = 6.1$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.61-4.68 (m, 2H, H_3 / H_4); 6.35 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8.3$ Hz, $J_{5,6} = 16.1$ Hz, H_5); 6.71 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.1$ Hz, H_6); 7.25-7.42 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

(+)-1-(1 β -Carbometoxi-2-terc-butildimetilsililoxietil)-4 β -[(E)-estiril]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(+)4b]

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$ **M_m:** 419.22 g/mol.

R_f : 0.46 (hex./AcOEt 7:3).

$[\alpha]_D^{25}$: + 26 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1771, 1755, 1600, 1500, 760, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): -0.05 y -0.03 (2s, 6H, $^t\text{BuSiMe}_2$); 0.84 (s, 9H, $^t\text{BuSiMe}_2$); 3.45 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, COOMe); 3.92 (dd, 3H, $J_{2'a,1'} = 4.4$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 12.0$ Hz, $\text{H}_{2'a}$); 3.97 (dd, 1H, $J_{2'b,1'} = 6.4$ Hz, $J_{2'b,2'a} = 12.0$ Hz, $\text{H}_{2'b}$); 4.50 (dd, 1H, $J_{1',2'a} = 4.4$ Hz, $J_{1',2'b} = 6.4$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.65-4.70 (m, 2H, H_3 / H_4); 6.32 (dd, 1H, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H_5); 6.73 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): -5.8 y -5.6 ($^t\text{BuSiMe}_2$); 18.0 (C_{tBu}); 25.6, 25.7 y 25.7 ($^t\text{BuSiMe}_2$); 52.3 (COOMe); 56.3 ($\text{C}_{1'}$); 58.6 (OMe); 61.1 ($\text{C}_{2'}$); 62.0 (C_4); 85.6 (C_3); 124.7 (C_5); 126.7 (2C, CH_{Ph}); 128.1 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 135.2 (C_6); 136.2 (C_{Ph}); 168.8 (C_2); 169.6 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 420.2216, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}$ ($\text{M}^+ + 1$): 420.2201.

SÍNTESIS DE (+)5a(Z)/(-)5b(E) y (+)6a(Z)/(-)6b(E)

Seguendo el protocolo general descrito en la página 115, las reacciones en CH_2Cl_2 anhidro de las iminas **III(Z)(E)** 1:1 (1.94 g, 7.7 mmol) y **IV(Z)(E)** 1:1 (9.48 g, 40.0 mmol) con el cloruro del ácido metoxiacético en presencia de TEA, a temperatura ambiente durante 21 y 22 h, respectivamente, dieron 2.09 g y 11.83 g de los correspondientes brutos de reacción, que contenían las mezclas de las monolactamas **(+)5a(Z)/(-)5b(E)** 5:4 y **(+)6a(Z)/(-)6b(E)** 4:3, respectivamente. La purificación cromatográfica sobre gel de sílice de los brutos de reacción, utilizando mezclas de hex./AcOEt 7:3 como eluyente, permitió aislar las monolactamas **(+)5a(Z)** (1.16 g, 53%), **(-)5b(E)** (920 mg, 42%) y **(+)6a(Z)** (5.71 g, 55%), **(-)6b(E)** (4.29 g, 41%), respectivamente.

(+)1-(1 β -Carboetoxietil)-4 α -[2,6-dimetil-1(Z),5-heptadienil]-3 α -metoxi-2-azetidina [(+)5a(Z)]

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$

M_m : 323.20 g/mol.

R_f : 0.45 (hex./AcOEt 6:4).

$[\alpha]_D^{25}$: + 1 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1742, 1679, 1638, 1231, 1111, 1019 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.22 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.46 (d, 3H, $J_{\text{Me},1'} = 7.1$ Hz, $\text{C}_{1'-}\text{Me}$); 1.60 (s, 6H, $\text{C}_{10-}\text{Me}_2$); 1.68 (s, 3H, C_6-Me); 2.19 (s, 4H, H_7 / H_8); 3.42 (s, 3H, OMe); 4.11 (c, 1H, $J_{1',\text{Me}} = 7.1$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.13 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.90-5.00 (m, 2H, H_3 / H_4); 5.05-5.15 (m, 1H, H_9); 5.84 (d, 1H, $J_{5,4} = 14.3$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 14.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 16.9 ($\text{C}_{1'-}\text{Me}$); 18.1 y 26.1 ($\text{C}_{10-}\text{Me}_2$); 24.2 (C_6-Me); 26.9 (C_8); 32.7 (C_7); 50.6 ($\text{C}_{1'}$); 56.6 (C_4); 58.8 (OMe); 61.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 85.5 (C_3); 120.3 (C_5); 124.0 (C_9); 132.7 (C_{10}); 143.2 (C_6); 167.1 (C_2); 171.0 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 346.2005, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 346.1989.

(-)1-(1 β -Carboetoxietil)-4 β -[2,6-dimetil-1(E),5-heptadienil]-3 β -metoxi-2-azetidina [(-)5b(E)]

$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4$

M_m : 323.20 g/mol.

R_f : 0.34 (hex./AcOEt 6:4).

$[\alpha]_D^{25}$: -15 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1750, 1680, 1453, 1383, 1208, 863 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.26 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.50 (d, 3H, $J_{\text{Me},1'} = 7.3$ Hz, $\text{C}_{1'-}\text{Me}$); 1.57 y 1.64 (2s, 6H, $\text{C}_{10-}\text{Me}_2$); 1.68 (s, 3H, C_6-Me); 2.07-2.10 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.39 (s, 3H, OMe); 4.09 (c, 1H, $J_{1',\text{Me}} = 7.3$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.14 (c, 2H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.48 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 8.8$ Hz, H_4); 4.50 (d, 1H, $J_{5,4} = 4.6$ Hz, H_5); 5.00-5.03 (m, 1H, H_9); 5.28 (d, 1H, $J_{5,4} = 8.8$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 14.8 ($\text{C}_1\text{-Me}$); 16.3 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 17.6 y 25.6 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 26.1 (C_8); 39.9 (C_7); 50.0 (C_1); 55.4 (C_4); 58.3 (OMe); 61.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 84.5 (C_3); 117.9 (C_5); 123.5 (C_9); 131.9 (C_{10}); 143.8 (C_6); 166.5 (C_2); 170.6 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 346.2012, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 346.1989.

(+)-1-(1 β -Carbometoxietil)-4 α -[2,6-dimetil-1(Z),5-heptadienil]-3 α -metoxi-2-azetidinona [(+)-6a(Z)]

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

M_m : 309.18 g/mol.

R_f : 0.52 (hex./AcOEt 6:4).

$[\alpha]_D$: + 6 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1752, 1679, 1442, 1339, 1226, 1113, 778 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.47 (d, 3H, $J_{\text{Me},1'} = 7.1$ Hz, $\text{C}_1\text{-Me}$); 1.60 (s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.68 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.20 (s, 4H, H_7 / H_8); 3.42 (s, 3H, OMe); 3.70 (s, 3H, COOMe); 4.18 (c, 1H, $J_{1',\text{Me}} = 7.1$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.82-4.92 (m, 2H, H_3 / H_4); 4.95-5.00 (m, 1H, H_9); 5.68 (d, 1H, $J_{5,4} = 14.5$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 14.0 ($\text{C}_1\text{-Me}$); 17.4 (1C, $\text{C}_{10}\text{-Me}$); 25.4 (2C, $\text{C}_6\text{-Me} / \text{C}_{10}\text{-Me}$); 26.5 (C_8); 32.1 (C_7); 52.0 (2C, $\text{C}_1' / \text{COOMe}$); 52.6 (C_4); 58.7 (OMe); 85.6 (C_3); 115.1 (C_5); 123.5 (C_9); 131.8 (C_{10}); 143.4 (C_6); 168.0 (C_2); 170.9 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 332.1844, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 332.1832.

(-)-1-(1 β -Carbometoxietil)-4 β -[2,6-dimetil-1(E),5-heptadienil]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)-6b(E)]

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

M_m : 309.20 g/mol.

R_f : 0.39 (hex./AcOEt 6:4).

$[\alpha]_D$: -48 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1760, 1670, 1455, 1395, 1215, 1060, 860 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.50 (d, 3H, $J_{\text{Me},1'} = 7.4$ Hz, $\text{C}_1\text{-Me}$); 1.59 y 1.65 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.70 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.09 (s ancho, 4H, H_7 / H_8); 3.41 (s, 3H, OMe); 3.70 (s, 3H, COOMe); 4.13 (c, 1H, $J_{1',\text{Me}} = 7.4$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.50 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 8.5$ Hz, H_4); 4.55 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 5.00-5.10 (m, 1H, H_9); 5.28 (d, 1H, $J_{5,4} = 8.5$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 14.4 ($\text{C}_1\text{-Me}$); 16.0 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 17.2 y 25.2 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 25.7 (C_8); 39.5 (C_7); 49.4 (C_1); 51.9 (COOMe); 55.0 (C_4); 57.9 (OMe); 84.3 (C_3); 117.7 (C_5); 123.2 (C_9); 131.3 (C_{10}); 143.4 (C_6); 166.0 (C_2); 170.6 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 310.2004, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ ($\text{M}^+ + 1$): 310.2013.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 7-11

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

^b Proporciones obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ^1H .

Siguiendo el protocolo general descrito en la página 115, las reacciones en CH_2Cl_2 anhidro de las iminas **V-IX** con el cloruro del ácido metoxiacético en presencia de TEA condujeron a las monolactamas **7-11** en los tiempos y con los rendimientos detallados en el esquema.

1-(1,1-Dimetil-2-terc-butildimetilsililoxietil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (7)**C₂₂H₃₅NO₃Si** **M_m: 389.25 g/mol.****R_f:** 0.40 (hex./AcOEt 8:2).**IR, ν:** 1751, 1650, 1114, 760, 700 cm⁻¹.**RMN ¹H, δ (200 MHz):** 0.04 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.90 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.24 y 1.33 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.39 (s, 3H, OMe); 3.52 (d, 1H, J_{2'a,2'b} = 4.4 Hz, H_{2'a}); 3.67 (d, 1H, J_{2'b,2'a} = 4.4 Hz, H_{2'b}); 4.40-4.50 (m, 2H, H₃ / H₄); 6.30 (dd, 1H, J_{5,4} = 8.3 Hz, J_{5,6} = 16.0 Hz, H₅); 6.70 (d, 1H, J_{6,5} = 16.0 Hz, H₆); 7.30-7.50 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.**RMN ¹³C, δ (50 MHz):** 18.2 (C_{1Bu}); 23.1 (2C, C₁-Me₂); 23.4 (2C, ^tBuSiMe₂); 25.8 (3C, ^tBuSiMe₂); 58.2 (OMe); 58.3 (C₁); 60.9 (C₄); 68.3 (C₂); 83.9 (C₃); 126.6 (C₆); 126.8 (2C, CH_{Ph}); 128.1 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 134.7 (C₅); 136.4 (C_{Ph}); 166.3 (C₂) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF:** 390.2463, calculado para C₂₂H₃₆NO₃Si (M⁺ + 1): 390.2459.**1-(1,1-Dimetil-2-terc-butildimetilsililoxietil)-4-(1-metiletenil)-3-metoxi-2-azetidinona (8)****C₁₇H₃₃NO₃Si** **M_m: 327.23 g/mol.****R_f:** 0.44 (hex./AcOEt 8:2).**IR, ν:** 3080, 1755, 1475, 1363, 1262, 1212, 1105, 1033, 837, 786 cm⁻¹.**RMN ¹H, δ (200 MHz):** 0.00 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.87 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.13 y 1.30 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.81 (s, 3H, C₅-Me); 3.39 (s, 3H, OMe); 3.40 (d, 1H, J_{2'a,2'b} = 9.7 Hz, H_{2'a}); 3.74 (d, 1H, J_{2'b,2'a} = 9.7 Hz, H_{2'b}); 4.31 (d, 1H, J_{4,3} = 5.1 Hz, H₄); 4.36 (d, 1H, J_{3,4} = 5.1 Hz, H₃); 5.02 y 5.04 (2s, 2H, H₆) ppm.**RMN ¹³C, δ (50 MHz):** 18.1 (C_{1Bu}); 19.3 (C₅-Me); 22.3 y 23.1 (C₁-Me₂); 25.8 (5C, ^tBuSiMe₂ / ^tBuSiMe₂); 57.9 (C₁); 58.7 (OMe); 63.8 (C₄); 68.2 (C₂); 83.4 (C₃); 115.5 (C₆); 142.8 (C₅); 167.2 (C₂) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF:** 328.2308, calculado para C₁₇H₃₄NO₃Si (M⁺ + 1): 328.2302.**1-(1,1-Dimetil-2-terc-butildimetilsililoxietil)-4-[(E)-1-metilestiril]-3-metoxi-2-azetidinona (9)****C₂₃H₃₇NO₃Si** **M_m: 403.24 g/mol.****R_f:** 0.40 (hex./AcOEt 8:2).**IR, ν:** 1753, 1474, 1346, 1115, 837, 700 cm⁻¹.**RMN ¹H, δ (200 MHz):** 0.06 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.91 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.20 y 1.39 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.99 (s, 3H, C₅-Me); 3.42 (s, 3H, OMe); 3.48 (d, 1H, J_{4,3} = 4.8 Hz, H₄); 3.79 (d, 1H, J_{3,4} = 4.8 Hz, H₃); 4.47 (s, 2H, H₂); 6.56 (s, 1H, H₆); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.**RMN ¹³C, δ (50 MHz):** 15.4 (C₅-Me); 18.2 (C_{1Bu}); 22.6 y 23.2 (C₁-Me₂); 25.9 (5C, ^tBuSiMe₂ / ^tBuSiMe₂); 58.1 (OMe); 58.7 (C₁); 66.3 (C₄); 68.4 (C₂); 84.0 (C₃); 126.9 (CH_{Ph}); 128.3 (2C, CH_{Ph}); 129.0 (2C, CH_{Ph}); 129.8 (C₆); 135.6 (C_{Ph}); 137.3 (C₅); 167.2 (C₂) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF:** 426.2419, calculado para C₂₃H₃₇NO₃NaSi (M⁺ + 23): 426.2435.**1-(1,1-Dimetil-2-terc-butildimetilsililoxietil)-4-[1(E),5-dienil-2,6-dimetilheptil]-3-metoxi-2-azetidinona [10(E)]****C₂₃H₄₃NO₃Si** **M_m: 409.31 g/mol.****R_f:** 0.62 (hex./AcOEt 7:3).**IR, ν:** 1760, 1466, 1366, 1261, 1112, 858, 773 cm⁻¹.**RMN ¹H, δ (200 MHz):** 0.01 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.86 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.16 y 1.27 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.57 y 1.63 (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.69 (s, 3H, C₆-Me); 2.08 (s, 4H, H₇ / H₈); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.43 (d, 1H, J_{2'a,2'b} = 9.7 Hz, H_{2'a}); 3.66 (d, 1H, J_{2'b,2'a} = 9.7 Hz, H_{2'b}); 4.33 (d, 1H, J_{3,4} = 4.7 Hz, H₃); 4.47 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.7 Hz, J_{4,5} = 9.9 Hz, H₄); 5.00-5.10 (m, 1H, H₉); 5.28 (d, 1H, J_{5,4} = 9.9 Hz, H₅) ppm.**RMN ¹³C, δ (50 MHz):** 16.3 (C₆-Me); 17.6 (C₁₀-Me); 18.1 (C_{1Bu}); 22.7 y 23.2 (C₁-Me₂); 25.7 (2C, ^tBuSiMe₂); 25.8 (4C, C₁₀-Me / ^tBuSiMe₂); 26.1 (C₈); 39.8 (C₇); 55.8 (C₄); 57.5 (C₁); 58.1 (OMe); 68.2 (C₂); 83.3 (C₃); 121.5 (C₉); 123.8 (C₅); 131.7 (C₁₀); 140.9 (C₆); 166.5 (C₂) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF:** 410.3104, calculado para C₂₃H₄₄NO₃Si (M⁺ + 1): 410.3085.**4-[2-Carboetoxi-1-metil-(E)-etenil]-1-(1,1-dimetil-2-terc-butildimetilsililoxietil)-3-metoxi-2-azetidinona [11(E)] y****4-[2-Carboetoxi-1-metil-(Z)-etenil]-1-(1,1-dimetil-2-terc-butildimetilsililoxietil)-3-metoxi-2-azetidinona [11(Z)]****C₂₀H₃₇NO₅Si** **M_m: 399.25 g/mol.****R_f:** 0.70 (hex./AcOEt 7:3).**IR, ν [para una mezcla 1:1 de 11(E)/11(Z)]:** 1756, 1713, 1466, 1369, 1156, 855, 788 cm⁻¹.**RMN ¹H, δ (200 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero 11(Z)]:** 0.01 (s, 12H, ^tBuSiMe₂); 0.86 (s, 18H, ^tBuSiMe₂); 1.11 (s, 12H, C₁-Me₂); 1.30 (1.25) (t, 3H, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂Me); 2.18 (2.01) (s, 3H, C₅-Me); 3.35 (3.37)

(s, 3H, OMe); 3.72 (3.39, $J = 6.1$) (d, 1H, $J_{2a,2'b} = 6.7$ Hz, $H_{2'a}$); 3.76 (3.44, $J = 6.1$) (d, 1H, $J_{2b,2'a} = 6.7$ Hz, $H_{2'b}$); 4.15 (c, 4H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.43 (4.32) (d, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, H_4); 4.51 (d, 2H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 5.77 (5.89) (s, 1H, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero **11(Z)**]: 14.2 (4C, $^t\text{BuSiMe}_2$); 16.3 (22.0) ($\text{C}_5\text{-Me}$); 18.1 ($\text{C}_{1\text{Bu}}$); 22.3 y 22.5 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 23.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 25.8 (6C, $^t\text{BuSiMe}_2$); 57.8 (C_1); 58.9 (58.3) (OMe); 59.8 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 65.1 (C_4); 68.3 (C_2); 83.7 (83.9) (C_3); 120.2 (119.2) (C_6); 156.6 (155.2) (C_5); 165.6 (C_2); 167.4 (166.9) (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF [para una mezcla 1:1 de **11(E)**/**11(Z)**]: 400.2511, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NO}_5\text{Si}$ ($M^+ + 1$): 400.2514.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 12-14

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

^b Este compuesto se obtuvo también en las reacciones de los epóxidos **E7a/β** (3:2) con Cp_2TiCl : 23 mg (8%), por adición directa y 34 mg (12%), por inversa.

Seguendo el protocolo general descrito en la página 115, las reacciones en CH_2Cl_2 anhidro de las iminas **X-XII** con el cloruro del ácido metoxiacético en presencia de TEA que se detallan en el esquema condujeron a las monolactamas **12-14** en los tiempos y con los rendimientos indicados.

4-[(E)-Estiril]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidionona (**12**)

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

M_m : 241.10 g/mol.

R_f : 0.38 (hex./AcOEt 6:4).

IR, ν : 3256, 1760, 1450, 1368, 1221, 1047, 976, 759 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 2.25 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.0$ Hz, H_3); 3.47 (s, 3H, OMe); 3.74 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.7$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.0$ Hz, $H_{1'a}$); 4.25 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.7$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.0$ Hz, $H_{1'b}$); 4.46 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H_4); 4.64 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, H_3); 6.24 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.0$ Hz, $J_{5,6} = 15.9$ Hz, H_5); 6.77 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ Hz, H_6); 7.26-7.45 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 29.0 (C_1); 58.4 (OMe); 60.1 (C_4); 72.5 (C_3); 76.3 (C_2); 85.4 (C_3); 122.3 (C_5); 126.5 (2C, CH_{Ph}); 128.1 (CH_{Ph}); 128.4 (2C, CH_{Ph}); 135.8 (C_{Ph}); 136.6 (C_6); 165.7 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 264.0987, calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 264.0995.

4-(1-Metiletenil)-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidionona (**13**)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

M_m : 179.08 g/mol.

R_f : 0.28 (hex./AcOEt 7:3).

IR, ν : 3281, 3080, 1763, 1449, 1364, 1224, 1044, 926, 836 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.78 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 2.36 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.5$ Hz, H_3); 3.45 (s, 3H, OMe); 3.68 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.7$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.5$ Hz, $H_{1'a}$); 4.28 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.7$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.5$ Hz, $H_{1'b}$); 4.29 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, H_4); 4.58 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 5.03 y 5.11 (2s, 2H, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 19.3 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 29.8 (C_1); 58.9 (OMe); 62.5 (C_4); 72.7 (C_3); 76.0 (C_2); 85.5 (C_3); 115.8 (C_6); 139.5 (C_5); 166.6 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 202.0841, calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 202.0839.

4-[(E)-1-Metilestiril]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (14)**C**₁₆**H**₁₇**NO**₂**M**_m: 255.11 g/mol.**R**_f: 0.29 (hex./AcOEt 7:3).**IR**, ν : 3284, 1772, 1456, 1355, 1221, 1050, 932, 751 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (200 MHz): 1.93 (s, 3H, C₅-Me); 2.28 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.0$ Hz, H₃); 3.44 (s, 3H, OMe); 3.74 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.7$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.0$ Hz, H_{1'a}); 4.26 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.7$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.0$ Hz, H_{1'b}); 4.41 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, H₄); 4.63 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H₃); 6.55 (s, 1H, H₆); 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (50 MHz): 13.1 (C₅-Me); 27.9 (C₁); 56.7 (OMe); 63.0 (C₄); 70.8 (C₃); 74.1 (C₂); 83.9 (C₃); 124.8 (CH_{Ph}); 126.1 (2C, CH_{Ph}); 126.9 (2C, CH_{Ph}); 128.2 (C₆); 130.4 (C_{Ph}); 134.8 (C₅); 164.5 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 278.1146, calculado para C₁₆H₁₇NO₂Na (M⁺ + 23): 278.1152.**SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 15-17** ^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.^b Este compuesto se obtuvo también en las reacciones con Cp₂TiCl de la mezcla de epóxidos **E14ca/cb** (1:1) (24 mg, **26%**, por adición directa y 20 mg, **26%**, por inversa).^c Proporciones obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Seguendo el protocolo general descrito en la página 115, las reacciones en CH₂Cl₂ anhidro de las iminas **XIII-XV** con el cloruro del ácido metoxiacético en presencia de TEA que se detallan en el esquema condujeron a las monolactamas **15-17** en los tiempos y con los rendimientos indicados.

Por cristalización en pentano/éter de la mezcla de monolactamas **15c/15t**, se aislaron 890 mg del compuesto cristalino **15t** y 1.8 g de filtrado, desde el cual, por una posterior cromatografía sobre gel de sílice, se aislaron, con hex./AcOEt 95:5, 350 mg de la *cis*-monolactama **15c**. Las mezclas de los compuestos **16** y **17** no pudieron ser resueltas.

Cis-1-(o-cianofenil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (15c)**C**₁₉**H**₁₆**N**₂**O**₂**M**_m: 304.11 g/mol.**R**_f: 0.42 (hex./AcOEt 7:3) / 0.68 (benc./AcOEt 8:2).**IR**, ν : 2225, 1766, 1723, 1671, 1493, 1361, 755 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (400 MHz): 3.56 (s, 3H, OMe); 4.90 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, H₃); 5.60 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H₄); 6.25 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.2$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H₅); 7.05 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H₆); 7.25-7.45 (m, 7H, 5H_{Ph} / H_{4'} / H_{6'}); 7.60 (t, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 8.2$ Hz, H₅); 8.10 (d, 1H, $J_{3,4'} = 8.2$ Hz, H_{3'}) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (100 MHz): 58.9 (OMe); 62.8 (C₄); 85.6 (C₃); 103.1 (C₂); 117.2 (CN); 123.2 (C₆); 125.6 (C₆); 126.7 (2C, CH_{Ph}); 126.8 (CH_{Ph}); 128.6 (3C, 2CH_{Ph} / C_{4'}); 133.8 (C_{3'}); 134.1 (C₅); 135.3 (C_{1'}); 136.6 (C_{5'}); 137.5 (C_{Ph}); 164.4 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 327.1097, calculado para C₁₉H₁₆N₂O₂Na (M⁺ + 23): 327.1104.

Trans-1-(o-cianofenil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (15t)**C**₁₉**H**₁₆**N**₂**O**₂**M**_m: 304.11 g/mol.**R**_f: 0.42 (hex./AcOEt 7:3) / 0.62 (benc./AcOEt 8:2).**P**_f: 60-61°C (pentano/éter).**IR**, ν (KBr): 2226, 1770, 1491, 751 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (200 MHz): 3.59 (s, 3H, OMe); 4.60 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 1.8 Hz, H₃); 5.25 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 1.8 Hz, $J_{4,5}$ = 8.5 Hz, H₄); 6.20 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 8.5 Hz, $J_{5,6}$ = 15.9 Hz, H₅); 6.90 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 15.9 Hz, H₆); 7.25-7.45 (m, 6H, 5H_{Ph} / H₆); 7.45 (t, 1H, $J_{4,3}$ = $J_{4,5}$ = 8.2 Hz, H₄); 7.60 (t, 1H, $J_{5,4}$ = $J_{5,6}$ = 8.2 Hz, H₅); 7.86 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 8.2 Hz, H₃) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (50 MHz): 58.0 (OMe); 63.7 (C₄); 89.5 (C₃); 103.2 (C₂); 117.0 (CN); 123.1 (C₆); 123.5 (C₆); 125.4 (2C, CH_{Ph}); 126.6 (2C, CH_{Ph}); 128.5 (3C, 2CH_{Ph} / C₄); 133.6 (C₃); 134.0 (C₅); 135.4 (C₁); 136.4 (C₅); 137.9 (C_{Ph}); 164.3 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 327.1108, calculado para C₁₉H₁₆N₂O₂Na (M⁺ + 23): 327.1104.**Cis-1-(o-cianofenil)-4-[(E)-1-metilestiril]-3-metoxi-2-azetidinona (16c)****C**₂₀**H**₁₈**N**₂**O**₂**M**_m: 318.12 g/mol.**R**_f: 0.35 (hex./AcOEt 8:2) / 0.61 (benc./AcOEt 9:1).**IR**, ν : 2225, 1765, 1640, 1497, 1458, 1373, 1287, 1145 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (400 MHz): 1.91 (s, 3H, C₅-Me); 3.58 (s, 3H, OMe); 4.90 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 5.3 Hz, H₃); 5.51 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 5.3 Hz, H₄); 6.66 (s, 1H, H₆); 7.20 (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 8.5 Hz, $J_{4,5}$ = 7.7 Hz, H₄); 7.26-7.35 (m, 6H, 5H_{Ph} / H₆); 7.58 (dt, 1H, $J_{5,3}$ = 0.6 Hz, $J_{5,6}$ = $J_{5,7}$ = 7.7 Hz, H₅); 8.19 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 8.5 Hz, $J_{3,5}$ = 0.6 Hz, H₃) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (100 MHz): 14.9 (C₅-Me); 59.4 (OMe); 66.7 (C₄); 85.5 (C₃); 101.4 (C₂); 117.3 (CN); 122.4 (C₃); 125.0 (C₄); 127.0 (3C, CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 129.0 (C₆); 131.0 (C₁); 131.8 (C₆); 134.0 (C₅); 136.6 (C_{Ph}); 139.1 (C₅); 166.1 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 341.1245, calculado para C₂₀H₁₈N₂O₂Na (M⁺ + 23): 341.1260.**Trans-1-(o-cianofenil)-4-[(E)-1-metilestiril]-3-metoxi-2-azetidinona (16t)****C**₂₀**H**₁₈**N**₂**O**₂**M**_m: 318.13 g/mol.**R**_f: 0.35 (hex./AcOEt 8:2) / 0.57 (benc./AcOEt 9:1).**IR**, ν (para la mezcla 2:3 de **16c/16t**): 2224, 1761, 1607, 1493, 1453, 1361, 1144, 761 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (200 MHz) (para la mezcla 2:3 de **16c/16t**): 1.93 (s, 3H, C₅-Me); 3.64 (s, 3H, OMe); 4.55 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 1.8 Hz, H₃); 5.12 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 1.8 Hz, H₄); 6.56 (s, 1H, H₆); 6.74 (d, 1H, $J_{6,5}$ = 7.8 Hz, H₆); 7.10-7.70 (m, 6H, 5H_{Ph} / H₄); 7.98 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 9.0 Hz, H₃); 8.19 (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 8.2 Hz, $J_{5,6}$ = 7.8 Hz, H₅) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (50 MHz) (para la mezcla 2:3 de **16c/16t**): 13.8 (C₅-Me); 58.2 (OMe); 67.6 (C₄); 88.8 (C₃); 101.4 (C₂); 119.2 (CN); 122.3 (C₆); 125.3 (C₄); 127.1 (CH_{Ph}); 128.8 (2C, CH_{Ph}); 129.1 (2C, CH_{Ph}); 129.7 (C₃); 131.7 (C₆); 134.2 (C₅); 136.6 (C_{Ph}); 137.5 (C₁); 143.9 (C₅); 167.7 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF (para la mezcla 2:3 de **16c/16t**): 341.1261, calculado para C₂₀H₁₈N₂O₂Na (M⁺ + 23): 341.1260.**Cis-1-(o-cianofenil)-4-[2-carboetoxi-1-metil-(E)-etenil]-3-metoxi-2-azetidinona [17c(E)], Cis-1-(o-cianofenil)-4-[2-carboetoxi-1-metil-(Z)-etenil]-3-metoxi-2-azetidinona [17c(Z)], Trans-1-(o-cianofenil)-4-[2-carboetoxi-1-metil-(E)-etenil]-3-metoxi-2-azetidinona [17t(E)] y Trans-1-(o-cianofenil)-4-[2-carboetoxi-1-metil-(Z)-etenil]-3-metoxi-2-azetidinona [17t(Z)]****C**₁₇**H**₁₈**N**₂**O**₄**M**_m: 314.12 g/mol.**R**_f: 0.36 [**17c(E)**], 0.43 [**17c(Z)**], 0.40 [**17t(E)**], 0.29 [**17t(Z)**] (hex./AcOEt 7:3).**IR**, ν [para la mezcla 6:1:3:2 de **17c(E)/17c(Z)/17t(E)/17t(Z)**]: 2225, 1771, 1718, 1659, 1493, 1450, 879, 772 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (400 MHz), **17c(E)** [entre paréntesis, las señales del isómero **17c(Z)**]: 1.22 (1.27) (t, 3H, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂Me); 2.18 (1.85) (d, 3H, $J_{Me,6}$ = 1.2 Hz, C₅-Me); 3.54 (3.49) (s, 3H, OMe); 4.11 (4.19) (c, 2H, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂Me); 4.87 (4.96, J = 5.4) (d, 1H, $J_{3,4}$ = 5.6 Hz, H₃); 5.41 (6.61, $J_{4,3}$ = 5.4) (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 5.6 Hz, $J_{4,6}$ = 0.8 Hz, H₄); 5.81 (6.03) (dd, 1H, $J_{6,4}$ = 0.8 Hz, $J_{6,Me}$ = 1.2 Hz, H₆); 7.19 (7.22, J = 0.8, 7.6) (dd, 1H, $J_{6,4}$ = 1.0 Hz, $J_{6,5}$ = 7.8 Hz, H₆); 7.53-7.60 (m, 4H, H₄ / H₅); 8.15 (8.11, J = 8.4, 1.2) (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 7.9 Hz, $J_{3,5}$ = 0.8 Hz, H₃) ppm.**17t(E)** [entre paréntesis, las señales del isómero **17t(Z)**]: 1.21 (1.27) (t, 3H, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂Me); 2.22 (1.75, J = 1.2) (d, 3H, $J_{Me,6}$ = 1.6 Hz, C₅-Me); 3.58 (3.59) (s, 3H, OMe); 4.09 (4.19) (c, 2H, J = 7.2 Hz, CO₂CH₂Me); 4.42 (4.61, J = 2.2) (d, 1H, $J_{3,4}$ = 2.0 Hz, H₃); 5.02 (6.43, $J_{4,3}$ = 2.2) (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 2.0 Hz, $J_{4,6}$ = 0.8 Hz, H₄); 5.74 (5.97, $J_{6,Me}$ = 1.2) (dd, 1H, $J_{6,4}$ = 0.8 Hz, $J_{6,Me}$ = 1.6 Hz, H₆); 7.24 (7.21, $J_{6,5}$ = 7.4) (dd, 1H, $J_{6,4}$ = 1.0 Hz, $J_{6,5}$ = 7.8 Hz, H₆); 7.53-7.60 (m, 4H, H₄ / H₅); 7.93 (7.66, $J_{3,5}$ = 1.2) (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 8.4 Hz, $J_{3,5}$ = 0.8 Hz, H₃) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), **17c(E)** [entre paréntesis, las señales del isómero **17c(Z)**]: 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 16.0 (21.5) ($\text{C}_5\text{-Me}$); 59.6 (58.0) (OMe); 60.0 (60.3) ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 65.3 (60.0) (C_4); 85.6 (87.7) (C_3); 100.8 (103.5) (C_2); 116.0 (116.6) (CN); 119.7 (121.5) (C_6); 122.2 (121.7) (C_3); 125.2 (124.9) (C_6); 134.1 (134.0) (C_4); 134.2 (134.4) (C_5); 138.7 (139.6) (C_5); 150.7 (152.4) (C_1); 163.7 (C_2); 165.6 (165.7) (COOEt) ppm.

17t(E) [entre paréntesis, las señales del isómero **17t(Z)**]: 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 14.9 (19.1) ($\text{C}_5\text{-Me}$); 58.4 (60.0) (OMe); 60.2 (60.5) ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 61.8 (66.5) (C_4); 85.7 (89.5) (C_3); 100.6 (101.8) (C_2); 116.7 (116.4) (CN); 117.5 (122.5) (C_6); 122.2 (121.8) (C_3); 125.5 (125.7) (C_6); 134.2 (133.9) (C_4); 134.3 (134.1) (C_5); 137.9 (138.3) (C_5); 151.3 (150.6) (C_1); 163.8 (C_2); 165.4 (165.2) (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF [para la mezcla 6:1:3:2 de **17c(E)**/**17c(Z)**/**17t(E)**/**17t(Z)**]: 337.1163, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 337.1159.

SÍNTESIS DE (-)-19b

Sobre una disolución de la monolactama **(-)-3b** (1.1 g, 2.0 mmol) y NaHCO_3 (503 mg, 6.0 mmol) en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 9:1 (20.0 mL), se adiciona bistrifluoroacetoxi-yodobenceno (1.3 g, 3.0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y seguidamente, se evapora el disolvente a sequedad. El residuo seco obtenido se disuelve en AcOEt y se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 veces). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtra, eliminando, a continuación, el disolvente por destilación a presión reducida.

El bruto de reacción anterior (880 mg, 1.9 mmol) se disuelve en THF anhidro (20.0 mL) y se trata con una disolución de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (707 mg, 2.1 mmol) en THF anhidro (20.0 mL) según el protocolo descrito en la página 116. La purificación cromatográfica del nuevo bruto de reacción permitió aislar, con mezclas de hex./ AcOEt 7:3 como eluyente, 868 mg de **(-)-19b** (88%).

(-)-1-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-1'-metoxycarbonilmetiliden)-D-2'-glucosil]-4 β -(E)-1-metilestiril]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)-19b]

$\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_8$

M_m : 515.24 g/mol.

R_f : 0.44 (hex./ AcOEt 6:4).

$[\alpha]_D$: -56 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1761, 1750, 1600, 1500, 740, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.31, 1.33, 1.36 y 1.40 (4s, 12H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 1.95 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.45 (s, 3H, OMe); 3.70 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 6.8$ Hz, $J_{4',5'} = 7.1$ Hz, H_4'); 3.73 (s, 3H, COOMe); 3.87 (dd, 1H, $J_{6a,5'} = 5.6$ Hz, $J_{6a,6b} = 8.6$ Hz, H_{6a}); 3.92-4.00 (m, 2H, H_2'/H_5'); 4.11 (dd, 1H, $J_{6b,5'} = 6.5$ Hz, $J_{6b,6a} = 8.6$ Hz, H_{6b}); 4.40 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 4.8$ Hz, $J_{3',4'} = 6.8$ Hz, H_3'); 4.45 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, H_4); 4.65 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H_3); 6.08 (d, 1H, $J_{1'',1'} = 15.6$ Hz, $\text{H}_{1''}$); 6.60 (s, 1H, H_6); 7.20 (dd, 1H, $J_{1',1''} = 15.6$ Hz, $J_{1',2'} = 8.3$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 7.25-7.35 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 20.9 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 25.1, 26.4, 27.6 y 27.7 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 51.7 (COOMe); 58.8 (OMe); 58.9 (C_2); 67.3 (C_4); 67.5 (C_6); 77.3 (C_5); 79.7 (C_4'); 80.5 (C_3); 85.2 (C_3); 109.9 y 110.6 (C_7); 125.2 ($\text{C}_{1''}$); 127.0 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 129.0 (2C, CH_{Ph}); 130.9 (C_6); 133.0 (C_5); 136.8 (C_{Ph}); 140.5 ($\text{C}_{1'}$); 165.8 (C_2); 166.9 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 538.2430, calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_8\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 538.2411.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 20 y 21

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Sobre una disolución de la correspondiente monolactama (1.0 mmol) en THF anhidro (5.7 mL) a -78°C , se añade lentamente hexametildisilazaduro de litio 1.0 M en THF (1.7 mL) y la mezcla se mantiene en agitación entre -78 y -60°C durante 1 h. Seguidamente, se adiciona una disolución de bromuro de fenilselenio (307 mg, 1.4 mmol) en THF anhidro (5.7 mL) y la nueva mezcla resultante se mantiene en agitación durante 1 h, dejando evolucionar la reacción hasta la temperatura ambiente. Posteriormente, se vierte la mezcla sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0°C , se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 veces), se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente en Rotavapor®. El producto de reacción obtenido se disuelve a continuación en CH_2Cl_2 anhidro (5.7 mL) a -78°C y sobre esta disolución, se añade lentamente una disolución de *m*-CPBA (271 mg, 1.1 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5.7 mL). Acabada la adición, se comprueba por CCF que el producto de partida se ha transformado completamente, por lo que se adiciona a la mezcla de reacción una disolución acuosa al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se separan las fases, se extrae la fase acuosa con éter y se procede como en la reacción anterior. El bruto se purifica por CC y, con mezclas de hex./ AcOEt 9:1 y 8:2 como eluyente, se aislaron las monolactamas **20** y **21** con los rendimientos y cantidades que se indican en el esquema de reacción.

(+)-1-(1-Carboetoxietenil)-4 α -[1(Z),5-dienil2,6-dimetilheptil]-3 α -metoxi-2-azetidina [(+)-20a(Z)]

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

M_m : 321.18 g/mol.

R_f : 0.57 (hex./ AcOEt 7:3).

$[\alpha]_D^{25}$: +4 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 3080, 1755, 1730, 1450, 1396, 1288, 1224, 1150, 1027 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.32 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.62 y 1.69 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.79 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.00-2.08 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.22 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.61 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H_3); 5.07-5.11 (m, 1H, H_9); 5.17 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H_4); 5.23 (d, 1H, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, H_5); 5.92 y 6.02 (2s, 2H, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 14.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 17.6 y 25.7 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 23.8 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 26.6 (C_8); 32.2 (C_7); 58.0 (OMe); 58.5 (C_4); 61.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 85.1 (C_3); 115.5 (C_2); 118.6 (C_5); 123.6 (C_9); 129.0 (C_{10}); 131.5 (C_1); 144.5 (C_6); 162.3 (C_2); 166.1 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 344.1830, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 344.1832.

(-)-1-(1-Carboetoxietenil)-4 β -[1(E),5-dienil2,6-dimetilheptil]-3 β -metoxi-2-azetidina [(-)-20b(E)]

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_4$

M_m : 321.18 g/mol.

R_f : 0.51 (hex./ AcOEt 7:3).

$[\alpha]_D^{25}$: -49 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 3080, 1765, 1730, 1460, 1383, 1295, 1218, 1024, 918, 736 cm^{-1} .

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂Me); 1.57 y 1.64 (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.73 (s, 3H, C₆-Me); 2.06 (s ancho, 4H, H₇ / H₈); 3.42 (s, 3H, OMe); 4.20 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, CO₂CH₂Me); 4.62 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.7 Hz, H₃); 4.98-5.02 (m, 1H, H₉); 5.14 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.7 Hz, *J*_{4,5} = 9.8 Hz, H₄); 5.22 (d, 1H, *J*_{5,4} = 9.8 Hz, H₅); 5.90 y 6.03 (2s, 2H, H₂) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 14.0 (CO₂CH₂Me); 16.5 (C₆-Me); 17.6 y 25.5 (C₁₀-Me₂); 26.1 (C₈); 39.8 (C₇); 58.3 (C₄); 58.4 (OMe); 61.4 (CO₂CH₂Me); 84.9 (C₃); 115.1 (C₂); 118.0 (C₅); 123.4 (C₉); 131.7 (C₁₀); 131.7 (C₁); 144.1 (C₆); 162.3 (C₂); 166.0 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 344.1835, calculado para C₁₈H₂₇NO₄Na (M⁺ + 23): 344.1832.

(+)-1-(1-Carbometoxietenil)-4α-[1(Z),5-dienil 2,6-dimetilheptil]-3α-metoxi-2-azetidinona [(+)-21a(Z)]

C₁₇H₂₅NO₄

M_m: 307.16 g/mol.

R_f: 0.60 (hex./AcOEt 7:3).

[α]_D: +10 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν: 3085, 1748, 1733, 1451, 1394, 1298, 1217, 1145, 1026, 753 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.60 y 1.66 (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.76 (s, 3H, C₆-Me); 2.00-2.10 (m, 4H, H₇ / H₈); 3.44 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, COOMe); 4.60 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.3 Hz, H₃); 5.08-5.11 (m, 1H, H₉); 5.19 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.3 Hz, *J*_{4,5} = 15.5 Hz, H₄); 5.23 (d, 1H, *J*_{5,4} = 15.5 Hz, H₅); 5.92 y 6.03 (2s, 2H, H₂) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 17.7 y 25.7 (C₁₀-Me₂); 23.8 (C₆-Me); 26.7 (C₈); 32.3 (C₇); 52.5 (COOMe); 58.3 (C₄); 58.6 (OMe); 85.2 (C₃); 116.0 (C₂); 118.6 (C₅); 123.6 (C₉); 132.3 (C₁₀); 134.6 (C₆); 144.7 (C₁); 162.8 (C₂); 166.3 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 330.1566, calculado para C₁₇H₂₅NO₄Na (M⁺ + 23): 330.1556.

(-)-1-(1-Carbometoxietenil)-4β-[1(E),5-dienil 2,6-dimetilheptil]-3β-metoxi-2-azetidinona [(-)-21b(E)]

C₁₇H₂₅NO₄

M_m: 307.15 g/mol.

R_f: 0.57 (hex./AcOEt 7:3).

[α]_D: -48 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν: 3080, 1769, 1727, 1444, 1287, 1224, 1156, 1025, 753 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.55 y 1.62 (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.71 (s, 3H, C₆-Me); 2.06 (s ancho, 4H, H₇ / H₈); 3.41 (s, 3H, OMe); 3.73 (s, 3H, COOMe); 4.62 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.3 Hz, H₃); 4.98-5.02 (m, 1H, H₉); 5.16 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.3 Hz, *J*_{4,5} = 7.9 Hz, H₄); 5.20 (d, 1H, *J*_{5,4} = 7.9 Hz, H₅); 5.90 y 6.05 (2s, 2H, H₂) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 16.4 (C₆-Me); 17.6 y 25.5 (C₁₀-Me₂); 26.0 (C₈); 39.7 (C₇); 52.2 (COOMe); 58.3 (2C, C₄ / OMe); 84.8 (C₃); 115.3 (C₂); 117.9 (C₅); 123.4 (C₉); 130.0 (C₁₀); 134.5 (C₆); 144.2 (C₁); 162.6 (C₂); 166.0 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 330.1545, calculado para C₁₇H₂₅NO₄Na (M⁺ + 23): 330.1556.

SÍNTESIS DE 22-26

P. de partida (g, mmol)	R ¹	R ²	R ³	Tiempo	P. de reacción (g, %) ^a	
7 (3.0, 7.7)	H	H	Ph	2h	22 (1.6, 75)	
8 (3.2, 9.8)	Me	H	H	3h	23 (1.2, 57)	
9 (5.0, 12.3)	Me	H	Ph	2h	24 (2.9, 81)	
10(E) (3.5, 8.5)	H	Me		4h	25(E) (1.5, 58) 25(Z) (0.7, 29)	
11(E)/11(Z) (4:1) (6.9, 17.2)	Me	H	CO ₂ Et	4h	26(E)/26(Z) (3:1) ^b (2.3, 47)	

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

^b Proporciones obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H. El isómero **26(E)** pudo ser aislado puro por sucesivas cromatografías de mezclas enriquecidas.

Sobre una disolución de las monolactamas **7-11** (1.0 mmol) en MeOH (15.0 mL) a temperatura ambiente, se añade HCl 0.1 M (9.0 mL), manteniéndose la mezcla de reacción en agitación hasta que por CCF se observa la desaparición total del producto de partida. A continuación, se neutraliza con NaHCO₃ sólido y se

evapora el MeOH a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrae con AcOEt (3 veces) y los combinados orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se elimina el disolvente destilando a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, aislándose las hidroximonolactamas **22-26** con los rendimientos indicados en el esquema de reacción.

1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (22)

C₁₆H₂₁NO₃ **M_m**: 275.16 g/mol.
R_f: 0.34 (hex./AcOEt 1:1). **P_f**: 106-108 °C (CH₂Cl₂/hex.).
IR, ν (KBr): 3408, 1755, 1650, 1130, 760, 700 cm⁻¹.
RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.20 y 1.23 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.44 (s, 3H, OMe); 3.62 (d, 2H, J_{2'a,2'b} = 4.2 Hz, H₂); 4.40 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.6 Hz, J_{4,5} = 9.1 Hz, H₄); 4.46 (d, 1H, J_{3,4} = 4.6 Hz, H₃); 6.25 (dd, 1H, J_{5,4} = 9.1 Hz, J_{5,6} = 15.9 Hz, H₅); 6.72 (d, 1H, J_{6,5} = 15.9 Hz, H₆); 7.30-7.50 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.
RMN ¹³C, δ (50 MHz): 22.0 y 23.8 (C₁-Me₂); 58.3 (OMe); 59.3 (C₁); 60.0 (C₄); 69.4 (C₂); 82.7 (C₃); 125.3 (C₆); 126.5 (2C, CH_{Ph}); 128.2 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 135.4 (C₅); 135.9 (C_{Ph}); 166.8 (C₂) ppm.
EM alta resolución, Q-TOF: 276.1594, calculado para C₁₆H₂₂NO₃ (M⁺ + 1): 276.1594.

1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-(1-metiletenil)-3-metoxi-2-azetidinona (23)

C₁₁H₁₉NO₃ **M_m**: 213.13 g/mol.
R_f: 0.17 (hex./AcOEt 7:3).
IR, ν: 3431, 3080, 1737, 1469, 1372, 1218, 1036, 905, 842 cm⁻¹.
RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.16 (s, 6H, C₁-Me₂); 1.82 (s, 3H, C₅-Me); 3.40 (s, 3H, OMe); 3.53 y 3.64 (2d, 2H, J_{2'a,2'b} = 12.2 Hz, H₂); 4.29 (d, 1H, J_{4,3} = 4.9 Hz, H₄); 4.42 (d, 1H, J_{3,4} = 4.9 Hz, H₃); 4.90 (s ancho, 1H, OH); 5.08 y 5.12 (2s, 2H, H₆) ppm.
RMN ¹³C, δ (50 MHz): 18.7 y 22.1 (C₁-Me₂); 22.7 (C₅-Me); 58.7 (OMe); 59.4 (C₁); 62.7 (C₄); 69.5 (C₂); 82.3 (C₃); 117.0 (C₆); 141.9 (C₅); 168.0 (C₂) ppm.
EM alta resolución, Q-TOF: 236.1263, calculado para C₁₁H₁₉NO₃Na (M⁺ + 23): 236.1257.

1-(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)-4-[(E)-1-metilestiril]-3-metoxi-2-azetidinona (24)

C₁₇H₂₃NO₃ **M_m**: 289.16 g/mol.
R_f: 0.17 (hex./AcOEt 6:4).
IR, ν: 3423, 1726, 1452, 1040, 755 cm⁻¹.
RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.19 y 1.22 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.97 (s, 3H, C₅-Me); 3.42 (s, 3H, OMe); 3.62 (d, 1H, J_{2'a,2'b} = 7.0 Hz, H_{2'a}); 3.67 (d, 1H, J_{2'b,2'a} = 7.0 Hz, H_{2'b}); 4.42 (d, 1H, J_{4,3} = 4.4 Hz, H₄); 4.52 (d, 1H, J_{3,4} = 4.4 Hz, H₃); 6.61 (s, 1H, H₆); 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.
RMN ¹³C, δ (50 MHz): 15.0 (C₅-Me); 22.2 y 22.8 (C₁-Me₂); 58.6 (OMe); 59.4 (C₁); 65.1 (C₄); 69.6 (C₂); 82.8 (C₃); 127.0 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 128.9 (2C, CH_{Ph}); 131.0 (C₆); 134.5 (C_{Ph}); 136.8 (C₅); 167.9 (C₂) ppm.
EM alta resolución, Q-TOF: 312.1556, calculado para C₁₇H₂₃NO₃Na (M⁺ + 23): 312.1570.

4-[1(E),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxi-2-azetidinona [25(E)]

C₁₇H₂₉NO₃ **M_m**: 295.22 g/mol.
R_f: 0.33 (hex./AcOEt 1:1).
IR, ν: 3416, 1739, 1452, 1376, 1211, 1036, 866 cm⁻¹.
RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.09 y 1.14 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.54 y 1.60 (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.71 (s, 3H, C₆-Me); 2.07 (s, 4H, H₇ / H₈); 3.33 (s, 3H, OMe); 3.51 (s, 2H, H₂); 4.34 (d, 1H, J_{3,4} = 4.7 Hz, H₃); 4.45 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.7 Hz, J_{4,5} = 9.9 Hz, H₄); 4.97-5.05 (m, 1H, H₉); 5.25 (d, 1H, J_{5,4} = 9.9 Hz, H₅) ppm.
RMN ¹³C, δ (50 MHz): 16.2 (C₆-Me); 17.4 y 25.4 (C₁₀-Me₂); 22.0 y 23.3 (C₁-Me₂); 25.7 (C₈); 39.6 (C₇); 54.8 (C₄); 58.0 (OMe); 58.7 (C₁); 69.4 (C₂); 81.9 (C₃); 120.1 (C₉); 123.4 (C₅); 131.6 (C₁₀); 141.8 (C₆); 166.9 (C₂) ppm.
EM alta resolución, Q-TOF: 296.2219, calculado para C₁₇H₃₀NO₃ (M⁺ + 1): 296.2220.

4-[1(Z),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxi-2-azetidinona [25(Z)]

C₁₇H₂₉NO₃ **M_m**: 295.22 g/mol.
R_f: 0.44 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 3408, 1729, 1446, 1381, 1215, 1044, 861 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.09 y 1.13 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.55 y 1.75 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.61 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.00-2.18 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.51 (s, 2H, H_2); 4.31 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.7$ Hz, H_3); 4.45 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H_4); 5.00-5.10 (m, 1H, H_9); 5.22 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.6$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 17.4 y 25.5 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 22.1 ($\text{C}_1\text{-Me}$); 23.4 (2C, $\text{C}_6\text{-Me}$ / $\text{C}_1\text{-Me}$); 26.1 (C_8); 32.1 (C_7); 54.6 (C_4); 58.1 (OMe); 58.8 (C_1); 69.4 (C_2); 82.2 (C_3); 121.0 (C_9); 123.2 (C_5); 132.1 (C_{10}); 141.9 (C_6); 166.9 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 296.2217, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 296.2220.

4-[2-Carboetoxi-1-metil-(E)-etenil]-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxi-2-azetidinona [26(E)]

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ M_m : 285.15 g/mol.

R_f : 0.39 (hex./AcOEt 4:6).

IR, ν : 3447, 1738, 1465, 1354, 1226, 1168, 1052, 848 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.14 (s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.25 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 2.15 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.36 (s, 3H, OMe); 3.54 (d, 1H, $J_{2a,2b} = 11.6$ Hz, H_{2a}); 3.67 (d, 1H, $J_{2b,2a} = 11.6$ Hz, H_{2b}); 4.13 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.28 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, H_4); 4.49 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 5.93 (s, 1H, H_6) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 17.9 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 22.2 y 23.0 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 58.9 (OMe); 59.3 (C_1); 59.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 63.9 (C_4); 69.1 (C_2); 82.8 (C_3); 120.2 (C_6); 154.1 (C_5); 165.5 (C_2); 167.7 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 308.1459, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 308.1468.

4-[2-Carboetoxi-1-metil-(Z)-etenil]-1-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-metoxi-2-azetidinona [26(Z)]

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ M_m : 285.14 g/mol.

R_f : 0.47 (hex./AcOEt 4:6).

IR, ν [para una mezcla 3:1 de 26(E)/26(Z)]: 3449, 1740, 1468, 1367, 1225, 1054, 859, 740 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz) [para una mezcla 3:1 de 26(E)/26(Z)]: 1.09 y 1.13 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.23 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.94 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.32 (s, 3H, OMe); 3.64 (s, 2H, H_2); 4.07 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.2$ Hz, H_4); 4.11 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.50 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, H_3); 5.91 (s, 1H, H_6) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz) [para una mezcla 3:1 de 26(E)/26(Z)]: 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 15.8 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 21.3 y 22.2 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 56.4 (C_4); 58.9 (OMe); 59.2 (C_1); 60.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 69.2 (C_2); 82.4 (C_3); 121.3 (C_6); 155.5 (C_5); 165.6 (C_2); 168.3 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF [para una mezcla 3:1 de 26(E)/26(Z)]: 308.1439, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 308.1468.

SÍNTESIS DE LOS ALDEHÍDOS 27-31

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

La oxidación de Swern de los alcoholes **22-26** siguiendo el protocolo descrito en las páginas 115 y 116 condujo a los aldehídos **27-31** con los rendimientos indicados en el esquema de reacción. Estos aldehídos fueron empleados sin posterior purificación en las siguientes reacciones.

1-(1,1-Dimetil-1-formilmetil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (27)

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$

M_m : 273.14 g/mol.

R_f : 0.35 (hex./AcOEt 1:1).

P_f : 90-91 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex.}$)

IR, ν (KBr): 2840, 2715, 1755, 1717, 1660, 760, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.42 y 1.45 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 3.44 (s, 3H, OMe); 4.50 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H_4); 4.62 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.7$ Hz, H_3); 6.30 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H_5); 6.70 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.30-7.50 (m, 5H, H_{Ph}); 9.56 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 20.7 y 21.0 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 58.5 (OMe); 60.6 (C_4); 63.3 (C_1); 84.2 (C_3); 124.7 (C_6); 126.6 (2C, CH_{Ph}); 128.3 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 135.8 (C_{Ph}); 136.0 (C_5); 166.8 (C_2); 198.4 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 274.1429, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 274.1438.

1-(1,1-Dimetil-1-formilmetil)-4-(1-metiletenil)-3-metoxi-2-azetidinona (28)

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ M_m : 211.11 g/mol.

R_f : 0.19 (hex./AcOEt 7:3).

IR, ν : 3080, 2690, 1748, 1725, 1455, 1368, 1218, 1091, 1027, 843 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.32 y 1.48 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.85 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.34 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, H_4); 4.60 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 5.10 (s, 2H, H_6); 9.55 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 19.3 y 20.7 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 20.2 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 58.9 (OMe); 63.3 (C_4); 63.4 (C_1); 83.9 (C_3); 116.4 (C_6); 141.5 (C_5); 167.8 (C_2); 198.4 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 234.1109, calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 234.1101.

1-(1,1-Dimetil-1-formilmetil)-4-[(E)-1-metilestiril]-3-metoxi-2-azetidinona (29)

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ M_m : 287.14 g/mol.

R_f : 0.39 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 2720, 1759, 1720, 1358, 1222, 1040, 705 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.35 y 1.50 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.99 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.44 (s, 3H, OMe); 4.47 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, H_4); 4.66 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 6.58 (s, 1H, H_6); 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ph}); 9.58 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 15.3 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 20.2 y 20.7 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 58.8 (OMe); 63.4 (C_1); 65.6 (C_4); 84.3 (C_3); 127.0 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 128.9 (2C, CH_{Ph}); 130.6 (C_6); 134.1 (C_{Ph}); 136.8 (C_5); 167.6 (C_2); 198.3 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 310.1424, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 310.1414.

4-[1(E),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-formilmetil)-3-metoxi-2-azetidinona [30(E)]

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ M_m : 293.22 g/mol.

R_f : 0.59 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 2720, 2700, 1750, 1720, 1664, 1460, 1357, 1221, 1039, 988, 863 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.36 (s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.58 y 1.64 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.70 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.09 (s, 4H, H_7 / H_8); 3.39 (s, 3H, OMe); 4.49 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.1$ Hz, H_4); 4.56 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.7$ Hz, H_3); 5.00-5.10 (m, 1H, H_9); 5.29 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.1$ Hz, H_5); 9.53 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 14.9 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 16.2 y 24.2 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 18.9 y 19.3 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 24.4 (C_8); 38.3 (C_7); 54.0 (C_4); 56.6 (OMe); 61.4 (C_1); 82.3 (C_3); 118.3 (C_9); 122.1 (C_5); 130.5 (C_{10}); 141.5 (C_6); 165.5 (C_2); 197.3 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 294.2218, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 294.2048.

4-[1(Z),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-formilmetil)-3-metoxi-2-azetidinona [30(Z)]

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ M_m : 293.21 g/mol.

R_f : 0.55 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 2720, 1761, 1720, 1668, 1453, 1377, 1225, 1039, 998, 858 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.14 y 1.18 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.60 y 1.66 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.79 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.03-2.23 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.41 (s, 3H, OMe); 4.50 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.9$ Hz, H_4); 4.58 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.7$ Hz, H_3); 5.00-5.10 (m, 1H, H_9); 5.28 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.9$ Hz, H_5); 9.54 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 17.6 y 25.7 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 20.5 y 20.9 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 23.7 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 26.3 (C_8); 32.3 (C_7); 55.3 (C_4); 58.4 (OMe); 63.0 (C_1); 83.9 (C_3); 120.5 (C_9); 123.3 (C_5); 132.5 (2C, C_6 / C_{10}); 167.1 (C_2); 198.8 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 294.2052, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 294.2048.

4-[2-Carboetoxi-1-metil-(E)-etenil]-1-(1,1-dimetil-1-formilmetil)-3-metoxi-2-azetidinona [31(E)]

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ M_m : 283.14 g/mol.

R_f : 0.52 (hex./AcOEt 4:6).

IR, ν : 2720, 1749, 1720, 1656, 1470, 1360, 1227, 1157, 1041, 879 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.27 y 1.52 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 2.19 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.43 (s, 3H, OMe); 4.16 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.33 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.2$ Hz, H_4); 4.67 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, H_3); 5.93 (s, 1H, H_6); 9.50 (s, 1H, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 14.2 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 16.3 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 20.3 y 20.9 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 59.1 (OMe); 60.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 63.5 (C_1); 64.4 (C_4); 84.3 (C_3); 119.9 (C_6); 153.6 (C_5); 165.6 (C_2); 167.6 (COOEt); 197.9 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 306.1418, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 306.1425.

SÍNTESIS DE LOS ÉSTERES 32-35

P. de partida (mg, mmol)	R ¹	R ²	R ³	Tiempo	P. de reacción (mg, %) ^a
27 (710, 2.6)	H	H	Ph	20h	32 (640, 75) ^b
28 (310, 1.5)	Me	H	H	24h	33 (230, 59)
29 (2580, 9.0)	Me	H	Ph	24h	34 (2160, 68)
30(E) (2260, 7.7)	H	Me		21h	35(E) (1730, 65)
30(Z) (181, 0.6)	H	Me		23h	35(Z) (140, 64)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

^b Este compuesto se obtuvo también en las reacciones de los epóxidos **E3α/β** (3:1) con Cp_2TiCl : 88 mg (18%), por adición directa y 21 mg (8%), por inversa.

El tratamiento de los aldehídos **27-30** con el iluro estabilizado metoxycarbonilmetiliden-trifenilfosforano siguiendo el procedimiento general descrito en la página 116 condujo a los ésteres insaturados **32-35** en los tiempos de reacción y rendimientos que se indican en el esquema.

1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (**32**)

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

M_m : 329.15 g/mol.

R_f : 0.41 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 1759, 1715, 1663, 1454, 1363, 1211, 1041, 979 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.49 y 1.50 (s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 3.41 (s, 3H, OMe); 3.69 (s, 3H, COOMe); 4.40 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H_4); 4.52 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 5.84 (d, 1H, $J_{3,2} = 15.9$ Hz, H_3); 6.26 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, $J_{5,6} = 15.9$ Hz, H_5); 6.65 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ Hz, H_6); 6.98 (d, 1H, $J_{2,3} = 15.9$ Hz, H_2); 7.26-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 25.6 y 25.9 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 51.3 (COOMe); 56.9 (C_1); 58.5 (OMe); 60.5 (C_4); 84.0 (C_3); 119.2 (C_3); 125.3 (C_6); 126.6 (2C, CH_{Ph}); 128.2 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 135.6 (C_{Ph}); 136.0 (C_5); 150.5 (C_2); 166.0 (C_2); 166.5 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 352.1522, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 352.1519.

1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-(1-metiletenil)-3-metoxi-2-azetidinona (**33**)

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$

M_m : 267.13 g/mol.

R_f : 0.37 (hex./AcOEt 6:4).

IR, ν : 3080, 1742, 1720, 1659, 1454, 1360, 1201, 1037, 919, 731 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.40 y 1.50 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.82 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.42 (s, 3H, OMe); 3.72 (s, 3H, COOMe); 4.28 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, H_4); 4.45 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 5.07 (s, 2H, H_6); 5.82 (d, 1H, $J_{3,2} = 15.9$ Hz, H_3); 6.97 (d, 1H, $J_{2,3} = 15.9$ Hz, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 19.2 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 25.3 (2C, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 51.7 (COOMe); 56.8 (C_1); 58.8 (OMe); 63.1 (C_4); 83.6 (C_3); 116.5 (C_6); 119.1 (C_3); 141.6 (C_5); 150.1 (C_2); 166.6 (C_2); 166.9 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 290.1349, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 290.1363.

1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(E)-1-metilestiril]-3-metoxi-2-azetidinona (**34**)

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$

M_m : 343.17 g/mol.

R_f : 0.55 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 1748, 1720, 1660, 1456, 1362, 1201, 1030, 865 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.44 y 1.53 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.95 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.40 (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 3H, COOMe); 4.39 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, H_4); 4.52 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 5.84 (d, 1H, $J_{3,2} = 15.9$ Hz, H_3); 6.55 (s, 1H, H_6); 7.00 (d, 1H, $J_{2,3} = 15.9$ Hz, H_2); 7.25-7.35 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 15.2 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 25.2 (2C, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 51.5 (COOMe); 56.7 (C_1); 58.5 (OMe); 65.3 (C_4); 84.1 (C_3); 119.2 (C_3); 126.8 (C_6); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 128.8 (2C, CH_{Ph}); 130.6 (CH_{Ph}); 134.3 (C_{Ph}); 136.8 (C_5); 149.9 (C_2); 166.4 (C_2); 166.6 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 366.1667, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 366.1676.

4-[1(E),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxicarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [35(E)]

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ **M_m:** 349.22 g/mol.

R_f : 0.58 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 1760, 1730, 1661, 1449, 1348, 1202, 1035, 868, 726 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.39 (s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.52 y 1.61 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.63 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.04 (s ancho, 4H, H_7 / H_8); 3.31 (s, 3H, OMe); 3.66 (s, 3H, COOMe); 4.37 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.8 \text{ Hz}$, $J_{4,5} = 9.6 \text{ Hz}$, H_4); 4.44 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8 \text{ Hz}$, H_3); 4.93-5.02 (m, 1H, H_9); 5.24 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.6 \text{ Hz}$, H_5); 5.77 (d, 1H, $J_{3',2'} = 15.9 \text{ Hz}$, H_3); 6.88 (d, 1H, $J_{2',3'} = 15.9 \text{ Hz}$, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 16.2 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 17.4 ($\text{C}_{10}\text{-Me}$); 25.3 ($\text{C}_1\text{-Me}$); 25.5 (2C, $\text{C}_{10}\text{-Me} / \text{C}_1\text{-Me}$); 25.8 (C_8); 39.6 (C_7); 51.4 (COOMe); 55.3 (C_4); 56.1 (C_1); 58.1 (OMe); 83.3 (C_3); 118.8 (C_3); 120.2 (C_9); 123.5 (C_5); 131.6 (C_{10}); 141.9 (C_6); 150.6 (C_2); 166.0 (C_2); 166.4 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 372.2151, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 372.2145.

4-[1(Z),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxicarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [35(Z)]

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ **M_m:** 349.21 g/mol.

R_f : 0.63 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 1750, 1720, 1658, 1448, 1354, 1208, 1032, 862, 722 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.40 (s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.55 y 1.62 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.73 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 1.94-2.14 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 3H, COOMe); 4.35 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.7 \text{ Hz}$, H_3); 4.44 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.7 \text{ Hz}$, $J_{4,5} = 9.8 \text{ Hz}$, H_4); 4.97-5.05 (m, 1H, H_9); 5.23 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.8 \text{ Hz}$, H_5); 5.78 (d, 1H, $J_{3',2'} = 15.9 \text{ Hz}$, H_3); 6.90 (d, 1H, $J_{2',3'} = 15.9 \text{ Hz}$, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 17.5 ($\text{C}_{10}\text{-Me}$); 23.5 ($\text{C}_1\text{-Me}$); 25.5 (3C, $\text{C}_6\text{-Me} / \text{C}_{10}\text{-Me} / \text{C}_1\text{-Me}$); 26.1 (C_8); 32.2 (C_7); 51.4 (COOMe); 55.2 (C_4); 56.3 (C_1); 58.1 (OMe); 83.5 (C_3); 118.8 (C_3); 120.9 (C_9); 123.3 (C_5); 132.1 (C_{10}); 142.1 (C_6); 150.7 (C_2); 166.2 (C_2); 166.6 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 372.2133, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 372.2145.

SÍNTESIS DE (-)36a y (+)36b

El tratamiento de una mezcla 1:2 de las monolactamas **(-)4a/(+)4b** (1.28 g, 3.06 mmol) con HCl 0.1 M en MeOH de acuerdo al procedimiento descrito en las páginas 130-131 para las monolactamas **7-11** condujo a 455 mg de un bruto de reacción, que contenía la mezcla de las hidroximonolactamas **(-)36a/(+)36b** en proporción 1:2. La purificación por CC sobre gel de sílice del bruto de reacción, empleando mezclas de hex./AcOEt 6:4 como eluyente, permitió aislar 115 mg de **(-)36a** (12%) y 280 mg de **(+)36b** (30%).

(-)-1-(1 β -Carbometoxi-2-hidroxietil)-4 α -[(E)-estiril]-3 α -metoxi-2-azetidinona [(-)36a]

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ **M_m:** 305.14 g/mol.

R_f : 0.27 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$: - 13 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 3391, 1755, 1748, 1738, 1650, 1500, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 3.47 (s, 3H, OMe); 3.77 (s, 3H, COOMe); 3.85-3.92 (m, 1H, $\text{H}_{1'}$); 4.05 (dd, 1H, $J_{2'a,1'} = 1.7$ Hz, $J_{2'a,2'b} = 12.2$ Hz, $\text{H}_{2'a}$); 4.18 (dd, 1H, $J_{2'b,1'} = 4.3$ Hz, $J_{2'b,2'a} = 12.2$ Hz, $\text{H}_{2'b}$); 4.47 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H_4); 4.73 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 6.20 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, $J_{5,6} = 15.9$ Hz, H_5); 6.71 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ Hz, H_6); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 52.6 (COOMe); 58.7 (OMe); 59.1 ($\text{C}_{1'}$); 61.3 (C_2 , $\text{C}_{2'}$ / C_4); 84.4 (C_3); 121.7 (C_6); 126.7 (CH_{Ph}); 128.6 (C_2 , CH_{Ph}); 128.7 (C_2 , CH_{Ph}); 135.6 (C_{Ph}); 137.7 (C_5); 167.7 (C_2); 168.5 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 306.1355, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + 1$): 306.1336.

(+)-1-(1- β -Carbometoxi-2-hidroxi-etil)-4- β -[(E)-estiril]-3- β -metoxi-2-azetidinona [(+)-36b]

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

M_m : 305.13 g/mol.

R_f : 0.18 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$: + 12 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 3422, 1755, 1748, 1738, 1650, 1500, 760, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 3.46 (s, 3H, OMe); 3.71 (s, 3H, COOMe); 3.98 (t, 1H, $J_{1',2'a} = J_{1',2'b} = 5.0$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.20 (t, 2H, $J_{2'a,1'} = J_{2'b,1'} = J_{2'a,2'b} = 5.0$ Hz, H_2); 4.50 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H_4); 4.67 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, H_3); 6.40 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H_5); 6.70 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 52.5 (COOMe); 58.2 ($\text{C}_{1'}$); 58.6 (OMe); 61.5 (C_2); 62.2 (C_4); 84.9 (C_3); 123.6 (C_6); 126.7 (C_2 , CH_{Ph}); 128.4 (CH_{Ph}); 128.6 (C_2 , CH_{Ph}); 135.8 (C_{Ph}); 136.4 (C_5); 167.6 (C_2); 168.7 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 306.1325, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ ($\text{M}^+ + 1$): 306.1336.

SÍNTESIS DE ($\pm$)-37

Método a) Sobre una disolución de la mezcla 1:1 de los alcoholes **36a/36b** (200 mg, 0.66 mmol) en CCl_4 (0.60 mL), se añade PPh_3 (225 mg, 0.86 mmol) y la mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 1 h. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Con mezclas de hex./AcOEt 7:3, se aislaron 125 mg del alqueno (**($\pm$)-37** (66%).

Método b) Sobre una disolución de la mezcla 1:1 de los alcoholes **36a/36b** (140 mg, 0.46 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (1.00 mL), se añaden TEA (0.06 mL, 0.46 mmol), cloruro de tosilo (87 mg, 0.46 mmol) y cantidades catalíticas de DMAP. La mezcla resultante se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 h y seguidamente se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0°C , se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 veces). Los extractos orgánicos se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el disolvente se elimina en Rotavapor®. La purificación cromatográfica del bruto de reacción nos permitió aislar 110 mg de (**($\pm$)-37** (83%).

Método c) La oxidación de Swern de una mezcla 1:1 de **36a/36b** (260 mg, 0.85 mmol) siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 115-116 permitió aislar, tras la correspondiente purificación cromatográfica del bruto de reacción, 180 mg de (**($\pm$)-37** (74%).

($\pm$)-1-(1-Carbometoxietenil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona [($\pm$)-37]

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

M_m : 287.10 g/mol.

R_f : 0.58 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 3040, 1765, 1732, 760, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 3.49 (s, 3H, OMe); 3.76 (s, 3H, COOMe); 4.73 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 5.10 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, $J_{4,5} = 8.9$ Hz, H_4); 5.96 y 6.17 (2s, 2H, H_2); 6.25 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8.9$ Hz, $J_{5,6} = 15.9$ Hz, H_5); 6.72 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ Hz, H_6); 7.33-7.50 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 52.4 (COOMe); 59.9 (OMe); 62.8 (C_4); 83.2 (C_3); 115.7 (C_2); 122.6 (C_6); 125.7 (CH_{Ph}); 126.7 (CH_{Ph}); 128.5 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 131.2 (C_1); 135.9 (C_5); 136.8 (C_{Ph}); 165.8 (C_2); 166.6 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 310.1032, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 310.1050.

SÍNTESIS DE 38 y 39

Reacción a) La hidroximonolactama **22** (490 mg, 1.78 mmol), por tratamiento con CCl_4 (1.62 mL) y PPh_3 (607 mg, 2.32 mmol) durante 1 h siguiendo el protocolo descrito en el **Método a)** de la página anterior, condujo, tras la purificación cromatográfica del bruto de reacción, a 140 mg del cloroderivado **38** (27%).

Reacción b) Una disolución del alcohol **22** (400 mg, 1.45 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3.0 mL) se trata, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, con TEA (0.20 mL, 1.46 mmol) y cloruro de tosilato (277 mg, 1.46 mmol) durante 29 h, análogamente a lo descrito para **36**. Se obtuvieron así 500 mg del tosil derivado **39** (80%) cromatográficamente puro.

1-(1,1-Dimetil-2-cloroetil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (**38**)

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$

M_m : 293.13 g/mol.

R_f : 0.51 (hex./AcOEt 4:6).

IR, ν : 1755, 1200, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.39 y 1.45 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 3.43 (s, 3H, OMe); 3.59 (d, 1H, $J_{2'a,2'b} = 11.6$ Hz, $\text{H}_{2'a}$); 3.86 (d, 1H, $J_{2'b,2'a} = 11.6$ Hz, $\text{H}_{2'b}$); 4.49 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.7$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H_4); 4.55 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.7$ Hz, H_3); 6.33 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H_5); 6.71 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.30-7.50 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 23.9 y 24.7 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 51.2 (C_2); 57.4 (C_1); 58.5 (OMe); 61.0 (C_4); 83.8 (C_3); 125.6 (C_6); 126.7 (CH_{Ph}); 128.4 (CH_{Ph}); 128.5 (CH_{Ph}); 128.6 (CH_{Ph}); 128.7 (CH_{Ph}); 135.4 (C_5); 136.0 (C_{Ph}); 166.3 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 294.1315, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$ ($\text{M}^+ + 1$): 294.1261.

1-(1,1-Dimetil-2-tosiloxietil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (**39**)

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$

M_m : 429.17 g/mol.

R_f : 0.46 (hex./AcOEt 1:1).

P_f : 85-86 $^\circ\text{C}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex.}$).

IR, ν (KBr): 1751, 1371, 1174, 750, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.17 y 1.20 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 2.32 (s, 3H, $\text{C}_4\text{-Me}$); 3.26 (s, 3H, OMe); 3.85 (d, 1H, $J_{2'a,2'b} = 9.7$ Hz, $\text{H}_{2'a}$); 3.97 (d, 1H, $J_{2'b,2'a} = 9.7$ Hz, $\text{H}_{2'b}$); 4.30-4.40 (m, 2H, H_3 / H_4); 6.10 (dd, 1H, $J_{5,4} = 6.9$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H_5); 6.55 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.18-7.28 (m, 5H, H_{Ph}); 7.25 (d, 2H, $J_{3'',2''} = 8.5$ Hz, $\text{H}_{3''}$); 7.65 (d, 2H, $J_{2'',3''} = 8.5$ Hz, $\text{H}_{2''}$) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 22.8 y 23.0 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 40.7 ($\text{C}_4\text{-Me}$); 55.8 (C_1); 58.1 (OMe); 60.6 (C_4); 73.3 (C_2); 83.7 (C_3); 125.1 (C_6); 126.4 (2C, CH_{Ph}); 127.6 (2C, CH_{Ph}); 128.0 (CH_{Ph}); 128.4 (2C, $\text{C}_{3''}$); 129.7 (2C, $\text{C}_{2''}$); 132.4 (C_4''); 135.3 (C_5); 135.8 (C_{Ph}); 144.8 (C_1''); 165.9 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 430.1693, calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_5\text{S}$ ($\text{M}^+ + 1$): 430.1688.

SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO 41

Sobre una disolución a -15°C del cloruro de metoximetilentrifenilfosfonio (10.3 g, 30.0 mmol) en THF anhidro (60.0 mL), se gotea lentamente y bajo atmósfera de argón una disolución 1.6 M de BuLi en hexano (18.8 mL, 30.0 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación durante 10 minutos. Seguidamente, se añade una disolución del aldehído **27** (2.7 g, 10.0 mmol) en THF anhidro (6.0 mL) y la mezcla se deja evolucionar a temperatura ambiente durante 1-2 h. A continuación, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0°C y se mantiene en agitación durante 10 minutos. Se decantan las fases, la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 veces) y los combinados orgánicos se lavan sucesivamente con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO_3 y NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida.

El residuo seco obtenido (6.0 g) se disuelve en THF (50.0 mL) y sobre esta disolución se añade HClO_4 al 30% (30.5 mL). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 5 min y a continuación, se vierte sobre agua a 0°C y se extrae con AcOEt (3 veces). Los combinados orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y el disolvente se evapora a presión reducida.

La purificación cromatográfica sobre gel de sílice del bruto de reacción, utilizando mezclas de hex./AcOEt 85:15 como eluyente, permitió aislar 217 mg del compuesto **40** (7%) y con hex./AcOEt 8:2, se eluyeron 1.3 g del aldehído **41** (45%).

1-(1,1-Dimetil-2-hexenil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidina (40) $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ M_m : 313.21 g/mol. R_f : 0.58 (hex./AcOEt 1:1).IR, ν : 1755, 1500, 1220, 760, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 0.93 (t, 3H, $J_{6',5'a} = J_{6',5'b} = 7.4$ Hz, $\text{H}_{6'}$); 1.40-1.50 (m, 2H, H_5); 1.44 y 1.57 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 2.05-2.20 (m, 2H, H_4); 3.42 (s, 3H, OMe); 4.34 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H_4); 4.46 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 5.35-5.45 (m, 2H, H_2 / H_3); 6.30 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6} = 15.9$ Hz, H_5); 6.65 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ Hz, H_6); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 13.8 (C_6); 22.8 (C_5); 28.1 y 28.5 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 30.2 (C_4); 56.8 (C_1); 58.4 (OMe); 60.3 (C_4); 83.6 (C_3); 125.9 (C_6); 126.6 (2C, CH_{Ph}); 128.1 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 132.6 y 133.2 (C_2 / C_3); 135.1 (C_5); 136.3 (C_{Ph}); 165.6 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 314.2125, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_2$ ($M^+ + 1$): 314.2115.

1-(1,1-Dimetil-2-formiletil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidina (41) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ M_m : 287.16 g/mol. R_f : 0.18 (hex./AcOEt 1:1).IR, ν : 2720, 1748, 1715, 760, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.42 y 1.43 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 2.74 (dd, 1H, $J_{2'a,2'b} = 16.0$ Hz, $J_{2'a,3'} = 2.0$ Hz, $\text{H}_{2'a}$); 3.07 (dd, 1H, $J_{2'b,2'a} = 16.0$ Hz, $J_{2'b,3'} = 2.0$ Hz, $\text{H}_{2'b}$); 3.42 (s, 3H, OMe); 4.49-4.50 (m, 2H, H_3 / H_4); 6.30 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H_5); 6.72 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.25-7.45 (m, 5H, H_{Ph}); 9.80 (t, 1H, $J_{3',2'a} = J_{3',2'b} = 2.0$ Hz, H_3) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.7 y 27.7 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 52.8 (C_2); 54.6 (C_1); 58.6 (OMe); 60.7 (C_4); 83.7 (C_3); 125.5 (C_6); 126.6 (2C, CH_{Ph}); 128.3 (CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 135.6 (C_5); 136.0 (C_{Ph}); 166.2 (C_2); 200.2 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 288.1579, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ ($M^+ + 1$): 288.1594.

SÍNTESIS DE NITRILOS 42-47

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.^b Estos compuestos se obtuvieron también en las reacciones con Cp₂TiCl por adición inversa de los epóxidos **E10α/β** (4:5) (**42**, 13%) y **E13α/β** (3:2) (**47**, 12%).

La transformación de los aldehídos **27-31** y **41** según el protocolo descrito en la página 116 condujo a las nitrilomonolactamas **42-47** con los rendimientos que se detallan en el esquema de reacción.

1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidinona (42)**C₁₆H₁₈N₂O₂****M_m**: 270.14 g/mol.**R_f**: 0.52 (hex./AcOEt 1:1).**P_f**: 124-127 °C (pentano/éter)**IR**, ν (KBr): 2238, 1771, 1650, 1500 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.74 y 1.81 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.45 (s, 3H, OMe); 4.52 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.8 Hz, J_{4,5} = 9.4 Hz, H₄); 4.59 (d, 1H, J_{3,4} = 4.8 Hz, H₃); 6.32 (dd, 1H, J_{5,4} = 9.4 Hz, J_{5,6} = 16.0 Hz, H₅); 6.81 (d, 1H, J_{6,5} = 16.0 Hz, H₆); 7.30-7.50 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 26.0 y 26.9 (C₁-Me₂); 50.2 (C₁); 58.7 (OMe); 61.3 (C₄); 84.5 (C₃); 119.6 (CN); 123.2 (C₆); 126.8 (CH_{Ph}); 128.3 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 128.7 (CH_{Ph}); 135.7 (C_{Ph}); 137.1 (C₅); 165.6 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 271.1439, calculado para C₁₆H₁₉N₂O₂ (M⁺ + 1): 271.1441.**1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-(1-metiletenil)-3-metoxi-2-azetidinona (43)****C₁₁H₁₆N₂O₂****M_m**: 208.11 g/mol.**R_f**: 0.48 (hex./AcOEt 6:4).**IR**, ν: 3080, 2235, 1771, 1458, 1347, 1214, 1028, 842 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.69 y 1.74 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.86 (s, 3H, C₅-Me); 3.43 (s, 3H, OMe); 4.37 (d, 1H, J_{4,3} = 5.1 Hz, H₄); 4.53 (d, 1H, J_{3,4} = 5.1 Hz, H₃); 5.16 (s, 1H, H₆) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 19.0 (C₅-Me); 25.7 y 26.1 (C₁-Me₂); 50.0 (C₁); 58.9 (OMe); 63.7 (C₄); 84.2 (C₃); 117.5 (C₆); 119.4 (CN); 140.3 (C₅); 166.3 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 231.1101, calculado para C₁₁H₁₆N₂O₂Na (M⁺ + 23): 231.1104.**1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(E)-1-metilestiril]-3-metoxi-2-azetidinona (44)****C₁₇H₂₀N₂O₂****M_m**: 284.14 g/mol.**R_f**: 0.53 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν: 2260, 1760, 1343, 1219, 1039, 740, 709 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.74 y 1.82 (2s, 6H, C₁-Me₂); 2.02 (s, 3H, C₅-Me); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.51 (d, 1H, J_{4,3} = 5.2 Hz, H₄); 4.63 (d, 1H, J_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 6.66 (s, 1H, H₆); 7.26-7.34 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 19.3 (C₅-Me); 26.0 y 26.3 (C₁-Me₂); 50.3 (C₁); 59.0 (OMe); 66.3 (C₄); 84.9 (C₃); 119.8 (CN); 127.0 (CH_{Ph}); 127.3 (CH_{Ph}); 128.3 (2C, CH_{Ph}); 129.0 (CH_{Ph}); 131.8 (C₆); 136.7 (C_{Ph}); 139.7 (C₅); 166.5 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 307.1425, calculado para C₁₇H₂₀N₂O₂Na (M⁺ + 23): 307.1417.**4-[1(E),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidinona [45(E)]****C₁₇H₂₆N₂O₂****M_m**: 290.19 g/mol.**R_f**: 0.64 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν: 2237, 1771, 1452, 1352, 1215, 1034, 858 cm⁻¹.

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.51 y 1.57 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.61 y 1.66 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.70 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.06 (s, 4H, H_7 / H_8); 3.30 (s, 3H, OMe); 4.42 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H_3); 4.54 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H_4); 4.95-5.02 (m, 1H, H_9); 5.26 (d, 1H, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 16.2 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 17.3 ($\text{C}_{10}\text{-Me}$); 25.3 (C_8); 25.6 ($\text{C}_{10}\text{-Me}$); 26.1 (2C, $\text{C}_{10}\text{-Me} / \text{C}_{10}\text{-Me}$); 39.5 (C_7); 49.2 (C_1); 56.0 (C_4); 58.1 (OMe); 83.7 (C_3); 118.3 (C_9); 119.5 (CN); 123.3 (C_5); 131.5 (C_{10}); 143.7 (C_6); 165.5 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 313.1872, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 313.1886.

4-[1(Z),5-Dienil-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidina [45(Z)]

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ **M_m:** 290.19 g/mol.

R_f : 0.68 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 2242, 1760, 1451, 1350, 1213, 1034, 862, 737 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.59 y 1.66 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.69 y 1.75 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.82 (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.06-2.28 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.40 (s, 3H, OMe); 4.45 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, H_3); 4.61 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.0$ Hz, $J_{4,5} = 10.0$ Hz, H_4); 5.04-5.12 (m, 1H, H_9); 5.33 (d, 1H, $J_{5,4} = 10.0$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 17.6 y 26.7 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 23.7 y 25.6 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 26.1 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 26.3 (C_8); 32.3 (C_7); 49.8 (C_1); 56.1 (C_4); 58.5 (OMe); 84.1 (C_3); 119.2 (C_9); 119.7 (CN); 123.2 (C_5); 132.4 (C_{10}); 144.2 (C_6); 165.9 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 313.1889, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 313.1886.

4-[2-Carboetoxi-1-metil-(E)-etenil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidina [46(E)]

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ **M_m:** 280.13 g/mol.

R_f : 0.65 (hex./AcOEt 4:6).

IR, ν : 2258, 1761, 1718, 1457, 1348, 1220, 1035, 884 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.27 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 1.65 y 1.78 (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 2.20 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.41 (s, 3H, OMe); 4.16 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 4.38 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, H_4); 4.59 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.3$ Hz, H_3); 5.96 (s, 1H, H_6) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 14.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 16.1 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 25.8 y 26.1 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 50.2 (C_1); 59.2 (OMe); 60.0 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Me}$); 64.7 (C_4); 84.7 (C_3); 119.1 (CN); 120.7 (C_6); 152.1 (C_5); 165.3 (C_2); 166.1 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 303.1297, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 303.1315.

1-(1,1-Dimetil-2-cianoetil)-4-[(E)-estiril]-3-metoxi-2-azetidina (47)

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ **M_m:** 284.16 g/mol.

R_f : 0.33 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 2253, 1755, 1655, 1500, 1215, 755, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.47 (s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 2.74 (d, 1H, $J_{2'a,2'b} = 16.6$ Hz, $\text{H}_{2'a}$); 3.05 (d, 1H, $J_{2'b,2'a} = 16.6$ Hz, $\text{H}_{2'b}$); 3.42 (s, 3H, OMe); 4.55 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.4$ Hz, $J_{4,5} = 8.6$ Hz, H_4); 4.57 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.4$ Hz, H_3); 6.35 (dd, 1H, $J_{5,6} = 8.6$ Hz, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_5); 6.75 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 25.4 y 26.7 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 29.5 (C_2); 54.8 (C_1); 58.7 (OMe); 61.2 (C_4); 84.1 (C_3); 117.0 (CN); 125.0 (C_6); 126.8 (2C, CH_{Ph}); 128.6 (CH_{Ph}); 128.8 (2C, CH_{Ph}); 136.0 (C_5); 136.1 (C_{Ph}); 166.6 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 285.1577, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}^+ + 1$): 285.1598.

SÍNTESIS DE (-)E2b α y (-)E2b β

Según el procedimiento general descrito en la página 116, el éster (-)19b (1.02 g, 1.98 mmol) se hace reaccionar durante 4 h con *m*-CPBA (1.17 g, 2.37 mmol) en presencia de NaHCO_3 (199 mg, 2.37 mmol). La

posterior purificación cromatográfica del bruto de reacción permitió aislar, utilizando mezclas de hex./AcOEt 8:2, 377 mg de (-)**E2b α** (36%) y, con mezclas de hex./AcOEt 7:3, se recuperaron 371 mg de (-)**E2b β** (35%).

(-)-1-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-1'-metoxycarbonilmetiliden)-D-2'-glucosil]-4 β -[(1 α ,2 α)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)E2b α**]**

C₂₈H₃₇NO₉

M_m: 531.26 g/mol.

R_f: 0.40 (hex./AcOEt 6:4).

[α]_D: -41 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν : 1761, 1738, 1215, 1080, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.06 (s, 3H, C₅-Me); 1.25, 1.31, 1.33 y 1.46 (4s, 12H, C₇-Me₂); 3.61 (s, 3H, OMe); 3.62 (d, 1H, J_{4,3} = 5.0 Hz, H₄); 3.67 (dd, 1H, J_{4',3'} = 5.0 Hz, J_{4',5'} = 8.5 Hz, H_{4'}); 3.70 (s, 3H, COOMe); 3.89 (dd, 1H, J_{6'a,5'} = 4.2 Hz, J_{6'a,6'b} = 8.6 Hz, H_{6'a}); 3.95-4.05 (m, 1H, H₅); 4.14 (dd, 1H, J_{6'b,5'} = 6.4 Hz, J_{6'b,6'a} = 8.6 Hz, H_{6'b}); 4.15 (s, 1H, H₆); 4.17 (t, 1H, J_{2',1'}=J_{2',3'} = 8.5 Hz, H_{2'}); 4.47 (dd, 1H, J_{3',2'} = 8.5 Hz, J_{3',4'} = 5.0 Hz, H_{3'}); 4.60 (d, 1H, J_{3,4} = 5.0 Hz, H₃); 6.10 (d, 1H, J_{1'',1'} = 16.1 Hz, H_{1''}); 7.13 (dd, 1H, J_{1',1''} = 16.1 Hz, J_{1',2'} = 8.5 Hz, H_{1'}); 7.25-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 14.9 (C₅-Me); 25.1 (2C), 26.2 y 27.9 (C₇-Me₂); 51.7 (COOMe); 59.3 (2C, C_{2'} / C₄); 59.7 (OMe); 62.2 (C₆); 67.5 (C₆); 76.7 (C₃); 79.9 (C₅); 80.4 (2C, C_{4'} / C₅); 83.2 (C₃); 109.9 y 110.6 (C₇); 125.5 (C_{1''}); 126.3 (3C, CH_{Ph}); 127.4 (CH_{Ph}); 128.0 (CH_{Ph}); 128.7 (C_{Ph}); 140.3 (C_{1'}); 165.8 (C₂); 167.2 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 532.2559, calculado para C₂₈H₃₈NO₉ (M⁺ + 1): 532.2541.

(-)-1-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-1'-metoxycarbonilmetiliden)-D-2'-glucosil]-4 β -[(1 β ,2 β)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)E2b β**]**

C₂₈H₃₇NO₉

M_m: 531.25 g/mol.

R_f: 0.32 (hex./AcOEt 6:4).

[α]_D: -43 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν : 1761, 1738, 1220, 1080, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.16 (s, 3H, C₅-Me); 1.34, 1.36, 1.38 y 1.46 (4s, 12H, C₇-Me₂); 3.56 (s, 3H, OMe); 3.59 (d, 1H, J_{4,3} = 5.2 Hz, H₄); 3.73 (s, 3H, COOMe); 3.70-3.80 (m, 1H, H_{4'}); 3.86 (s, 1H, H₆); 3.90 (dd, 1H, J_{6'a,5'} = 3.5 Hz, J_{6'a,6'b} = 8.5 Hz, H_{6'a}); 4.00-4.10 (m, 1H, H₅); 4.15 (dd, 1H, J_{6'b,5'} = 4.4 Hz, J_{6'b,6'a} = 8.5 Hz, H_{6'b}); 4.20 (dd, 1H, J_{2',1'} = 8.5 Hz, J_{2',3'} = 5.2 Hz, H_{2'}); 4.50 (dd, 1H, J_{3',2'} = 5.2 Hz, J_{3',4'} = 8.5 Hz, H_{3'}); 4.60 (d, 1H, J_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 6.15 (d, 1H, J_{1'',1'} = 15.7 Hz, H_{1''}); 7.15 (dd, 1H, J_{1',1''} = 15.7 Hz, J_{1',2'} = 8.5 Hz, H_{1'}); 7.25-7.35 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 13.2 (C₅-Me); 25.2, 26.2 (2C) y 27.8 (C₇-Me₂); 51.7 (COOMe); 59.2 (OMe); 59.5 y 60.9 (C_{2'} / C₄); 61.9 (C₅); 66.6 (C₆); 67.5 (C₆); 76.6 (C₃); 79.9 (2C, C_{4'} / C₅); 83.3 (C₃); 110.0 y 110.7 (C₇); 125.5 (C_{1''}); 126.4 (3C, CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 134.8 (C_{Ph}); 140.1 (C_{1'}); 165.8 (C₂); 166.9 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 532.2534, calculado para C₂₈H₃₈NO₉ (M⁺ + 1): 532.2541.

SÍNTESIS DE LOS EPÓXIDOS E3-E5

P. de partida (mg, mmol)	R ¹	R ²	Tiempo	P. de reacción (mg, %) ^a
32 (300, 0.9)	H	Ph	5 días	E3α / E3β (3:1) ^b (280, 89)
33 (200, 0.8)	Me	H	31h	E4α / E4β (2:3) ^b (148, 70)
34 (2160, 6.1)	Me	Ph	2 días	E5α / E5β (1:1) ^b (1980, 90)

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.

^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Seguendo el procedimiento general descrito en la página 116, la epoxidación de los compuestos **32-34** con exceso de *m*-CPBA y en presencia de NaHCO₃ permitió obtener mezclas diastereoméricas de las

epoximonolactamas **E3-E5**, con los rendimientos y proporciones indicados en el esquema de reacción. Dichas mezclas resultaron imposibles de resolver cromatográficamente, salvo una mínima cantidad del epóxido **E4β**, por lo que se emplearon tal cual en los estudios posteriores de ciclación radicalaria.

1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(1α,2α)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E3α) y 1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(1β,2β)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E3β)

C₁₉H₂₃NO₅ **M_m**: 345.15 g/mol.
R_f: 0.41 (**E3α**), 0.40 (**E3β**) (hex./AcOEt 1:1).
IR, ν (para la mezcla 3:1 de **E3α/β**): 1754, 1740, 1453, 1369, 1307, 1218, 1028 cm⁻¹.
RMN ¹H, δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E3β**): 1.49 (1.59) y 1.53 (1.61) (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.17 (dd, 2H, J_{5,4} = 8.3 Hz, J_{5,6} = 1.9 Hz, H₅); 3.49 (3.47, J_{4,3} = 5.1) (dd, 1H, J_{4,3} = 4.6 Hz, J_{4,5} = 8.3 Hz, H₄); 3.62 (3.45) (s, 3H, OMe); 3.64 (3.75) (s, 3H, COOMe); 3.67 (3.66) (d, 1H, J_{6,5} = 1.9 Hz, H₆); 4.56 (4.52, J = 5.1) (d, 1H, J_{3,4} = 4.6 Hz, H₃); 5.81 (5.95, J = 15.6) (d, 1H, J_{3',2'} = 15.8 Hz, H₃); 6.90 (7.06, J = 15.6) (d, 1H, J_{2',3'} = 15.8 Hz, H₂); 7.22-7.37 (m, 10H, H_{Ph}) ppm.
RMN ¹³C, δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E3β**): 25.5 (25.7) y 26.0 (25.8) (C₁-Me₂); 51.7 (COOMe); 56.4 (57.3) (C₁); 58.6 (57.3) (C₆); 59.3 (4C, C₄ / C₅); 59.5 (OMe); 83.5 (82.6) (C₃); 119.7 (119.4) (C₃); 125.7 (4C, CH_{Ph}); 128.5 (6C, CH_{Ph}); 135.4 (135.1) (C_{Ph}); 149.8 (150.2) (C₂); 166.1 (C₂); 166.2 (COOMe) ppm.
EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 3:1 de **E3α/β**): 368.1475, calculado para C₁₉H₂₃NO₅Na (M⁺ + 23): 368.1468.

1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(1α,2α)-epoxi-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E4α)

C₁₄H₂₁NO₅ **M_m**: 283.13 g/mol.
R_f: 0.50 (hex./AcOEt 1:1).
RMN ¹H, δ (400 MHz) (para la mezcla 2:3 de **E4α/β**): 1.42 y 1.51 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.49 (s, 3H, C₅-Me); 2.66 (s, 2H, H₆); 3.54 (d, 1H, J_{4,3} = 5.0 Hz, H₄); 3.56 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, COOMe); 4.46 (d, 1H, J_{3,4} = 5.0 Hz, H₃); 5.86 (d, 1H, J_{3',2'} = 15.9 Hz, H₃); 6.98 (d, 1H, J_{2',3'} = 15.9 Hz, H₂) ppm.
RMN ¹³C, δ (100 MHz) (para la mezcla 2:3 de **E4α/β**): 18.1 (2C, C₁-Me₂); 18.2 (C₅-Me); 51.7 (2C, C₆ / COOMe); 55.5 (C₁); 56.2 (C₅); 59.4 (OMe); 61.2 (C₄); 82.9 (C₃); 119.3 (C₃); 150.1 (C₂); 166.6 (C₂); 167.2 (COOMe) ppm.

1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(1β,2β)-epoxi-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E4β)

C₁₄H₂₁NO₅ **M_m**: 283.13 g/mol.
R_f: 0.46 (hex./AcOEt 1:1).
IR, ν: 1748, 1659, 1448, 1025, 866, 737 cm⁻¹.
RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.42 y 1.59 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.49 (s, 3H, C₅-Me); 2.64 (d, 1H, J_{6a,6b} = 4.3 Hz, H_{6a}); 2.80 (d, 1H, J_{6b,6a} = 4.3 Hz, H_{6b}); 3.33 (d, 1H, J_{4,3} = 5.5 Hz, H₄); 3.51 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, COOMe); 4.41 (d, 1H, J_{3,4} = 5.5 Hz, H₃); 5.86 (d, 1H, J_{3',2'} = 15.9 Hz, H₃); 7.03 (d, 1H, J_{2',3'} = 15.9 Hz, H₂) ppm.
RMN ¹³C, δ (100 MHz): 25.2 (C₅-Me); 25.6 (2C, C₁-Me₂); 51.7 (COOMe); 53.0 (C₆); 55.1 (C₁); 56.1 (C₅); 59.2 (OMe); 64.3 (C₄); 82.2 (C₃); 119.2 (C₃); 150.1 (C₂); 166.7 (C₂); 167.0 (COOMe) ppm.
EM alta resolución, Q-TOF: 306.1297, calculado para C₁₄H₂₁NO₅Na (M⁺ + 23): 306.1312.

1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(1α,2α)-epoxi-2-fenil-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E5α) y 1-(1,1-Dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-4-[(1β,2β)-epoxi-2-fenil-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E5β)

C₂₀H₂₅NO₅ **M_m**: 359.16 g/mol.
R_f: 0.50 (**E5α**), 0.49 (**E5β**) (hex./AcOEt 1:1).
IR, ν (para la mezcla 1:1 de **E5α/β**): 1754, 1742, 1453, 1369, 1307, 1218, 1028 cm⁻¹.
RMN ¹H, δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E5β**): 1.13 (1.12) (s, 3H, C₅-Me); 1.50 (1.53) y 1.57 (1.63) (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.61 (3.58) (s, 3H, OMe); 3.70 (3.54, J = 5.5) (d, 1H, J_{4,3} = 4.9 Hz, H₄); 3.71 (3.74) (s, 3H, COOMe); 3.94 (3.87) (s, 1H, H₆); 4.52 (4.49, J = 5.5) (d, 1H, J_{3,4} = 4.9 Hz, H₃); 5.89 (d, 2H, J_{3',2'} = 15.9 Hz, H₃); 7.03 (7.06) (d, 1H, J_{2',3'} = 15.9 Hz, H₂); 7.33-7.35 (7.26-7.29) (m, 5H, H_{Ph}) ppm.
RMN ¹³C, δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E5β**): 13.8 (13.7) (C₅-Me); 25.5 (25.7) (2C, C₁-Me₂); 51.7 (COOMe); 56.3 (56.1) (C₁); 59.4 (65.2 / 59.5) (2C, C₄ / OMe); 61.7 (61.6) (2C, C₅ / C₆); 82.9 (82.1) (C₃); 119.4 (119.3) (C₃); 126.4 (4C, CH_{Ph}); 127.7 (CH_{Ph}); 128.2 (128.1) (2C, CH_{Ph}); 134.9 (C_{Ph}); 150.1 (C₂); 166.6 (C₂); 167.3 (167.2) (COOMe) ppm.
EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:1 de **E5α/β**): 382.1622, calculado para C₂₀H₂₅NO₅Na (M⁺ + 23): 382.1625.

SNTESIS DE ($\pm$)E6

Seguendo el procedimiento general descrito en la página 116, el tratamiento durante 30 h de una mezcla 1:1 de **36a/36b** (1.10 g, 3.50 mmol) con *m*-CPBA (1.70 g, 6.90 mmol) en presencia de NaHCO₃ (584 mg, 6.90 mmol) condujo cuantitativamente a una mezcla de epóxidos **A**. La mezcla **A** (1.12 g, 3.50 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (7.00 mL) y sobre esta disolución, se añadieron sucesivamente una pequeña cantidad de DMAP, TEA (0.5 mL, 3.5 mmol) y TsCl (670 mg, 3.50 mmol). Transcurridas 18 h, la mezcla de reacción se trabajó como en la preparación de ($\pm$)**37** (pág. 136), obteniéndose un bruto de reacción (1.00 g, 95%) que estaba constituido por los epóxidos ($\pm$)**E6α**/**(±)E6β** en proporción 1:3. Por sucesivas cromatografías en columna sobre gel de sílice del bruto de reacción y/o fracciones enriquecidas en alguno de estos epóxidos, se consiguieron aislar 10 mg del isómero ($\pm$)**E6α** y 510 mg de ($\pm$)**E6β**.

(±)1-(1-Carbometoxietenil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-feniletil]-3-metoxi-2-azetidinona [(±)E6α]**C**₁₆**H**₁₇**NO**₅**M**_m: 303.10 g/mol.**R**_f: 0.50 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν : 3080, 1745, 1740, 1644, 1451, 1253, 1027, 852 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (200 MHz): 3.16 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 6.4 Hz, *J*_{5,6} = 2.2 Hz, H₅); 3.58 (d, 1H, *J*_{6,5} = 2.2 Hz, H₆); 3.61 (s, 3H, OMe); 3.83 (s, 3H, COOMe); 4.52 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.9 Hz, *J*_{4,5} = 6.4 Hz, H₄); 4.74 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.9 Hz, H₃); 5.93 y 6.21 (2s, 2H, H₂); 7.26-7.37 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (50 MHz): 50.3 (COOMe); 54.6 (C₆); 58.6 (OMe); 65.1 (C₅); 69.6 (C₄); 82.8 (C₃); 112.6 (C₂); 127.0 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 128.9 (2C, CH_{Ph}); 134.5 (C_{Ph}); 136.8 (C_{1'}); 162.7 (C₂); 167.9 (COOMe) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 326.0983, calculado para C₁₆H₁₇NO₅Na (M⁺ + 23): 326.0995.**(±)1-(1-Carbometoxietenil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-feniletil]-3-metoxi-2-azetidinona [(±)E6β]****C**₁₆**H**₁₇**NO**₅**M**_m: 303.10 g/mol.**R**_f: 0.53 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν : 3080, 1784, 1743, 1300, 1222, 1158, 1021, 757 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (400 MHz): 3.26 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 7.2 Hz, *J*_{5,6} = 2.4 Hz, H₅); 3.53 (s, 3H, OMe); 3.76 (d, 1H, *J*_{6,5} = 2.4 Hz, H₆); 3.84 (s, 3H, COOMe); 4.31 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 5.2 Hz, *J*_{4,5} = 7.2 Hz, H₄); 4.73 (d, 1H, *J*_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 6.01 y 6.16 (2s, 2H, H₂); 7.25-7.36 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (100 MHz): 52.6 (COOMe); 56.4 (C₆); 59.3 (OMe); 60.0 (C₅); 61.4 (C₄); 84.0 (C₃); 115.7 (C₂); 125.5 (2C, CH_{Ph}); 128.5 (3C, CH_{Ph}); 131.6 (C_{Ph}); 135.9 (C_{1'}); 162.7 (C₂); 165.5 (COOMe) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 326.0980, calculado para C₁₆H₁₇NO₅Na (M⁺ + 23): 326.0995.

SÍNTESIS DE E7-E9

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Siguiendo el procedimiento general descrito en la página 116, la epoxidación de los compuestos **12-14** con exceso de *m*-CPBA y en presencia de NaHCO₃ condujo a mezclas diastereoméricas de las epoximonomolactamas **E7-E9** con los rendimientos y proporciones indicados en el esquema de reacción.

Por sucesivas cromatografías sobre gel de sílice de las correspondientes mezclas diastereoméricas, se aislaron puros 120 mg de **E7α**, 80 mg de **E8α**, 87 mg de **E8β**, 340 mg de **E9α** y 749 mg de **E9β**.

4-[(1α,2α)-Epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (E7α)**C**₁₅**H**₁₅**NO**₃**M**_m: 257.09 g/mol.**R**_f: 0.52 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν: 3285, 1765, 1675, 1357, 1225, 1039, 764, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 2.32 (t, 1H, *J*_{3,1'} = 1.7 Hz, H₃); 3.26 (d ancho, 1H, *J*_{5,4} = 7.7 Hz, H₅); 3.45 (s, 3H, OMe); 3.59 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.9 Hz, *J*_{4,5} = 7.7 Hz, H₄); 3.76 (s ancho, 1H, H₆); 4.01 (dd, 1H, *J*_{1a,1b} = 17.7 Hz, *J*_{1a,3'} = 1.7 Hz, H_{1a}); 4.31 (dd, 1H, *J*_{1b,1a} = 17.7 Hz, *J*_{1b,3'} = 1.7 Hz, H_{1b}); 4.62 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.9 Hz, H₃); 7.24-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 30.4 (C_{1'}); 56.0 (C₄); 59.0 (OMe); 59.8 (C₆); 60.0 (C₅); 72.8 (C₃); 76.2 (C₂); 84.2 (C₃); 125.6 (2C, CH_{Ph}); 128.5 (3C, CH_{Ph}); 135.8 (C_{Ph}); 165.9 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 280.0934, calculado para C₁₅H₁₅NO₃Na (M⁺ + 23): 280.0944.

4-[(1β,2β)-Epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (E7β)**C**₁₅**H**₁₅**NO**₃**M**_m: 257.09 g/mol.**R**_f: 0.46 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν (para una mezcla 3:2 de **E7α/β**): 3279, 1769, 1672, 1346, 1222, 1046, 762, 703 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz) (para la mezcla 3:2 de **E7α/β**): 2.16 (t, 1H, *J*_{3,1'} = 2.3 Hz, H₃); 3.49 (d ancho, 1H, *J*_{5,4} = 7.2 Hz, H₅); 3.57 (s, 3H, OMe); 3.65 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.4 Hz, *J*_{4,5} = 7.2 Hz, H₄); 3.84 (s ancho, 1H, H₆); 3.90 (dd, 1H, *J*_{1a,1b} = 17.9 Hz, *J*_{1a,3'} = 2.3 Hz, H_{1a}); 4.15 (dd, 1H, *J*_{1b,1a} = 17.9 Hz, *J*_{1b,3'} = 2.3 Hz, H_{1b}); 4.63 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.4 Hz, H₃); 7.24-7.44 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz) (para la mezcla 3:2 de **E7α/β**): 30.3 (C_{1'}); 56.8 (C₄); 58.3 (C₆); 59.0 (C₅); 59.1 (OMe); 73.2 (C₃); 76.4 (C₂); 84.5 (C₃); 125.8 (2C, CH_{Ph}); 128.4 (3C, CH_{Ph}); 135.8 (C_{Ph}); 165.9 (C₂) ppm.

4-[(1α,2α)-Epoxi-1-metiletíl]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (E8α)**C**₁₀**H**₁₃**NO**₃**M**_m: 195.08 g/mol.**R**_f: 0.38 (hex./AcOEt 6:4).**IR**, ν: 3277, 1762, 1370, 1224, 1119, 1048, 920, 738 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.36 (s, 3H, C₅-Me); 2.25 (t, 1H, *J*_{3,1'} = 2.2 Hz, H₃); 2.64 (d, 1H, *J*_{6a,6b} = 4.3 Hz, H_{6a}); 2.82 (d, 1H, *J*_{6b,6a} = 4.3 Hz, H_{6b}); 3.52 (s, 3H, OMe); 3.71 (dd, 1H, *J*_{1a,1b} = 17.4 Hz, *J*_{1a,3'} = 2.2 Hz, H_{1a}); 4.20 (dd, 1H, *J*_{1b,1a} = 17.4 Hz, *J*_{1b,3'} = 2.2 Hz, H_{1b}); 3.88 (d, 1H, *J*_{4,3} = 5.0 Hz, H₄); 4.53 (d, 1H, *J*_{3,4} = 5.0 Hz, H₃) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 18.6 (C₅-Me); 30.6 (C_{1'}); 50.8 (C₆); 56.3 (C₅); 59.1 (2C, C₄ / OMe); 72.7 (C₃); 76.2 (C₂); 83.9 (C₃); 166.9 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 218.0785, calculado para C₁₀H₁₃NO₃Na (M⁺ + 23): 218.0788.

4-[(1 β ,2 β)-Epoxi-1-metiletil]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (E8 β)**C**₁₀**H**₁₃**NO**₃**M**_m: 195.08 g/mol.**R**_f: 0.25 (hex./AcOEt 6:4).**IR**, ν : 3260, 1768, 1374, 1280, 1215, 1116, 1051, 698 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (200 MHz): 1.37 (s, 3H, C₅-Me); 2.28 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.4$ Hz, H₃); 2.61 (d, 1H, $J_{6a,6b} = 4.2$ Hz, H_{6a}); 2.74 (d, 1H, $J_{6b,6a} = 4.2$ Hz, H_{6b}); 3.39 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, H₄); 3.49 (s, 3H, OMe); 3.88 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.7$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.4$ Hz, H_{1'a}); 4.23 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.7$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.4$ Hz, H_{1'b}); 4.51 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.3$ Hz, H₃) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (50 MHz): 17.6 (C₅-Me); 30.6 (C_{1'}); 50.5 (C₆); 54.8 (C₅); 59.1 (OMe); 63.9 (C₄); 73.0 (C₃); 75.9 (C₂); 84.1 (C₃); 166.5 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 218.0792, calculado para C₁₀H₁₃NO₃Na (M⁺ + 23): 218.0788.**4-[(1 α ,2 α)-Epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (E9 α)****C**₁₆**H**₁₇**NO**₃**M**_m: 271.13 g/mol.**R**_f: 0.45 (hex./AcOEt 6:4).**P**_f: 87-90 °C (CH₂Cl₂/hex.).**IR**, ν (KBr): 3282, 1771, 1365, 1216, 1043, 762, 702 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (200 MHz): 1.06 (s, 3H, C₅-Me); 2.31 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.5$ Hz, H₃); 3.57 (s, 3H, OMe); 3.82 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.5$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.5$ Hz, H_{1'a}); 4.27 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.5$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.5$ Hz, H_{1'b}); 4.05 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, H₄); 4.09 (s, 1H, H₆); 4.56 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H₃); 7.23-7.31 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (50 MHz): 14.3 (C₅-Me); 30.7 (C_{1'}); 59.1 (OMe); 59.7 (2C, C₄ / C₆); 62.2 (C₅); 72.9 (C₃); 76.1 (C₂); 83.9 (C₃); 126.1 (2C, CH_{Ph}); 127.4 (CH_{Ph}); 127.9 (2C, CH_{Ph}); 135.2 (C_{Ph}); 166.7 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 272.1285, calculado para C₁₆H₁₈NO₃ (M⁺ + 1): 272.1281.**4-[(1 β ,2 β)-Epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (E9 β)****C**₁₆**H**₁₇**NO**₃**M**_m: 271.13 g/mol.**R**_f: 0.34 (hex./AcOEt 6:4).**P**_f: 90-93 °C (CH₂Cl₂/hex.).**IR**, ν (KBr): 3281, 1768, 1357, 1220, 1053, 761, 708 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (200 MHz): 1.13 (s, 3H, C₅-Me); 2.35 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.6$ Hz, H₃); 3.58 (s, 3H, OMe); 3.65 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.2$ Hz, H₄); 3.90 (s, 1H, H₆); 3.95 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.8$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.6$ Hz, H_{1'a}); 4.33 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.8$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.6$ Hz, H_{1'b}); 4.61 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, H₃); 7.24-7.35 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (50 MHz): 13.1 (C₅-Me); 30.8 (C_{1'}); 59.2 (OMe); 60.3 (C₄); 61.3 (C₅); 64.7 (C₆); 73.2 (C₃); 75.9 (C₂); 84.1 (C₃); 126.3 (2C, CH_{Ph}); 127.7 (CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 134.7 (C_{Ph}); 166.6 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 272.1290, calculado para C₁₆H₁₈NO₃ (M⁺ + 1): 272.1281.**SÍNTESIS DE LOS EPÓXIDOS E10-E13**

P. de partida (mg, mmol)	n	R ¹	R ²	Tiempo	P. de reacción (mg, %) ^a
42 (230, 0.9)	0	H	Ph	5 días	E10α / E10β (1:1) ^b (180, 74)
43 (1170, 5.6)	0	Me	H	2 días	E11α / E11β (1:2) ^b (740, 59)
44 (600, 2.1)	0	Me	Ph	31h	E12α / E12β (2:3) ^b (475, 75)
47 (250, 0.9)	1	H	Ph	6 días	E13α / E13β (3:2) ^b (225, 85)

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Seguendo el procedimiento general descrito en la página 116, la epoxidación de los compuestos **42-44** y **47** con exceso de *m*-CPBA en presencia de NaHCO₃ condujo a las correspondientes mezclas diastereoméricas de epoxinitrilomonolactamas con los rendimientos y proporciones que se describen en el esquema de reacción.

Por sucesivas cromatografías de mezclas enriquecidas, sólo se consiguió obtener el compuesto **E10 α** (80 mg) cromatográficamente puro.

1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E10 α)

C₁₆H₁₈N₂O₃ **M_m**: 286.11 g/mol.

R_f: 0.48 (benc./AcOEt 8:2).

IR, ν : 2240, 1771, 1600, 1500, 1245, 750, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.68 y 1.88 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.20 (dd, 1H, J_{5,4} = 8.0 Hz, J_{5,6} = 2.0 Hz, H₅); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.72 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.8 Hz, J_{4,5} = 8.0 Hz, H₄); 3.95 (d, 1H, J_{6,5} = 2.0 Hz, H₆); 4.64 (d, 1H, J_{3,4} = 4.8 Hz, H₃); 7.30-7.45 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 25.8 y 27.2 (C₁-Me₂); 50.6 (C₁); 58.1 (C₆); 58.7 (C₅); 59.6 (OMe); 60.3 (C₄); 83.8 (C₃); 119.4 (CN); 125.6 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 135.4 (C_{Ph}); 165.3 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 287.1142, calculado para C₁₆H₁₈N₂O₃ (M⁺ + 1): 287.1396.

1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E10 β)

C₁₆H₁₈N₂O₃ **M_m**: 286.11 g/mol.

R_f: 0.46 (benc./AcOEt 8:2).

RMN ¹H, δ (400 MHz) (para la mezcla 4:5 de **E10 α** / β): 1.86 y 1.89 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.26 (dd, 1H, J_{5,4} = 8.2 Hz, J_{5,6} = 2.0 Hz, H₅); 3.47 (s, 3H, OMe); 3.59 (dd, 1H, J_{4,3} = 5.2 Hz, J_{4,5} = 8.2 Hz, H₄); 3.80 (d, 1H, J_{6,5} = 2.0 Hz, H₆); 4.60 (d, 1H, J_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 7.25-7.45 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz) (para la mezcla 4:5 de **E10 α** / β): 26.2 y 26.6 (C₁-Me₂); 49.8 (C₁); 57.3 (C₆); 59.3 (C₅); 60.1 (OMe); 61.0 (C₄); 83.1 (C₃); 119.6 (CN); 125.6 (CH_{Ph}); 128.7 (CH_{Ph}); 128.6 (3C, CH_{Ph}); 135.5 (C_{Ph}); 165.7 (C₂) ppm.

1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E11 α) y 1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E11 β)

C₁₁H₁₆N₂O₃ **M_m**: 224.11 g/mol.

R_f: 0.34 (**E11 α**), 0.33 (**E11 β**) (benc./AcOEt 6:4).

IR, ν (para la mezcla 1:2 de **E11 α** / β): 2246, 1766, 1642, 1458, 913, 860, 736 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E11 α**): 1.45 (1.43) (s, 3H, C₅-Me); 1.76 (1.72) y 1.84 (1.78) (2s, 6H, C₁-Me₂); 2.70 (2.71) (d, 1H, J_{6a,6b} = 4.3 Hz, H_{6a}); 2.84 (d, 2H, J_{6b,6a} = 4.3 Hz, H_{6b}); 3.42 (3.83, J = 5.3) (d, 1H, J_{4,3} = 5.6 Hz, H₄); 3.52 (3.57) (s, 3H, OMe); 4.49 (4.53, J = 5.3) (d, 1H, J_{3,4} = 5.6 Hz, H₃) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E11 α**): 17.9 (18.6) (C₅-Me); 26.1 (26.0) y 26.5 (26.1) (C₁-Me₂); 49.6 (49.8) (C₁); 51.8 (51.5) (C₆); 54.8 (55.3) (C₅); 59.4 (59.5) (OMe); 65.0 (61.2) (C₄); 82.7 (82.9) (C₃); 119.6 (119.5) (CN); 166.5 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:2 de **E11 α** / β): 247.1052, calculado para C₁₁H₁₆N₂O₃Na (M⁺ + 23): 247.1053.

1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-fenil-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E12 α) y 1-(1,1-Dimetil-1-cianometil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-fenil-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E12 β)

C₁₇H₂₀N₂O₃ **M_m**: 300.14 g/mol.

R_f: 0.52 (**E12 α**), 0.51 (**E12 β**) (benc./AcOEt 7:3).

IR, ν (para la mezcla 2:3 de **E12 α** / β): 2242, 1777, 1460, 1221, 1036, 762, 708 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E12 α**): 1.18 (1.13) (s, 3H, C₅-Me); 1.81 (1.13) y 1.88 (1.18) (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.60 (3.63) (s, 3H, OMe); 3.68 (4.06, J = 5.1) (d, 1H, J_{4,3} = 8.6 Hz, H₄); 3.94 (4.10) (s, 1H, H₆); 4.60 (J = 5.1) (d, 1H, J_{3,4} = 8.6 Hz, H₃); 7.26-7.40 (m, 10H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E12 α**): 13.6 (14.4) (C₅-Me); 26.2 (13.6) y 26.7 (14.4) (C₁-Me₂); 49.8 (C₁); 50.1 (C₅); 59.6 (61.8) (C₆); 61.4 (60.5) (OMe); 66.0 (62.4) (C₄); 82.9 (83.2) (C₃); 119.6 (CN); 126.5 (127.8) (2C, CH_{Ph}); 128.3 (128.0) (3C, CH_{Ph}); 134.7 (135.0) (C_{Ph}); 166.7 (C₂) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 2:3 de **E12 α** / β): 323.1355, calculado para C₁₇H₂₀N₂O₃Na (M⁺ + 23): 323.1366.

1-(1,1-Dimetil-2-cianoetil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E13 α) y 1-(1,1-Dimetil-2-cianoetil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E13 β)

C₁₇H₂₀N₂O₃ **M_m**: 300.10 g/mol.

R_f: 0.23 (**E13 α**), 0.22 (**E13 β**) (benc./AcOEt 9:1).

IR, ν (para la mezcla 3:2 de **E13 α** / β): 2253, 1755, 1270, 1210, 700 cm⁻¹.

RMN ^1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E13 β**): 1.45 (1.57) y 1.48 (1.61) (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 2.72 (2.87) y 3.11 (3.06) (2d, 2H, $J_{2'a,2'b} = 16.7$ Hz, $\text{H}_{2'}$); 3.20 (3.22, $J = 8.3, 2.0$) (dd, 1H, $J_{5,4} = 7.7$ Hz, $J_{5,6} = 1.9$ Hz, H_5); 3.60 (3.45) (s, 3H, OMe); 3.78 (3.58, $J = 5.0, 8.3$) (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 7.7$ Hz, H_4); 3.81 (3.80, $J = 2.0$) (d, 1H, $J_{6,5} = 1.9$ Hz, H_6); 4.61 (4.58, $J = 5.0$) (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 7.40-7.50 (7.30-7.40) (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E13 β**): 25.3 (25.6) y 26.8 (26.5) ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 29.1 (29.3) (C_2); 54.2 (54.3) ($\text{C}_{1'}$); 57.6 (C_6); 59.3 (OMe); 59.6 (58.2) (C_4); 60.7 (60.8) (C_5); 83.3 (82.5) (C_3); 116.9 (117.0) (CN); 125.5 (CH_{Ph}); 125.7 (CH_{Ph}); 128.6 (CH_{Ph}); 128.7 (4C, CH_{Ph}); 135.4 (135.5) (C_{Ph}); 166.4 (166.2) (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 3:2 de **E13 α/β**): 301.1021, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 301.1552.

SÍNTESIS DE LOS EPÓXIDOS **E14** y **E15**

P. de partida (g, mmol)	R ¹	Tiempo	Productos de reacción (g, %) ^a
15c (0.9, 3.0)	H	5 días	E14$\alpha\alpha$/E14$\beta\beta$ (3:2) ^b (0.6, 65)
15t (0.6, 1.9)	H	2 días	E14$\alpha\alpha$/E14$\beta\beta$ (1:2) ^b (0.5, 90)
16c/16t (1:2) (1.0, 3.1)	Me	33h	E15$\alpha\alpha$/E15$\beta\beta$/E15$\alpha\alpha$/E15$\beta\beta$ (2:3:6:4) ^b (1.0, 97)

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.

^b Proporciones obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ^1H .

Seguendo el procedimiento general descrito en la página 116, la epoxidación de los compuestos **15** y **16** con exceso de *m*-CPBA en presencia de NaHCO_3 condujo a mezclas diastereoméricas de las epoximolactamas **E14** y **E15**, respectivamente, con los rendimientos y proporciones que se indican en el esquema de reacción.

Por sucesivas cromatografías de mezclas enriquecidas, se aislaron 130 mg de **E14 $\alpha\alpha$** , 7 mg de **E15 $\alpha\alpha$** , 250 mg de **E15 $\beta\beta$** , 240 mg de **E15 $\alpha\alpha$** y 9 mg de **E15 $\beta\beta$** .

Cis-1-(*o*-cianofenil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-feniletill]-3-metoxi-2-azetidinona (**E14 $\alpha\alpha$**)

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

M_m : 320.12 g/mol.

R_f : 0.36 (hex./AcOEt 7:3).

P_f : 138-139 °C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hex.}$).

IR, ν (KBr): 2228, 1777, 1771, 1761, 1600, 1500, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 3.37 (dd, 1H, $J_{5,4} = 7.6$ Hz, $J_{5,6} = 1.0$ Hz, H_5); 3.58 (s, 3H, OMe); 3.86 (d, 1H, $J_{6,5} = 1.0$ Hz, H_6); 4.80 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.2$ Hz, $J_{4,5} = 7.6$ Hz, H_4); 4.87 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, H_3); 7.20-7.35 (m, 6H, 5H_{Ph} / H_6); 7.61 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 8.2$ Hz, $\text{H}_{4'}$); 7.65 (t, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 8.2$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 7.96 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8.2$ Hz, $\text{H}_{3'}$) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 56.2 (C_6); 59.5 (OMe); 59.8 (C_5); 61.1 (C_4); 84.0 (C_3); 103.9 (C_2); 117.1 (CN); 123.7 (C_3'); 125.7 (2C, CH_{Ph}); 126.0 (CH_{Ph}); 128.5 (3C, 2 CH_{Ph} / C_6'); 133.9 (C_4'); 133.9 (C_5'); 135.6 ($\text{C}_{1'}$); 138.5 (C_{Ph}); 165.2 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 321.1201, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 321.1239.

Cis-1-(*o*-cianofenil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-feniletill]-3-metoxi-2-azetidinona (**E14 $\beta\beta$**)

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

M_m : 320.12 g/mol.

R_f : 0.50 (hex./AcOEt 7:3).

IR, ν (para una mezcla 1:2 de **E14 $\alpha\alpha/\beta\beta$**): 2228, 1771, 1600, 1500, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz) (para una mezcla 1:2 de **E14 $\alpha\alpha/\beta\beta$**): 3.35 (dd, 1H, $J_{5,4} = 4.5$ Hz, $J_{5,6} = 1.9$ Hz, H_5); 3.64 (s, 3H, OMe); 3.74 (d, 1H, $J_{6,5} = 1.9$ Hz, H_6); 4.75-4.80 (m, 2H, H_3 / H_4); 7.15-7.35 (m, 6H, 5H_{Ph} / H_6); 7.62 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 6.9$ Hz, $\text{H}_{4'}$); 7.68 (t, 1H, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 6.9$ Hz, $\text{H}_{5'}$); 7.85 (d, 1H, $J_{3',4'} = 6.9$ Hz, $\text{H}_{3'}$) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz) (para una mezcla 1:2 de **E14 α /c β**): 57.0 (C_6); 58.3 (OMe); 60.5 (C_5); 61.0 (C_4); 85.3 (C_3); 103.2 (C_2); 117.2 (CN); 122.8 (C_3); 125.7 (CH_{Ph}); 125.8 (2C, CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 128.7 (C_6); 134.1 (2C, C_4 / C_5); 135.2 (C_1); 138.1 (C_{Ph}); 164.2 (C_2) ppm.

Trans-1-(o-cianofenil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E14 α) y Trans-1-(o-cianofenil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-feniletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E14 β)

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ **M_m** : 320.12 g/mol.

R_f : 0.42 (E14 α), 0.43 (E14 β) (hex./AcOEt 6:4).

IR, ν (para la mezcla 1:2 de E14 α /t β): 2228, 1771, 1600, 1500, 760, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero E14 α): 3.31 (3.33, $J = 7.8, 2.0$) (dd, 1H, $J_{5,4} = 4.2$ Hz, $J_{5,6} = 1.9$ Hz, H_5); 3.62 (3.64) (s, 3H, OMe); 4.04 (3.75, $J = 2.0$) (d, 1H, $J_{6,5} = 1.9$ Hz, H_6); 4.66 (4.77-4.82, m) (d, 1H, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, H_3); 4.87 (4.77-4.82, m) (dd, 1H, $J_{4,3} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 4.2$ Hz, H_4); 7.20-7.35 (m, 12H, 5H_{Ph} / H_6); 7.60 (7.63, t, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7.0$) (dt, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 6.9$ Hz, $J_{4',6'} = 1.5$ Hz, H_4); 7.62 (7.65, t, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7.0$) (dt, 1H, $J_{5',3'} = 1.5$ Hz, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 6.9$ Hz, H_5); 7.90 (7.82, d, $J_{3',4'} = 7.0$) (dd, 1H, $J_{3',4'} = 6.9$ Hz, $J_{3',5'} = 1.5$ Hz, H_3) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero E14 α): 57.8 (56.9) (C_6); 58.3 (OMe); 59.3 (60.5) (C_5); 61.4 (61.0) (C_4); 84.7 (85.3) (C_3); 102.2 (103.1) (C_2); 117.2 (CN); 123.2 (122.8) (C_3); 125.6 (6C, CH_{Ph}); 128.6 (4C, CH_{Ph}); 128.7 (C_6); 134.1 (4C, C_4 / C_5); 135.3 (C_1); 138.0 (C_{Ph}); 164.2 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:2 de E14 α /t β): 321.1230, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ ($M^+ + 1$): 321.1239.

Cis-1-(o-cianofenil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-fenil-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E15 α)

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ **M_m** : 334.12 g/mol.

R_f : 0.37 (benc./AcOEt 95:5).

IR, ν : 2225, 1763, 1505, 1453, 1362, 1148 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.17 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.72 (s, 3H, OMe); 4.13 (s, 1H, H_6); 4.84 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.3$ Hz, H_3); 5.27 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, H_4); 7.21 (dt, 1H, $J_{4',6'} = 1.2$ Hz, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 8.1$ Hz, H_4); 7.25-7.31 (m, 5H, H_{Ph}); 7.56 (dt, 1H, $J_{5',3'} = 1.2$ Hz, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 8.1$ Hz, H_5); 7.63 (dd, 1H, $J_{6',4'} = 1.2$ Hz, $J_{6',5'} = 8.1$ Hz, H_6); 8.04 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 8.1$ Hz, $J_{3',5'} = 1.2$ Hz, H_3) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 14.3 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 59.4 (OMe); 59.8 (C_6); 61.8 (C_4); 62.0 (C_5); 84.1 (C_3); 102.1 (C_2); 117.7 (CN); 122.1 (C_3); 125.0 (C_4); 126.3 (2C, CH_{Ph}); 127.6 (CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 129.0 (C_6); 133.8 (C_5); 135.1 (C_1); 139.2 (C_{Ph}); 166.2 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 357.1205, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 357.1210.

Cis-1-(o-cianofenil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-fenil-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E15 β)

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ **M_m** : 334.12 g/mol.

R_f : 0.27 (benc./AcOEt 95:5).

IR, ν : 2230, 1773, 1603, 1547, 1449, 1377, 1022, 765 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.12 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.73 (s, 3H, OMe); 3.93 (s, 1H, H_6); 4.85 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.6$ Hz, H_4); 4.89 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.6$ Hz, H_3); 7.25-7.34 (m, 6H, 5H_{Ph} / H_4); 7.63 (dt, 1H, $J_{5',3'} = 1.3$ Hz, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7.9$ Hz, H_5); 7.67 (dd, 1H, $J_{6',4'} = 1.2$ Hz, $J_{6',5'} = 6.5$ Hz, H_6); 7.95 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 7.9$ Hz, $J_{3',5'} = 1.3$ Hz, H_3) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 13.5 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 59.9 (OMe); 60.2 (C_6); 61.4 (C_5); 64.9 (C_4); 83.9 (C_3); 102.8 (C_2); 117.1 (CN); 122.7 (C_3); 125.6 (C_4); 126.4 (2C, CH_{Ph}); 127.8 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 134.1 (C_6); 134.2 (C_5); 134.6 (C_{Ph}); 139.0 (C_1); 166.0 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 357.1218, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 357.1210.

Trans-1-(o-cianofenil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-fenil-1-metiletíl]-3-metoxi-2-azetidinona (E15 α)

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ **M_m** : 334.12 g/mol.

R_f : 0.40 (benc./AcOEt 95:5).

IR, ν : 2224, 1774, 1602, 1456, 1375, 1284, 1016, 768 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.22 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.66 (s, 3H, OMe); 3.89 (s, 1H, H_6); 4.76 (d, 1H, $J_{3,4} = 1.9$ Hz, H_3); 4.81 (d, 1H, $J_{4,3} = 1.9$ Hz, H_4); 7.22-7.34 (m, 6H, 5H_{Ph} / H_4); 7.62 (dt, 1H, $J_{5',3'} = 1.0$ Hz, $J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7.4$ Hz, H_5); 7.69 (dd, 1H, $J_{6',4'} = 1.2$ Hz, $J_{6',5'} = 7.4$ Hz, H_6); 7.98 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 8.4$ Hz, $J_{3',5'} = 1.0$ Hz, H_3) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 13.7 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 58.5 (OMe); 61.8 (2C, C_5 / C_6); 64.2 (C_4); 86.0 (C_3); 101.4 (C_2); 117.2 (CN); 122.4 (C_3); 125.3 (C_4); 126.3 (2C, CH_{Ph}); 128.0 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 134.1 (C_6); 134.3 (C_5); 138.8 (2C, C_{Ph} / C_1); 164.5 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 357.1220, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 357.1210.

Trans-1-(o-cianofenil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3-metoxi-2-azetidiona (E15t β)**C**₂₀**H**₁₈**N**₂**O**₃**M**_m: 334.12 g/mol.**R**_f: 0.31 (benc./AcOEt 95:5)**IR**, ν : 2229, 1779, 1600, 1498, 1459, 1372, 1139, 767 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (400 MHz): 1.11 (s, 3H, C₅-Me); 3.63 (s, 3H, OMe); 4.20 (s, 1H, H₆); 4.65 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 1.8 Hz, H₃); 4.77 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 1.8 Hz, H₄); 7.24-7.34 (m, 6H, 5H_{Ph} / H₄); 7.59 (dt, 1H, $J_{5,3'}$ = 1.3 Hz, $J_{5,4'} = J_{5,6'}$ = 7.9 Hz, H₅); 7.66 (dd, 1H, $J_{6,4'}$ = 1.4 Hz, $J_{6,5'}$ = 7.9 Hz, H₆); 7.82 (dd, 1H, $J_{3',4'}$ = 8.1 Hz, $J_{3',5'}$ = 1.3 Hz, H_{3'}) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (100 MHz): 12.6 (C₅-Me); 58.4 (OMe); 61.6 (C₆); 62.3 (C₅); 64.6 (C₄); 86.2 (C₃); 103.4 (C₂); 117.2 (CN); 122.8 (C₃); 125.7 (C₄); 126.3 (2C, CH_{Ph}); 128.0 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 133.8 (C₆); 134.0 (C₅); 134.3 (C₁); 138.4 (C_{Ph}); 164.1 (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 357.1220, calculado para C₂₀H₁₈N₂O₃Na (M⁺ + 23): 357.1210.**SÍNTESIS DE LOS ALDEHÍDOS E16 y E17**

P. de partida (g, mmol)	R ¹	Productos de reacción (mg, %) ^a
E3α / E3β (3:1) (1.0, 2.9)	H	E16α / E16β (2:1) ^b (797, 95)
E5α / E5β (1:1) (1.3, 3.7)	Me	E17α / E17β (2:3) ^b (1010, 90)

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Sobre una disolución a – 78°C de las mezclas de epóxidos **E3α/E3β** ó **E5α/E5β** en CH₂Cl₂ anhidro (72.5 y 92.5 mL, respectivamente), se hace pasar una corriente de O₃ hasta saturación (color azul). Seguidamente, se hace pasar una corriente de O₂ durante 20 min. y entonces, se añade un exceso de Me₂S (≈ 1mL). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1 h a 0°C y a continuación, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo seco obtenido se disuelve en AcOEt, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 veces), se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra en Rotavapor[®]. El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente, lo que permitió aislar las mezclas de aldehídos **E16** y **E17** con los rendimientos indicados en el esquema.

1-(1,1-Dimetil-1-formilmetil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-feniletil]-3-metoxi-2-azetidiona (E16 α) y 1-(1,1-Dimetil-1-formilmetil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-feniletil]-3-metoxi-2-azetidiona (E16 β)**C**₁₆**H**₁₉**N****O**₄**M**_m: 289.14 g/mol.**R**_f: 0.39 (**E16α**), 0.38 (**E16β**) (benc./AcOEt 1:1).**IR**, ν (para la mezcla 2:1 de **E16α/β**): 1757, 1730, 1468, 1372, 1213, 1026, 907 cm⁻¹.**RMN** ¹**H**, δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E16β**): 1.42 (1.51) y 1.47 (1.57) (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.15 (3.23, $J_{5,4}$ = 8.0) (dd, 1H, $J_{5,4}$ = 7.6 Hz, $J_{5,6}$ = 2.0 Hz, H₅); 3.60 (3.46) (s, 3H, OMe); 3.74 (3.47) (d, 1H, $J_{6,5}$ = 2.0 Hz, H₆); 3.82 (3.55, J = 5.2, 8.0) (dd, 1H, $J_{4,3}$ = 4.8 Hz, $J_{4,5}$ = 7.6 Hz, H₄); 4.66 (4.63, J = 5.2) (d, 1H, $J_{3,4}$ = 4.8 Hz, H₃); 7.26-7.40 (m, 10H, H_{Ph}); 9.46 (9.58) (s, 1H, H₂) ppm.**RMN** ¹³**C**, δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E16β**): 20.9 (20.7) y 21.0 (21.1) (C₁-Me₂); 57.9 (57.4) (C₆); 59.1 (59.2) (C₅); 59.4 (60.5) (C₄); 59.5 (60.7) (OMe); 63.0 (63.5) (C₁); 83.5 (82.7) (C₃); 125.5 (125.7) (2C, CH_{Ph}); 128.6 (6C, CH_{Ph}); 135.4 (135.7) (C_{Ph}); 168.6 (168.4) (C₂); 197.9 (198.3) (C₂) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF (para la mezcla 2:1 de **E16α/β**): 290.1402, calculado para C₁₆H₂₀NO₄ (M⁺ + 1): 290.1387.**1-(1,1-Dimetil-1-formilmetil)-4-[(1 α ,2 α)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3-metoxi-2-azetidiona (E17 α) y 1-(1,1-Dimetil-1-formilmetil)-4-[(1 β ,2 β)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3-metoxi-2-azetidiona (E17 β)****C**₁₇**H**₂₁**N****O**₄**M**_m: 303.16 g/mol.**R**_f: 0.39 (**E17α**), 0.38 (**E17β**) (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 2:3 de **E17 α /**): 1748, 1728, 1470, 1366, 1224, 1033 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E17 α**): 1.10 (1.15) (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 1.46 (1.44) y 1.50 (1.61) (2s, 6H, $\text{C}_{1\text{-Me}_2}$); 3.58 (4.05, $J = 5.6$) (d, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, H_4); 3.62 (3.59) (s, 3H, OMe); 3.89 (4.08) (s, 1H, H_6); 4.63 (4.64, $J = 5.6$) (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 7.26-7.37 (m, 10H, H_{Ph}); 9.49 (9.56) (s, 1H, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **E17 α**): 13.6 (14.7) ($\text{C}_5\text{-Me}$); 20.7 (20.8) y 21.0 (21.1) ($\text{C}_{1\text{-Me}_2}$); 59.4 (OMe); 61.7 (61.0) (C_6); 62.8 (61.7 / 61.5) (2C, C_5 / $\text{C}_{1\text{-Me}_2}$); 65.6 (61.7) (C_4); 82.7 (82.4) (C_3); 126.4 (126.3) (2C, CH_{Ph}); 127.6 (127.8) (CH_{Ph}); 128.1 (128.2) (2C, CH_{Ph}); 135.1 (134.8) (C_{Ph}); 168.1 (C_2); 198.3 (C_2') ppm.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 2:3 de **E17 α /**): 304.1570, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ ($\text{M}^+ + 1$): 304.1548.

SÍNTESIS DE LOS ALDEHÍDOS (-)**E18 α** y (-)**E18 β**

Las epoximonolactamas **(-)E2b α** (950 mg, 1.79 mmol) y **(-)E2b β** (760 mg, 1.43 mmol), siguiendo el protocolo descrito anteriormente, condujeron, por ozonolisis, a los correspondientes aldehídos **(-)E18 α** (800 mg, 94%) y **(-)E18 β** (580 mg, 85%), tras la purificación cromatográfica de los respectivos brutos de reacción.

(-)1-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-2'-formilmetil)-D-2'-glucosil]-4 β -[(1 α ,2 α)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)E18 α**]**

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_8$

M_m : 475.21 g/mol.

R_f : 0.40 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$: -40 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1770, 1729, 1465, 1383, 1225, 1072, 761, 715 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.06 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 1.34, 1.37, 1.40 y 1.47 (4s, 12H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 3.64 (s, 3H, OMe); 3.80 (d, 1H, $J_{4,3} = 6.0$ Hz, H_4); 3.82 (d, 1H, $J_{2',3'} = 6.9$ Hz, H_2'); 3.95 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 5.2$ Hz, $J_{6a,6b} = 8.7$ Hz, H_{6a}); 4.05-4.15 (m, 1H, H_5); 4.10 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 5.3$ Hz, $J_{4',5} = 8.4$ Hz, H_4'); 4.19 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 5.8$ Hz, $J_{6b,6a} = 8.7$ Hz, H_{6b}); 4.34 (s, 1H, H_6); 4.61 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 6.9$ Hz, $J_{3',4'} = 5.3$ Hz, H_3'); 4.70 (d, 1H, $J_{3,4} = 6.0$ Hz, H_3); 7.26-7.36 (m, 5H, H_{Ph}); 9.81 (s, 1H, H_1) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 15.3 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 24.9, 26.5, 27.0 y 27.2 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 59.1 (OMe); 59.4 (C_6); 61.6 (C_4); 62.3 (C_5); 65.1 (C_4'); 67.7 (C_6); 77.0 (C_5); 78.0 (C_3); 78.8 (C_2); 83.5 (C_3); 110.1 y 110.4 (C_7); 126.3 (2C, CH_{Ph}); 127.5 (CH_{Ph}); 128.0 (2C, CH_{Ph}); 135.5 (C_{Ph}); 168.1 (C_2); 194.7 (C_1) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 498.2102, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 498.2098.

(-)1-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-2'-formilmetil)-D-2'-glucosil]-4 β -[(1 β ,2 β)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3 β -metoxi-2-azetidinona[(-)E18 β**]**

$\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_8$

M_m : 475.21 g/mol.

R_f : 0.33 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D$: -54 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 1768, 1739, 1458, 1388, 1230, 1066, 744, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.19 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 1.34, 1.41, 1.44 y 1.45 (4s, 12H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 3.60 (s, 3H, OMe); 3.65 (s, 1H, H_6); 3.75 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.4$ Hz, H_4); 3.89 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 7.0$ Hz, $J_{4',5} = 8.4$ Hz, H_4'); 3.95 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 5.6$ Hz, $J_{6a,6b} = 8.6$ Hz, H_{6a}); 4.07-4.15 (m, 1H, H_5); 4.20 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 6.4$ Hz, $J_{6b,6a} = 8.6$ Hz, H_{6b}); 4.31 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 0.5$ Hz, $J_{2',3'} = 5.9$ Hz, H_2'); 4.65 (dd, 1H, $J_{3',2'} = 5.9$ Hz, $J_{3',4'} = 7.0$ Hz, H_3'); 4.75 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.4$ Hz, H_3); 7.26-7.38 (m, 5H, H_{Ph}); 9.88 (d, 1H, $J_{1',2'} = 0.5$ Hz, H_1) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 13.0 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 25.0, 26.2, 26.9 y 27.0 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 59.3 (OMe); 60.6 (C_4); 61.7 (C_5); 64.8 (C_2); 67.1 (C_6); 67.9 (C_6); 76.6 (C_5); 77.7 (C_3); 78.9 (C_4); 83.5 (C_3); 110.2 y 110.5 (C_7); 126.4 (2C, CH_{Ph}); 127.8 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 134.8 (C_{Ph}); 167.2 (C_2); 194.9 (C_1) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 498.2092, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 498.2098.

SÍNTESIS DE LOS NITRILOS (-)E19b α y (-)E19b β

A partir de los aldehídos (-)E18b α (750 mg, 1.58 mmol) y (-)E18b β (560 mg, 1.18 mmol), por tratamiento con *N,N*-dimetilhidrazina y MMPP en MeOH según el protocolo descrito en la página 118 y, tras la purificación por CC sobre gel de sílice de los brutos de reacción obtenidos, se aislaron, con mezclas de hex./AcOEt 7:3 como eluyente, los compuestos (-)E19b α (270 mg, 36%) y (-)E19b β (154 mg, 28%), respectivamente.

(-)-1-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-2'-cianometil)-D-2'-glucosil]-4 β -[(1 α ,2 α)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)E19b α]

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$

M_m : 472.21 g/mol.

R_f : 0.65 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: -37 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 2251, 1779, 1389, 1235, 1069, 744, 697 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.11 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 1.36, 1.38, 1.42 y 1.49 (4s, 12H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 3.65 (s, 3H, OMe); 3.92 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 3.9$ Hz, $J_{4',5'} = 7.8$ Hz, H_4'); 3.96 (dd, 1H, $J_{6a,5'} = 3.4$ Hz, $J_{6a,6b} = 8.5$ Hz, H_{6a}); 3.97 (dd, 1H, $J_{6b,5'} = 4.8$ Hz, $J_{6b,6a} = 8.5$ Hz, H_{6b}); 4.12-4.18 (m, 1H, H_5); 4.17 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.4$ Hz, H_4); 4.31 (s, 1H, H_6); 4.52 (dd, 1H, $J_{3,2'} = 8.3$ Hz, $J_{3,4'} = 3.9$ Hz, H_3); 4.68 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.4$ Hz, H_3); 4.71 (d, 1H, $J_{2,3'} = 8.3$ Hz, H_2); 7.30-7.39 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 14.5 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 25.2, 26.6, 28.0 y 28.1 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 46.9 (C_2); 59.5 (OMe); 59.7 (C_6); 61.8 (C_5); 62.5 (C_4); 67.1 (C_6); 78.5 (C_3); 78.7 (C_4); 79.8 (C_5); 84.1 (C_3); 110.3 y 112.0 (C_7); 113.2 (CN); 126.4 (2C, CH_{Ph}); 127.6 (CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 135.1 (C_{Ph}); 166.9 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 495.2114, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 495.2102.

(-)-1-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-2'-cianometil)-D-2'-glucosil]-4 β -[(1 β ,2 β)-epoxi-2-fenil-1-metiletil]-3 β -metoxi-2-azetidinona [(-)E19b β]

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$

M_m : 472.21 g/mol.

R_f : 0.57 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: -62 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 2255, 1779, 1381, 1222, 1083, 742, 708 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.23 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 1.38, 1.42, 1.49 y 1.50 (4s, 12H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 3.59 (s, 3H, OMe); 3.63 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.8$ Hz, H_4); 3.65 (s, 1H, H_6); 3.95-4.05 (m, 2H, $\text{H}_4' / \text{H}_{6a}$); 4.14-4.20 (m, 2H, $\text{H}_5' / \text{H}_{6b}$); 4.56 (dd, 1H, $J_{3,2'} = 7.9$ Hz, $J_{3,4'} = 4.4$ Hz, H_3); 4.70 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.8$ Hz, H_3); 4.72 (d, 1H, $J_{2,3'} = 7.9$ Hz, H_2); 7.26-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 12.8 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 25.2, 26.4, 27.9 y 28.1 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 46.7 (C_2); 59.4 (OMe); 61.4 (C_4); 62.5 (C_5); 66.9 (C_6); 67.0 (C_6); 76.0 (C_5); 77.9 (C_3); 79.9 (C_4); 84.1 (C_3); 110.4 y 112.1 (C_7); 113.2 (CN); 126.5 (2C, CH_{Ph}); 127.7 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 134.5 (C_{Ph}); 166.9 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 495.2108, calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 495.2102.

SÍNTESIS DE LOS EPÓXIDOS E20 y E21, E22 y E23

P. de partida (mg, mmol)	R≡X	Tiempo	P. de reacción (mg, %) ^a
(±)20b(E)/a(Z) (1:1) (280, 0.9)	R ⁰ = Et	4h	(±)E20b(E)/a(Z) (2:1) ^b (140, 54)
(-)21b(E) (800, 2.6)		4h	(-)E21b(E) (230, 27)
(+)21a(Z) (800, 2.6)	R ⁰ = Me	4h	(+)E21a(Z) (330, 39)
35(E) (1530, 4.4)		1h	E22(E) (1120, 70)
35(Z) (940, 2.7)		1h	E22(Z)α/β (1:1) ^b (830, 85)
45(E) (465, 1.6)		4h	E23(E) (465, 95)
45(Z) (329, 1.1)		4h	E23(Z)α/β (1:1) ^b (281, 81)

^a Rendimientos calculados para los compuestos o mezclas aislados por CC. En la reacción de (±)20b(E)/(±)20a(Z), se aisló también una mezcla (2:1) del material de partida inalterado (34 mg, 24%).

^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Siguiendo el procedimiento general descrito en la página 116, pero trabajando a -25°C, la epoxidación de las monolactamas **20** y **21**, **35** y **45** con cantidades estequiométricas de *m*-CPBA y NaHCO₃ condujo a los epóxidos **E20** y **E21**, **E22** y **E23**, respectivamente, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema de reacción.

(±)1-(1-Carboetoxietenil)-4β-[1(E)-enil-(5,6)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-3β-metoxi-2-azetidinona [(±)E20b(E)] y
(±)1-(1-Carboetoxietenil)-4α-[1(Z)-enil-(5,6)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-3α-metoxi-2-azetidinona [(±)E20a(Z)]

C₁₈H₂₇NO₅

M_m: 337.18 g/mol.

R_f: 0.35 (hex./AcOEt 7:3).

IR, ν [para la mezcla 2:1 de E20b(E)/a(Z)]: 3080, 1754, 1738, 1461, 1287, 1220, 1148, 1030, 794 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero E20a(Z)]: 1.21-1.33 (m, 18H, CO₂CH₂Me / C₁₀-Me₂); 1.55-1.68 (m, 4H, H₈); 1.72 (1.79) (s, 3H, C₆-Me); 2.12-2.24 (m, 4H, H₇); 2.67 (2.73, J = 3.6, 8.8) (dd, 1H, J_{9,8a} = 6.3 Hz, J_{9,8b} = 14.1 Hz, H₉); 3.44 (3.46) (s, 3H, OMe); 4.20 (c, 4H, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂Me); 4.63 (4.62) (d, 1H, J_{3,4} = 4.7 Hz, H₃); 5.18 (5.20) (dd, 1H, J_{4,3} = 4.7 Hz, J_{4,5} = 9.7 Hz, H₄); 5.25 (5.28) (d, 1H, J_{5,4} = 9.7 Hz, H₅); 5.90 (5.92) y 6.06 (6.05) (2s, 2H, H₂) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero E20a(Z)]: 14.0 (CO₂CH₂Me); 16.6 (23.7) (C₆-Me); 18.7 (18.6) y 24.7 (C₁₀-Me₂); 27.3 (C₈); 36.6 (28.8) (C₇); 58.3 (57.9) (OMe); 58.6 (58.5) (C₄); 61.5 (4C, CO₂CH₂Me / C₁); 63.5 (63.8) (C₉); 85.0 (85.1) (C₃); 115.3 (115.1) (C₂); 118.5 (119.5) (C₅); 131.5 (C₁₀); 143.3 (C₆); 162.2 (C₂); 166.0 (COOEt) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF [para la mezcla 2:1 de E20b(E)/a(Z)]: 360.1777, calculado para C₁₈H₂₇NO₅Na (M⁺ + 23): 360.1781.

(-)1-(1-Carbometoxietenil)-4β-[1(E)-enil-(5,6)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-3β-metoxi-2-azetidinona [(-)E21b(E)]

C₁₇H₂₅NO₅

M_m: 323.16 g/mol.

R_f: 0.55 (hex./AcOEt 1:1).

[α]_D: -4 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν: 3080, 1751, 1738, 1446, 1296, 1152, 1032, 750 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 1.24 y 1.26 (s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.56-1.67 (m, 2H, H₈); 1.75 (s, 3H, C₆-Me); 2.15-2.23 (m, 2H, H₇); 2.66 (dd, 1H, J_{9,8a} = 6.0 Hz, J_{9,8b} = 10.7 Hz, H₉); 3.41 (s, 3H, OMe); 3.73 (s, 3H, COOMe); 4.62 (d, 1H, J_{3,4} = 4.6 Hz, H₃); 5.18 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.6 Hz, J_{4,5} = 10.0 Hz, H₄); 5.22 (d, 1H, J_{5,4} = 10.0 Hz, H₅); 5.90 y 6.06 (2s, 2H, H₂) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 16.6 (C₆-Me); 18.6 y 24.6 (C₁₀-Me₂); 27.0 (C₈); 36.5 (C₇); 52.3 (COOMe); 58.3 (C₄); 58.5 (OMe); 63.5 (2C, C₉ / C₁₀); 84.9 (C₃); 115.5 (C₂); 118.4 (C₅); 133.3 (C₁); 143.3 (C₆); 162.6 (C₂); 166.1 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 346.1611, calculado para C₁₇H₂₅NO₅Na (M⁺ + 23): 346.1625.

(+)-1-(1-Carbometoxietenil)-4 α -[1(Z)-enil-(5,6)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-3 α -metoxi-2-azetidinona [(+)-E21a(Z)]**C₁₇H₂₅NO₅****M_m: 323.16 g/mol.****R_f: 0.59 (hex./AcOEt 1:1).****[α]_D: +9 (c = 1, CHCl₃).****IR, ν : 3080, 1749, 1739, 1444, 1294, 1152, 1035, 743 cm⁻¹.****RMN ¹H, δ (200 MHz):** 1.25 (s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.50-1.67 (m, 2H, H₈); 1.75 (s, 3H, C₆-Me); 2.10-2.40 (m, 2H, H₇); 2.70 (dd, 1H, J_{9,8a} = 5.1 Hz, J_{9,8b} = 7.5 Hz, H₉); 3.41 (s, 3H, OMe); 3.71 (s, 3H, COOMe); 4.59 (d, 1H, J_{3,4} = 3.9 Hz, H₃); 5.18 (dd, 1H, J_{4,3} = 3.9 Hz, J_{4,5} = 10.1 Hz, H₄); 5.24 (d, 1H, J_{5,4} = 10.1 Hz, H₅); 5.90 y 6.03 (2s, 2H, H₂) ppm.**RMN ¹³C, δ (50 MHz):** 18.6 y 24.7 (C₁₀-Me₂); 23.6 (C₆-Me); 27.2 (C₈); 28.8 (C₇); 52.3 (COOMe); 58.0 (C₄); 58.5 (OMe); 63.5 (C₉); 63.8 (C₁₀); 85.1 (C₃); 115.7 (C₂); 119.4 (C₅); 131.2 (C₁); 143.3 (C₆); 162.6 (C₂); 166.1 (COOMe) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF:** 346.1611, calculado para C₁₇H₂₅NO₅Na (M⁺ + 23): 346.1625.**4-[1(E)-Enil-(5,6)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [E22(E)]****C₂₀H₃₁NO₅****M_m: 365.21 g/mol.****R_f: 0.43 (hex./AcOEt 1:1).****IR, ν : 1754, 1730, 1452, 1312, 1211, 1032, 881 cm⁻¹.****RMN ¹H, δ (200 MHz):** 1.22 y 1.25 (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.41 (s, 6H, C₁-Me₂); 1.55-1.75 (m, 2H, H₈); 1.68 (s, 3H, C₆-Me); 2.10-2.23 (m, 2H, H₇); 2.65 (t, 1H, J_{9,8a}=J_{9,8b} = 6.1 Hz, H₉); 3.31 (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 3H, COOMe); 4.39 (d, 1H, J_{3,4} = 5.0 Hz, H₃); 4.43 (dd, 1H, J_{4,3} = 5.0 Hz, J_{4,5} = 10.5 Hz, H₄); 5.29 (d, 1H, J_{5,4} = 10.5 Hz, H₅); 5.79 (d, 1H, J_{3',2'} = 15.9 Hz, H₃); 6.89 (d, 1H, J_{2',3'} = 15.9 Hz, H₂) ppm.**RMN ¹³C, δ (50 MHz):** 16.4 (C₆-Me); 18.5 y 24.6 (C₁₀-Me₂); 25.3 y 25.6 (C₁-Me₂); 27.0 (C₈); 36.4 (C₇); 51.4 (COOMe); 55.2 (C₄); 56.2 (C₁); 58.0 (C₁₀); 58.2 (OMe); 63.4 (C₉); 83.3 (C₃); 118.8 (C₃); 120.5 (C₅); 141.2 (C₆); 150.5 (C₂); 166.1 (C₂); 166.9 (COOMe) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF:** 388.2077, calculado para C₂₀H₃₁NO₅Na (M⁺ + 23): 388.2094.**4-[1(Z)-Enil-(5 α ,6 α)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [E22(Z) α] y 4-[1(Z)-Enil-(5 β ,6 β)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [E22(Z) β]****C₂₀H₃₁NO₅****M_m: 365.21 g/mol.****R_f: 0.50 (hex./AcOEt 1:1).****IR, ν [para la mezcla 1:1 de E22(Z) α /(Z) β]:** 1761, 1729, 1450, 1314, 1203, 1041, 736 cm⁻¹.**RMN ¹H, δ (400 MHz)** [entre paréntesis, las señales del isómero E22(Z) β]: 1.22 (s, 6H, C₁₀-Me); 1.24 (1.26) (s, 3H, C₁₀-Me); 1.40 y 1.41 (2s, 12H, C₁-Me₂); 1.40-1.50 (1.60-1.70) (m, 2H, H₈); 1.75 (s, 6H, C₆-Me); 2.25-2.35 (2.00-2.10) (m, 2H, H₇); 2.62 (2.65, J = 4.4, 8.7) (dd, 1H, J_{9,8a} = 4.9 Hz, J_{9,8b} = 9.3 Hz, H₉); 3.35 (3.34) (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 6H, COOMe); 4.36 (d, 2H, J_{3,4} = 4.8 Hz, H₃); 4.50 (4.47) (dd, 1H, J_{4,3} = 4.8 Hz, J_{4,5} = 9.7 Hz, H₄); 5.27 (d, 2H, J_{5,4} = 9.7 Hz, H₅); 5.78 (J = 15.9) (d, 2H, J_{3',2'} = 16.0 Hz, H₃); 6.89 (6.90, J = 15.9) (d, 1H, J_{2',3'} = 16.0 Hz, H₂) ppm.**RMN ¹³C, δ (100 MHz)** [entre paréntesis, las señales del isómero E22(Z) β]: 18.6 (18.7) y 24.7 (C₁₀-Me₂); 23.5 (C₆-Me); 25.4 y 25.7 (C₁-Me₂); 26.7 (27.4) (C₈); 28.8 (29.0) (C₇); 51.5 (COOMe); 55.1 (55.2) (C₄); 56.4 (C₁); 58.3 (58.4) (OMe); 58.6 (C₁₀); 63.2 (63.6) (C₉); 83.6 (83.5) (C₃); 118.9 (C₃); 122.0 (121.7) (C₅); 140.9 (141.1) (C₆); 150.7 (C₂); 166.4 (166.2) (C₂); 166.6 (COOMe) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF** [para la mezcla 1:1 de E22(Z) α /(Z) β]: 388.2080, calculado para C₂₀H₃₁NO₅Na (M⁺ + 23): 388.2094.**4-[1(E)-Enil-(5,6)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidinona [E23(E)]****C₁₇H₂₆N₂O₃****M_m: 306.18 g/mol.****R_f: 0.44 (hex./AcOEt 1:1).****IR, ν : 2241, 1763, 1453, 1346, 1250, 1031, 869 cm⁻¹.****RMN ¹H, δ (200 MHz):** 1.21 y 1.24 (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.55-1.80 (m, 2H, H₈); 1.66 y 1.69 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.77 (s, 3H, C₆-Me); 2.15-2.30 (m, 2H, H₇); 2.67 (t, 1H, J_{9,8a}=J_{9,8b} = 6.1 Hz, H₉); 3.34 (s, 3H, OMe); 4.45 (d, 1H, J_{3,4} = 4.9 Hz, H₃); 4.58 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.9 Hz, J_{4,5} = 9.9 Hz, H₄); 5.35 (d, 1H, J_{5,4} = 9.9 Hz, H₅) ppm.**RMN ¹³C, δ (50 MHz):** 16.6 (C₆-Me); 18.5 y 25.9 (C₁₀-Me₂); 24.6 y 26.5 (C₁-Me₂); 26.8 (C₈); 36.6 (C₇); 49.6 (C₁); 56.1 (C₄); 58.0 (C₁₀); 58.3 (OMe); 63.4 (C₉); 83.8 (C₃); 118.8 (C₅); 119.7 (CN); 143.2 (C₆); 165.7 (C₂) ppm.**EM alta resolución, Q-TOF:** 329.1820, calculado para C₁₇H₂₆N₂O₃Na (M⁺ + 23): 329.1836.

4-[1(Z)-Enil-(5 α ,6 α)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidinona [E23(Z) α] y 4-[1(Z)-Enil-(5 β ,6 β)-epoxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidinona [E23(Z) β]

$C_{17}H_{26}N_2O_3$ M_m : 306.18 g/mol.

R_f : 0.44 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν [para la mezcla 1:1 de E23(Z) α /(Z) β]: 2238, 1767, 1454, 1347, 1216, 1034, 864 cm^{-1} .

RMN 1H , δ (400 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero E23(Z) β]: 1.25 (s, 6H, C_{10} -Me); 1.26 (1.28) (s, 3H, C_{10} -Me); 1.69 (1.71) y 1.70 (1.72) (2s, 6H, C_{11} -Me $_2$); 1.70-1.80 (1.45-1.65) (m, 2H, H_8); 1.83 (s, 6H, C_6 -Me); 2.35-2.45 (2.15-2.25) (m, 2H, H_7); 2.66 (2.70, $J = 4.8, 7.6$) (dd, 1H, $J_{9,8a} = 4.3$ Hz, $J_{9,8b} = 8.3$ Hz, H_9); 3.39 (3.38) (s, 3H, OMe); 4.45 (d, 2H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 4.65 (4.63, $J_{4,5} = 8.3$) (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H_4); 5.37 (5.35, $J = 8.3$) (d, 1H, $J_{5,4} = 9.2$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero E23(Z) β]: 23.6 (C_6 -Me); 18.6 y 26.6 (C_{10} -Me $_2$); 18.7 y 24.7 (26.0) (C_{11} -Me $_2$); 26.7 (27.3) (C_8); 28.9 (29.1) (C_7); 49.7 (49.8) (C_{11}); 56.0 (56.1) (C_4); 58.5 (OMe); 58.7 (C_{10}); 63.2 (63.6) (C_9); 84.1 (C_3); 119.7 (CN); 120.1 (119.9) (C_5); 143.0 (143.2) (C_6); 166.0 (165.9) (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF [para la mezcla 1:1 de E23(Z) α /(Z) β]: 329.1825, calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_3Na$ ($M^+ + 23$): 329.1836.

5.5.2. Estudios de ciclación radicalaria con Cp_2TiCl .

SÍNTESIS DE C1, C2 y P1

Epóxido (mg, mmol)	Adición-Tiempo	Carbacefamicinas (mg, %) ^a		Carbapenamicinas (mg, %) ^a
(+)-E1 α (262, 0.51)	directa-3h	(+)-C1ba (69, 26)	(+)-C2ba (85, 32)	
(+)-E1 β (220, 0.43)	directa-4h	(+)-C1ab (45, 20)	(+)-C2ab (16, 7)	(+)-P1 (11, 5)
(-)-E1 α (400, 0.77)	directa-16h	(-)-C1ba (88, 22)	(-)-C2ba (152, 38)	
(-)-E1 β (200, 0.39)	directa-5h	(-)-C1ab (30, 15)	(-)-C2ab (16, 8)	

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, se hacen reaccionar los epóxidos E1 con Cp_2TiCl según las condiciones de reacción que se detallan en el esquema. Las carbacefamicinas (+)-C1ba y (+)-C2ba fueron separadas por HPLC.

Los isómeros mayoritarios (+)-C1ab y (-)-C2ba presentaron las mismas propiedades físicas que las descritas para estos mismos compuestos obtenidos desde los epóxidos (+)-E1 β y (-)-E1 α , respectivamente, por adición inversa.^{219c}

(+)-2 β -[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4 β -fenil-5 α -hidroxi-7 α -metoxi-3 α -metoxicarbonilmetil-6 β H-carbacefamicina [(+)-C1ba]

$C_{27}H_{37}NO_9$ M_m : 519.26 g/mol.

R_f : 0.26 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: + 56 ($c = 1$, $CHCl_3$).

IR, ν : 3509, 1761, 1738, 1215, 1070, 700 cm^{-1} .

RMN 1H , δ (400 MHz): 1.26, 1.34, 1.35 y 1.54 (4s, 12H, C_5 -Me $_2$); 2.31 (dd, 1H, $J_{1'a,1''b} = 16.8$ Hz, $J_{1'a,3} = 4.6$ Hz, $H_{1'a}$); 2.58 (dd, 1H, $J_{1''b,1'a} = 16.8$ Hz, $J_{1''b,3} = 9.0$ Hz, $H_{1''b}$); 3.25-3.32 (m, 2H, H_3 / H_4); 3.58 (s, 3H, COOMe); 3.65 (s, 3H, OMe); 3.90 (d, 1H, $J_{1',2'} = 8.0$ Hz, $H_{1'}$); 3.95-4.00 (m, 3H, $H_{2'}$ / $H_{3'}$ / $H_{4'a}$); 4.11 (t, 1H, $J_{6,5} = J_{6,7} = 4.7$ Hz, H_6); 4.14 (dd,

^1H , $J_{4b,3'} = 5.2$ Hz, $J_{4b,4'a} = 9.2$ Hz, H_{4b}); 4.37 (d, 1H, $J_{2,3} = 7.2$ Hz, H_2); 4.50 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$ Hz, H_5); 4.76 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.7$ Hz, H_7); 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.4, 26.3 y 26.8 (2C) ($C_5\text{-Me}_2$); 32.9 ($C_{1'}$); 34.5 (C_3); 49.7 (C_4); 50.6 (C_2); 51.6 (COOMe); 53.1 (C_6); 59.7 (OMe); 67.8 ($C_{4'}$); 68.6 (C_5); 77.3 (C_3); 78.9 ($C_{1'}$); 79.1 (C_2); 85.3 (C_7); 109.4 y 110.1 (C_5); 126.8 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 129.6 (2C, CH_{Ph}); 138.6 (C_{Ph}); 168.6 (C_8); 172.6 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 205.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2573, calculado para $C_{27}H_{38}NO_9$ ($M^+ + 1$): 520.2541.

(+) 2β -[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4 β -fenil-5 α -hidroxi-7 α -metoxi-3 β -metoxicarbonilmetil-6 β H-carbacefamicina [(+) $C2ba$]

$C_{27}H_{37}NO_9$ **M_m : 519.25 g/mol.**

R_f : 0.30 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: + 64 ($c = 1$, $CHCl_3$).

IR, ν : 3511, 1761, 1738, 1165, 1020 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.32, 1.39, 1.43 y 1.47 (4s, 12H, $C_5\text{-Me}_2$); 2.20-2.35 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.55-2.65 (m, 1H, H_3); 2.82 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 11.2$ Hz, H_4); 3.47 (d, 1H, $J_{OH,5} = 10.8$ Hz, $C_5\text{-OH}$); 3.54 (s, 3H, COOMe); 3.68 (s, 3H, OMe); 3.70 (d, 1H, $J_{1',2'} = 8.4$ Hz, $H_{1'}$); 3.96 (dd, 1H, $J_{4'a,3'} = 4.2$ Hz, $J_{4'a,4'b} = 8.6$ Hz, $H_{4'a}$); 4.01-4.06 (m, 2H, $H_{2'}$ / H_3); 4.08 (d, 1H, $J_{2,3} = 6.4$ Hz, H_2); 4.13 (dd, 1H, $J_{4b,3'} = 6.4$ Hz, $J_{4b,4'a} = 8.6$ Hz, H_{4b}); 4.24 (dd, 1H, $J_{6,5} = 7.2$ Hz, $J_{6,7} = 4.4$ Hz, H_6); 4.41 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 11.2$ Hz, $J_{5,6} = 7.2$ Hz, $J_{5,OH} = 10.8$ Hz, H_5); 4.81 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.4$ Hz, H_7); 7.20-7.35 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.2, 26.5, 26.7 y 27.0 ($C_5\text{-Me}_2$); 38.3 ($C_{1'}$); 40.6 (C_3); 50.7 (C_4); 51.5 (COOMe); 53.8 (C_6); 54.3 (C_2); 59.7 (OMe); 67.7 ($C_{4'}$); 72.9 (C_5); 77.3 (C_3); 77.7 ($C_{1'}$); 81.7 (C_2); 86.6 (C_7); 109.6 y 109.8 (C_5); 127.2 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 139.4 (C_{Ph}); 171.0 (C_8); 172.1 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 206.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2539, calculado para $C_{27}H_{38}NO_9$ ($M^+ + 1$): 520.2541.

(+) 2β -[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4 α -fenil-5 β -hidroxi-7 α -metoxi-3 α -metoxicarbonilmetil-6 β H-carbacefamicina [(+) $C1ab$]

$C_{27}H_{37}NO_9$ **M_m : 519.25 g/mol.**

R_f : 0.25 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: + 11 ($c = 1$, $CHCl_3$).

IR, ν : 3509, 1761, 1738, 1209, 1063 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.39, 1.41, 1.42 y 1.44 (4s, 12H, $C_5\text{-Me}_2$); 1.65 (s ancho, 1H, $C_5\text{-OH}$); 2.20-2.35 (m, 2H, $H_{1'}$); 2.55-2.65 (m, 1H, H_3); 3.56 (s, 3H, COOMe); 3.59 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.0$ Hz, $J_{4,5} = 10.8$ Hz, H_4); 3.64 (s, 3H, OMe); 3.78 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8.8$ Hz, $J_{6,7} = 4.2$ Hz, H_6); 3.87 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 6.4$ Hz, $J_{2',3'} = 8.4$ Hz, $H_{2'}$); 3.91 (d, 1H, $J_{2,1'} = 4.7$ Hz, H_2); 3.98 (dd, 1H, $J_{4'a,3'} = 5.2$ Hz, $J_{4'a,4'b} = 8.5$ Hz, $H_{4'a}$); 4.08-4.13 (m, 1H, H_3); 4.18 (dd, 1H, $J_{4b,3'} = 6.3$ Hz, $J_{4b,4'a} = 8.5$ Hz, H_{4b}); 4.32 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 4.7$ Hz, $J_{1',2'} = 6.4$ Hz, $H_{1'}$); 4.39 (dd, 1H, $J_{5,4} = 10.8$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, H_5); 4.72 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.2$ Hz, H_7); 7.22-7.31 (m, 3H, H_{Ph}); 7.37-7.39 (m, 2H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.5, 26.4, 27.3 y 27.4 ($C_5\text{-Me}_2$); 31.8 ($C_{1'}$); 41.3 (C_3); 47.0 (C_4); 51.6 (COOMe); 52.2 (C_2); 58.6 (C_6); 59.1 (OMe); 62.7 (C_5); 67.8 ($C_{4'}$); 77.3 (C_3); 79.5 (C_2); 81.6 ($C_{1'}$); 84.9 (C_7); 110.0 y 110.5 (C_5); 127.3 (2C, CH_{Ph}); 129.0 (3C, CH_{Ph}); 138.0 (C_{Ph}); 168.3 (C_8); 172.4 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 207.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2542, calculado para $C_{27}H_{38}NO_9$ ($M^+ + 1$): 520.2541.

(+) 2β -[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4 α -fenil-5 β -hidroxi-7 α -metoxi-3 β -metoxicarbonilmetil-6 β H-carbacefamicina [(+) $C2ab$]

$C_{27}H_{37}NO_9$ **M_m : 519.25 g/mol.**

R_f : 0.28 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: + 26 ($c = 1$, $CHCl_3$).

IR, ν : 3480, 1761, 1738, 1212, 1065, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.31, 1.39, 1.46 y 1.50 (4s, 12H, $C_5\text{-Me}_2$); 2.10 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 12.8$ Hz, $J_{1'a,3} = 4.8$ Hz, $H_{1'a}$); 2.20 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 12.8$ Hz, $J_{1'b,3} = 10.8$ Hz, $H_{1'b}$); 2.33 (s ancho, 1H, OH); 2.65-2.75 (m, 1H, H_3); 3.05 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 10.6$ Hz, H_4); 3.55 (s, 3H, COOMe); 3.59 (s, 3H, OMe); 3.70 (t, 1H, $J_{2,1'} = J_{2,3'} = 7.9$ Hz, H_2); 3.85 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8.6$ Hz, $J_{6,7} = 4.1$ Hz, H_6); 3.95-4.00 (m, 3H, $H_{1'}$ / H_{4a} / H_5); 4.12-4.16 (m, 2H, H_3 / H_{4b}); 4.27 (d, 1H, $J_{2,1'} = 6.4$ Hz, H_2); 4.68 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.1$ Hz, H_7); 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.3, 26.3, 26.8 y 27.0 ($\text{C}_5\text{-Me}_2$); 35.5 ($\text{C}_{1'}$); 40.2 (C_3); 48.2 (C_2); 50.6 (C_4); 51.7 (COOMe); 58.8 (C_6); 59.0 (OMe); 67.7 (C_4'); 70.4 (C_5); 77.3 ($\text{C}_{1'}$); 78.4 (C_2); 78.8 (C_3); 85.0 (C_7); 110.0 y 110.3 (C_5); 127.8 (2C, CH_{Ph}); 128.7 (CH_{Ph}); 129.0 (CH_{Ph}); 129.2 (CH_{Ph}); 138.5 (C_{Ph}); 167.5 (C_8); 171.7 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 208.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2527, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_9$ ($\text{M}^+ + 1$): 520.2541.

(+)-2 β -[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4 β -(1 α -hidroxibencil)-6 α -metoxi-3 β -metoxycarbonilmetil-5 β H-carbapenamicina [(+)-P1]

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_9$ **M_m: 519.26 g/mol.**

R_f : 0.32 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: + 14 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 3488, 1761, 1738, 1215, 1070, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.32, 1.45, 1.47 y 1.49 (4s, 12H, $\text{C}_5\text{-Me}_2$); 2.25-2.35 (m, 2H, $\text{H}_{1'}$); 2.62 (dt, 1H, $J_{4,3} = 5.7$ Hz, $J_{4,5} = J_{4,6} = 11.3$ Hz, H_4); 2.85-2.95 (m, 1H, H_3); 3.65 (s, 6H, COOMe / OMe); 3.77 (t, 1H, $J_{2,1'} = J_{2,3'} = 8.2$ Hz, H_2); 3.98 (dd, 1H, $J_{4'a,3'} = 4.3$ Hz, $J_{4'a,4'b} = 8.5$ Hz, $\text{H}_{4'a}$); 4.00 (dd, 1H, $J_{5,4} = 11.3$ Hz, $J_{5,6} = 4.9$ Hz, H_5); 4.05-4.10 (m, 1H, H_3'); 4.10 (d, 1H, $J_{6,4} = 11.3$ Hz, H_6); 4.14 (dd, 1H, $J_{2,1'} = 1.5$ Hz, $J_{2,3} = 5.5$ Hz, H_2); 4.15 (t, 1H, $J_{4'b,3} = J_{4'b,4'a} = 8.5$ Hz, $\text{H}_{4'b}$); 4.39 (dd, 1H, $J_{1',2} = 1.5$ Hz, $J_{1',2'} = 8.2$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.70 (d, 1H, $J_{6,5} = 4.9$ Hz, H_6); 7.20-7.35 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.2, 26.6, 26.8 y 27.0 ($\text{C}_5\text{-Me}_2$); 32.5 (C_3); 39.6 ($\text{C}_{1'}$); 48.8 (C_4); 51.6 (COOMe); 54.3 (C_2); 59.5 (OMe); 60.1 (C_5); 67.6 (C_4'); 68.6 (C_8); 76.9 (C_3'); 77.5 (C_2); 83.3 ($\text{C}_{1'}$); 85.0 (C_6); 109.2 y 109.9 (C_5); 127.1 (CH_{Ph}); 128.5 (3C, CH_{Ph}); 129.2 (CH_{Ph}); 139.6 (C_{Ph}); 172.0 (C_7); 172.6 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 209.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2560, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_9$ ($\text{M}^+ + 1$): 520.2541.

(-)-2 β -[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4 β -fenil-5 α -hidroxi-7 β -metoxi-3 α -metoxycarbonilmetil-6 α H-carbacefamicina [(-)-C1ba]

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_9$ **M_m: 519.26 g/mol.**

R_f : 0.30 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: - 20 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 3466, 1761, 1750, 1215, 1065, 700 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.31, 1.32, 1.35 y 1.59 (4s, 12H, $\text{C}_5\text{-Me}_2$); 2.08 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 16.2$ Hz, $J_{1'a,3} = 3.2$ Hz, $\text{H}_{1'a}$); 2.37 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 16.2$ Hz, $J_{1'b,3} = 8.0$ Hz, $\text{H}_{1'b}$); 2.45-2.55 (m, 1H, H_3); 3.00 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 11.2$ Hz, H_4); 3.35 (dd, 1H, $J_{6,5} = 7.5$ Hz, $J_{6,7} = 4.3$ Hz, H_6); 3.52 (s, 3H, OMe); 3.55-3.65 (m, 1H, H_2); 3.58 (s, 3H, COOMe); 3.95-4.05 (m, 3H, H_2' / $\text{H}_{4'a}$ / H_5); 4.05-4.15 (m, 2H, H_3' / $\text{H}_{4'b}$); 4.20 (dd, 1H, $J_{1',2} = 3.4$ Hz, $J_{1',2'} = 8.1$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.50 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.3$ Hz, H_7); 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.4, 26.5, 26.6 y 26.8 ($\text{C}_5\text{-Me}_2$); 32.7 ($\text{C}_{1'}$); 40.2 (C_3); 51.6 (COOMe); 53.3 (C_4); 58.4 (C_6); 58.5 (C_2); 59.0 (OMe); 68.0 (C_4'); 70.2 (C_5); 76.7 ($\text{C}_{1'}$); 77.3 (C_3); 77.7 (C_2); 83.3 (C_7); 109.4 y 109.7 (C_5); 127.8 (2C, CH_{Ph}); 129.1 (3C, CH_{Ph}); 138.6 (C_{Ph}); 163.2 (C_8); 171.7 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 210.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2568, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_9$ ($\text{M}^+ + 1$): 520.2541.

(-)-2 β -[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4 β -fenil-5 α -hidroxi-7 β -metoxi-3 β -metoxycarbonilmetil-6 α H-carbacefamicina [(-)-C2ba]

$\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_9$ **M_m: 519.25 g/mol.**

R_f : 0.27 (hex./AcOEt 4:6).

$[\alpha]_D$: - 41 ($c = 1$, CHCl_3).

IR, ν : 3449, 1757, 1748, 1219, 1067, 841 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.23, 1.33, 1.34 y 1.51 (4s, 12H, $\text{C}_5\text{-Me}_2$); 2.22 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.3$ Hz, $J_{1'a,3} = 3.4$ Hz, $\text{H}_{1'a}$); 2.66 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.3$ Hz, $J_{1'b,3} = 8.0$ Hz, $\text{H}_{1'b}$); 2.80-2.86 (m, 1H, H_3); 3.14 (dd, 1H, $J_{4,3} = 3.6$ Hz, $J_{4,5} = 11.5$ Hz, H_4); 3.38 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8.2$ Hz, $J_{6,7} = 4.3$ Hz, H_6); 3.41 (s, 3H, COOMe); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.78 (dd, 1H, $J_{2,1'} = 3.8$ Hz, $J_{2,3} = 3.6$ Hz, H_2); 3.90 (dd, 1H, $J_{2',1'} = 7.2$ Hz, $J_{2',3'} = 7.9$ Hz, H_2'); 3.96-4.06 (m, 2H, H_3' / $\text{H}_{4'a}$); 4.11 (dd, 1H, $J_{4'b,3'} = 3.4$ Hz, $J_{4'b,4'a} = 7.9$ Hz, $\text{H}_{4'b}$); 4.27 (dd, 1H, $J_{1',2} = 3.8$ Hz, $J_{1',2'} = 7.2$ Hz, $\text{H}_{1'}$); 4.37 (dd, 1H, $J_{5,4} = 11.5$ Hz, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, H_5); 4.59 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.3$ Hz, H_7); 7.27-7.41 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 25.3, 26.5, 26.9 (2C) ($\text{C}_5\text{-Me}_2$); 28.7 ($\text{C}_{1'}$); 42.0 (C_3); 51.2 (COOMe); 53.4 (C_4); 59.1 (2C, C_6 / OMe); 60.2 (C_2); 62.7 (C_5); 67.9 (C_4'); 77.5 (C_3); 78.2 (2C, $\text{C}_{1'}$ / C_2); 83.7 (C_7); 109.7 y 110.1 (C_5); 127.4 (CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 129.1 (2C, CH_{Ph}); 137.7 (C_{Ph}); 164.0 (C_8); 172.6 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 211.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2547, calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NO}_9$ ($\text{M}^+ + 1$): 520.2541.

(-)-2β-[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4α-fenil-5β-hidroxi-7β-metoxi-3α-metoxicarbonilmetil-6αH-carbacefamicina [(-)C1ab]

C₂₇H₃₇NO₉

M_m: 519.60 g/mol.

R_f: 0.29 (hex./AcOEt 4:6).

[α]_D: -23 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν: 3480, 1759, 1738, 1215, 1070, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.34, 1.36, 1.42 y 1.59 (4s, 12H, C₅-Me₂); 2.17 (dd, 1H, J_{1''a,1''b} = 15.7 Hz, J_{1''a,3} = 8.1 Hz, H_{1''a}); 2.44 (dd, 1H, J_{1''b,1''a} = 15.7 Hz, J_{1''b,3} = 5.3 Hz, H_{1''b}); 3.35-3.45 (m, 1H, H₃); 3.50 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.8 Hz, J_{4,5} = 3.2 Hz, H₄); 3.57 (s, 3H, COOMe); 3.60 (s, 3H, OMe); 3.85 (dd, 1H, J_{6,5} = 1.8 Hz, J_{6,7} = 4.8 Hz, H₆); 4.00-4.12 (m, 4H, H₂ / H_{3'} / H_{4'a} / H₅); 4.15 (dd, 1H, J_{4'b,3'} = 3.5 Hz, J_{4'b,4'a} = 6.0 Hz, H_{4'b}); 4.19 (t, 1H, J_{2',1'} = J_{2',3'} = 8.3 Hz, H_{2'}); 4.30 (dd, 1H, J_{1',2'} = 1.9 Hz, J_{1',2'} = 8.3 Hz, H_{1'}); 4.51 (d, 1H, J_{7,6} = 4.8 Hz, H₇); 7.20-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 25.2, 25.3, 26.7 y 26.8 (C₅-Me₂); 32.1 (C₃); 34.4 (C_{1''}); 49.9 (C₄); 51.5 (COOMe); 51.8 (C₆); 56.6 (C₂); 59.4 (OMe); 68.0 (C_{4'}); 69.1 (C₅); 76.5 (C_{1'}); 77.3 (C_{2'}); 77.7 (C_{3'}); 84.0 (C₇); 109.3 y 109.7 (C₅); 127.2 (CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 130.1 (2C, CH_{Ph}); 138.4 (C_{Ph}); 163.7 (C₈); 172.1 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 212.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.5980, calculado para C₂₇H₃₈NO₉ (M⁺ + 1): 520.2541.

(-)-2β-[(1',2';3',4'-Di-O-isopropiliden)-D-arabino-1',2';3',4'-tetrahidroxibutil]-4α-fenil-5β-hidroxi-7β-metoxi-3β-metoxicarbonilmetil-6αH-carbacefamicina [(-)C2ab]

C₂₇H₃₇NO₉

M_m: 519.26 g/mol.

R_f: 0.25 (hex./AcOEt 4:6).

[α]_D: -6 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν: 3480, 1761, 1738, 1215, 1070, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.26, 1.30, 1.33 y 1.37 (4s, 12H, C₅-Me₂); 2.75-2.85 (m, 2H, H_{1''}); 3.00-3.10 (m, 1H, H₃); 3.35 (s ancho, 1H, OH); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.66 (s, 3H, COOMe); 3.74 (d, 1H, J_{2,1'} = 6.4 Hz, H₂); 3.90 (dd, 1H, J_{6,5} = 2.8 Hz, J_{6,7} = 4.8 Hz, H₆); 3.93 (dd, 1H, J_{2',1'} = 6.4 Hz, J_{2',3'} = 8.8 Hz, H_{2'}); 4.00-4.05 (m, 2H, H_{3'} / H_{4'a}); 4.15 (dd, 1H, J_{4'b,3'} = 6.0 Hz, J_{4'b,4'a} = 8.7 Hz, H_{4'b}); 4.23 (d, 1H, J_{4,5} = 3.2 Hz, H₄); 4.45 (dd, 1H, J_{5,4} = 3.2 Hz, J_{5,6} = 2.8 Hz, H₅); 4.55 (t, 1H, J_{1',2'} = J_{1',2'} = 6.4 Hz, H_{1'}); 4.76 (dd, 1H, J_{7,5} = 0.9 Hz, J_{7,6} = 4.8 Hz, H₇); 7.20-7.35 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 25.3, 26.3, 27.3 y 27.4 (C₅-Me₂); 29.6 (C_{1''}); 37.4 (C₃); 51.4 (COOMe); 53.7 (C₄); 55.2 (C₂); 59.4 (C₆); 59.5 (OMe); 68.0 (C_{4'}); 69.5 (C₅); 77.2 (C_{2'}); 77.9 (C_{3'}); 79.4 (C_{1'}); 84.5 (C₇); 109.9 y 110.1 (C₅); 126.7 (CH_{Ph}); 127.7 (CH_{Ph}); 128.7 (3C, CH_{Ph}); 141.3 (C_{Ph}); 165.5 (C₈); 173.3 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 213.

EM alta resolución, Q-TOF: 520.2568, calculado para C₂₇H₃₈NO₉ (M⁺ + 1): 520.2541.

SÍNTESIS DE 32, C3 y C4

Epóxido (mg, mmol)	Adición-Tiempo	Alqueno (mg, %) ^a	Carbacefamicinas (mg, %) ^a
E3α/E3β (3:1) (500, 1.5)	directa-2h ^b	32 (88, 18)	C3ba / C4ba (1:1) ^c (185, 37)
E3α/E3β (3:1) (280, 0.8)	inversa-2h ^b	32 (21, 8)	C3ba / C4ba (1:1) ^c (138, 49)

^a Rendimientos calculados para los compuestos o mezclas aislados por CC.

^b En estas reacciones, se recuperó también el epóxido **E3β**: 22 mg (4%), por adición directa y 34 mg (12%), por inversa.

^c Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

El tratamiento de la mezcla diastereomérica de las epoximonolactamas **E3α/β** 3:1 con Cp₂TiCl siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117 condujo, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, al alqueno **32** y a una mezcla 1:1 de las carbacefamicinas **C3ba/C4ba**.

Las propiedades físicas del alqueno **32** coinciden con las descritas para este compuesto en la página 134.

5 α -Hidroxi-4 β -fenil-2,2-dimetil-7 β -metoxi-3 α -metoxycarbonilmetil-6 α H-carbacefamicina (C3ba) y 5 α -hidroxi-4 β -fenil-2,2-Dimetil-7 β -metoxi-3 β -metoxycarbonilmetil-6 α H-carbacefamicina (C4ba)

$C_{19}H_{25}NO_5$

M_m : 347.16 g/mol.

R_f : 0.32 (C3ba), 0.31 (C4ba) (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 1:1 de C3ba/C4ba): 3448, 1750, 1739, 1455, 1378, 1218, 1023, 911 cm^{-1} .

RMN 1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero C4ba): 1.15 (1.48) y 1.47 (1.63) (2s, 6H, C_2-Me_2); 1.92 (2.27, d, $J_{1'a,1'b} = 16.6$) (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 16.1$ Hz, $J_{1'a,3} = 5.8$ Hz, $H_{1'a}$); 2.01 (2.42, d, $J_{1'b,1'a} = 16.6$) (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 16.1$ Hz, $J_{1'b,3} = 4.0$ Hz, $H_{1'b}$); 2.50-2.60 (2.32-2.48) (m, 1H, H_3); 2.61 (3.42, dd, $J_{4,3} = 3.6$, $J_{4,5} = 11.6$) (t, 1H, $J_{4,3}=J_{4,5} = 10.7$ Hz, H_4); 3.46 (3.28) (s, 3H, COOMe); 3.46 (3.45, $J = 8.5$, 4.2) (dd, 1H, $J_{6,5} = 10.7$ Hz, $J_{6,7} = 4.1$ Hz, H_6); 3.59 (3.52) (s, 3H, OMe); 3.97 (4.26, dd, $J_{5,4} = 11.6$, $J_{5,6} = 8.5$) (t, 1H, $J_{5,4}=J_{5,6} = 10.7$ Hz, H_5); 4.46 (4.49, $J = 4.2$) (d, 1H, $J_{7,6} = 4.1$ Hz, H_7); 7.23-7.37 (m, 10H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero C4ba): 19.7 (24.5) y 23.3 (25.8) (C_2-Me_2); 34.5 (29.9) (C_1); 47.2 (48.4) (C_3); 51.7 (51.5) (COOMe); 52.1 (47.6) (C_4); 55.8 (56.6) (C_6); 56.2 (56.3) (C_2); 59.0 (59.1) (OMe); 70.3 (62.9) (C_5); 83.9 (83.5) (C_7); 127.2 (127.8) (2C, CH_{Ph}); 129.0 (128.8) (3C, CH_{Ph}); 137.9 (138.4) (C_{Ph}); 166.1 (164.6) (C_8); 172.3 (173.3) (COOMe) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 214 y 215.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:1 de C3ba/C4ba): 370.1637, calculado para $C_{19}H_{25}NO_5Na$ ($M^+ + 23$): 370.1625.

SÍNTESIS DE C5 y C6

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.

^b En ambas reacciones, se recuperaron 142 mg del epóxido E16 β (33%).

^c Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN 1H .

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, una mezcla 2:1 de las epoximono-lactamas E16 α /E16 β , por tratamiento con Cp_2TiCl , se transformó parcialmente, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, en una mezcla 3:1 de las carbacefamicinas C5ba/C6ba.

2,2-Dimetil-4 β -fenil-3 α ,5 α -dihidroxi-7 β -metoxi-6 α H-carbacefamicina (C5ba) y 2,2-Dimetil-4 β -fenil-3 β ,5 α -dihidroxi-7 β -metoxi-6 α H-carbacefamicina (C6ba)

$C_{16}H_{21}NO_4$

M_m : 291.16 g/mol.

R_f : 0.11 (benc./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 3:1 de C5ba/C6ba): 3421, 1757, 1604, 1505, 1459, 1383, 1029, 919 cm^{-1} .

RMN 1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero C6ba): 1.22 (1.32) y 1.68 (1.62) (2s, 6H, C_2-Me_2); 2.75 (3.12, dd, $J_{4,3} = 1.7$, $J_{4,5} = 12.0$) (t, 1H, $J_{4,3}=J_{4,5} = 10.7$ Hz, H_4); 3.53 (3.54, $J_{6,5} = 7.8$) (dd, 1H, $J_{6,5} = 8.8$ Hz, $J_{6,7} = 4.2$ Hz, H_6); 3.54 (3.58) (s, 3H, OMe); 3.64 (3.41, $J = 1.7$) (d, 1H, $J_{3,4} = 10.7$ Hz, H_3); 4.00 (4.63, $J = 12.0$, 7.8) (dd, 1H, $J_{5,4} = 10.7$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, H_5); 4.48 (4.50) (d, 1H, $J_{7,6} = 4.2$ Hz, H_7); 7.23-7.40 (m, 10H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero C6ba): 18.2 (22.1) y 23.8 (23.7) (C_2-Me_2); 53.5 (49.8) (C_4); 55.8 (56.1) (C_6); 56.9 (57.2) (C_2); 59.1 (OMe); 69.2 (63.5) (C_5); 77.3 (78.6) (C_3); 83.4 (C_7); 127.6 (128.1) (CH_{Ph}); 129.1 (128.4) (2C, CH_{Ph}); 129.3 (128.7) (2C, CH_{Ph}); 137.0 (138.3) (C_{Ph}); 165.5 (C_8) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 216 y 217.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 3:1 de C5ba/C6ba): 292.1560, calculado para $C_{16}H_{22}NO_4$ ($M^+ + 1$): 292.1543.

SÍNTESIS DE C7 y C8

El tratamiento del compuesto **(±)E6β** (510 mg, 1.7 mmol) con Cp₂TiCl durante 4 h en condiciones de adición inversa, siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, condujo a 70 mg de una mezcla 1:2 de las carbacefamicinas **C7ab/C8ab** con un 14% de rendimiento, tras la purificación cromatográfica del bruto de reacción.

(±)4α-Fenil-5β-hidroxi-7β-metoxi-2α-metoxycarbonilmetil-6αH-carbacefamicina [(±)C7ab] y (±)4α-Fenil-5β-hidroxi-7β-metoxi-2β-metoxycarbonilmetil-6αH-carbacefamicina [(±)C8ab]

C₁₆H₁₉NO₅

M_m: 305.11 g/mol.

R_f: 0.22 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 1:2 de **C7ab/C8ab**): 3489, 1763, 1738, 1446, 1224, 1024, 919 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **C7ab**): 2.12 (2.20, *J* = 6.7, 14.4) (dt, 1H, *J*_{3a,2} = *J*_{3a,4} = 5.3 Hz, *J*_{3a,3b} = 15.6 Hz, H_{3a}); 2.86 (2.64, *J* = 5.9, 14.4, 6.7) (ddd, 1H, *J*_{3b,2} = 11.6 Hz, *J*_{3b,3a} = 15.6 Hz, *J*_{3b,4} = 5.3 Hz, H_{3b}); 3.42-3.50 (3.22, dt, *J*_{4,3a} = *J*_{4,3b} = 6.7, *J*_{4,5} = 10.6) (m, 1H, H₄); 3.58 (4.07, *J* = 2.8, 4.6) (dd, 1H, *J*_{6,5} = 1.9 Hz, *J*_{6,7} = 4.8 Hz, H₆); 3.61 (3.52) (s, 3H, OMe); 3.85 (3.64) (s, 3H, COOMe); 4.16 (4.45-4.54, m) (dd, 1H, *J*_{2,3a} = 5.3 Hz, *J*_{2,3b} = 11.6 Hz, H₂); 4.45-4.54 (m, 2H, H₅); 4.56 (4.76, d, *J*_{7,6} = 4.6) (dd, 1H, *J*_{7,5} = 1.0 Hz, *J*_{7,6} = 4.8 Hz, H₇); 7.19-7.37 (m, 10H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **C7ab**): 24.1 (27.5) (C₃); 41.5 (43.1) (C₄); 50.8 (48.9) (C₂); 52.1 (51.9) (C₆); 52.7 (52.2) (COOMe); 59.6 (59.8) (OMe); 68.0 (68.6) (C₅); 85.3 (C₇); 126.8 (126.5) (CH_{Ph}); 127.5 (127.2) (2C, CH_{Ph}); 128.9 (128.6) (2C, CH_{Ph}); 139.5 (140.1) (C_{Ph}); 165.6 (C₈); 168.6 (171.0) (COOMe) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 218 y 219.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:2 de **C7ab/C8ab**): 328.1137, calculado para C₁₆H₁₉NO₅Na (M⁺ + 23): 328.1155.

SÍNTESIS DE 12 y 48

Epóxido (mg, mmol)	Adición-Tiempo	Alqueno (mg, %) ^a	Hidroximonoactamas (mg, %) ^a
E7α (50, 0.2)	directa-4h	---	48a (24, 49)
E7α (50, 0.2)	inversa-5h	---	48a (35, 71)
E7α/E7β (3:2) (300, 1.2)	directa-6h	12 (23, 8)	48a / 48b (3:2) ^b (45, 15)
E7α/E7β (3:2) (300, 1.2)	inversa-6h	12 (34, 12)	48a / 48b (3:2) ^b (67, 23)

^a Rendimientos calculados para los compuestos o mezclas aislados por CC.

^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en el espectro de RMN ¹H.

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, el epóxido **E7α** y una mezcla de las epoximonolactamas **E7α/E7β** en proporción 3:2, por tratamiento con Cp₂TiCl, condujeron, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, a la monolactama **48a** y al alqueno **12** junto con una mezcla 3:2 de **48a/48b**, respectivamente.

Las propiedades físicas del alqueno **12** fueron concordantes con las descritas para este compuesto en la página 125.

4-(2-Fenil-1 α -hidroxietil)-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (48a)**C₁₅H₁₇NO₃****M_m**: 259.11 g/mol.**R_f**: 0.52 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν : 3450, 3284, 1747, 1620, 1230, 1046, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 2.30 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.5$ Hz, H_{3'}); 2.40 (s ancho, 1H, OH); 2.78 (dd, 1H, $J_{6a,5} = 8.8$ Hz, $J_{6a,6b} = 13.7$ Hz, H_{6a}); 2.97 (dd, 1H, $J_{6b,5} = 4.3$ Hz, $J_{6b,6a} = 13.7$ Hz, H_{6b}); 3.62 (s, 3H, OMe); 3.85 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 5.1$ Hz, H₄); 3.98 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 17.7$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.5$ Hz, H_{1'a}); 4.36 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 17.7$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.5$ Hz, H_{1'b}); 4.11 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 5.1$ Hz, $J_{5,6a} = 8.8$ Hz, $J_{5,6b} = 4.3$ Hz, H₅); 4.50 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H₃); 7.24-7.34 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 30.9 (C_{1'}); 40.5 (C₆), 59.4 (OMe); 60.0 (C₄); 72.0 (C₅); 72.7 (C_{3'}); 77.2 (C_{2'}); 83.4 (C₃); 126.6 (CH_{Ph}); 128.5 (2C, CH_{Ph}); 129.4 (2C, CH_{Ph}); 137.8 (C_{Ph}); 166.9 (C₂) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 220.**EM alta resolución**, Q-TOF: 282.1091, calculado para C₁₅H₁₇NO₃Na (M⁺ + 23): 282.1101.**4-(2-Fenil-1 β -hidroxietil)-3-metoxi-1-(2-propinil)-2-azetidinona (48b)****C₁₅H₁₇NO₃****M_m**: 259.11 g/mol.**R_f**: 0.49 (hex./AcOEt 1:1).**IR**, ν (en mezclas enriquecidas): 3450, 3285, 1750, 1230, 1138, 1047, 704 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz) (en mezclas enriquecidas): 2.28 (t, 1H, $J_{3,1'} = 2.6$ Hz, H_{3'}); 2.93 (d, 1H, $J_{6,5} = 6.7$ Hz, H₆); 3.83 (s, 3H, OMe); 3.70 (dt, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6.7$ Hz, H₅); 3.82 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.0$ Hz, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H₄); 4.20 (dd, 1H, $J_{1'a,1'b} = 13.3$ Hz, $J_{1'a,3'} = 2.6$ Hz, H_{1'a}); 4.35 (dd, 1H, $J_{1'b,1'a} = 13.3$ Hz, $J_{1'b,3'} = 2.6$ Hz, H_{1'b}); 4.60 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, H₃); 7.24-7.34 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz) (en mezclas enriquecidas): 30.0 (C_{1'}); 40.5 (C₆), 59.4 (2C, C₄ / OMe); 70.9 (C₅); 73.1 (C_{3'}); 76.3 (C_{2'}); 84.3 (C₃); 128.5 (3C, CH_{Ph}); 129.2 (2C, CH_{Ph}); 137.8 (C_{Ph}); 166.6 (C₂) ppm.

SÍNTESIS DE 42 y C9 ^a Rendimientos calculados para los compuestos o mezclas aislados por CC.^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, el epóxido **E10α** y una mezcla de las epoximonolactamas **E10α/E10β** en proporción 4:5, por tratamiento con Cp₂TiCl, condujeron, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, a la bilactama **C9** y a las mezclas **C9/E10β**, por adición directa, ó **42/C9/E10β**, por adición inversa, respectivamente.

Las propiedades físicas del alqueno **42** coinciden con las descritas para este compuesto en la página 139.

2,2-Dimetil-4-fenil-7 β -metoxi-3-oxo-6 α H-4-carbapenemicina (C9)**C₁₆H₁₇NO₃****M_m**: 271.12 g/mol.**R_f**: 0.57 (hex./AcOEt 1:1).**P_f**: 176-179 °C (CH₂Cl₂/hex.).**IR**, ν (KBr): 1755, 1694, 1500, 745, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.36 y 1.83 (2s, 6H, C₂-Me₂); 3.59 (s, 3H, OMe); 4.50 (dd, 1H, $J_{6,5} = 1.9$ Hz, $J_{6,7} = 4.9$ Hz, H₆); 4.73 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.9$ Hz, H₇); 6.96 (d, 1H, $J_{5,6} = 1.9$ Hz, H₅); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 21.2 y 24.1 (C₂-Me₂); 50.7 (C₆); 59.1 (OMe); 62.0 (C₂); 86.1 (C₇); 128.0 (2C, CH_{Ph}); 128.3 (CH_{Ph}); 128.8 (2C, CH_{Ph}); 135.6 (C_{Ph}); 139.2 (C₄); 140.0 (C₅); 167.4 (C₈); 196.3 (C₃) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 272.1244, calculado para C₁₆H₁₆NO₃ (M⁺ + 1): 272.1281.

SÍNTESIS DE 47 y C10

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, una mezcla de las epoximonolactamas **E13α/E13β** en proporción 3:2, por tratamiento con Cp₂TiCl, condujo, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, a las mezclas **C10/E13α/E13β**, por adición directa, y **47/C10/E13α/E13β**, por adición inversa, respectivamente.

Conocidas las propiedades físicas de los epóxidos **E13** (págs. 146-147), a partir de los espectros correspondientes a la mezcla 1:2:7 de **C10/E13α/E13β**, se obtuvieron las que se indican a continuación para la homocarbacefamicina **C10**.

1-Azabiciclo[5.2.0]-5-fenil-2,2-dimetil-8β-metoxi-5-nonen-4-oxo-9-ona (**C10**)**C**₁₇**H**₁₉**NO**₃**M**_m: 285 g/mol.**R**_f: 0.30 (pentano/AcOEt 6:4).**IR**, ν: 1755, 1678, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.33 y 1.67 (2s, 6H, C₂-Me₂); 2.58 (d, 1H, J_{3a,3b} = 11.4 Hz, H_{3a}); 2.75 (d, 1H, J_{3b,3a} = 11.4 Hz, H_{3b}); 3.58 (s, 3H, OMe); 4.63 (d, 1H, J_{8,7} = 5.1 Hz, H₈); 4.78 (dd, 1H, J_{7,6} = 2.0 Hz, J_{7,8} = 5.1 Hz, H₇); 6.80 (d, 1H, J_{6,7} = 2.0 Hz, H₆); 7.25-7.45 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 24.8 y 27.5 (C₂-Me₂); 29.1 (C₃); 54.0 (C₂); 59.0 (C₇); 59.2 (OMe); 83.5 (C₈); 125.7 (2C, CH_{Ph}); 128.1 (CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 135.5 (C_{Ph}); 139.5 (C₅); 141.0 (C₆); 166.2 (C₉); 200.0 (C₄) ppm.

SÍNTESIS DE 15c y T1ba

^a Rendimientos calculados para los compuestos aislados por CC.

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, el epóxido **E14α** y una mezcla de los epoxibenzonitrilos **E14α/E14cβ** en proporción 1:1, por tratamiento con Cp₂TiCl, condujeron, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, a la trilactama **T1ba** y a este compuesto junto con el alqueno **15c**, respectivamente.

Las propiedades del alqueno **15c** coinciden con las descritas para este compuesto en la página 126.

4β-Fenil-2αH-3α-hidroxi-2β-metoxi-2a,3,4-tetrahidro-9b-aza-benzo[a]ciclobuta[c]ciclohepten-1,5-diona (T1ba)**C**₁₉**H**₁₇**NO**₄**M**_m: 323.12 g/mol.**R**_f: 0.21 (hex./AcOEt 6:4).**P**_i: 178-180 °C (CH₂Cl₂/hex.).**IR**, ν (KBr): 3480, 1760, 1669, 1490, 1465, 1375, 700 cm⁻¹.

RMN ¹**H**, δ (400 MHz): 2.98 (s ancho, OH); 3.73 (s, 3H, OMe); 4.28 (d, 1H, *J*_{5,6} = 7.5 Hz, H₅); 4.29 (dd, 1H, *J*_{7,6} = 9.8 Hz, *J*_{7,8} = 5.0 Hz, H₇); 4.75 (dd, 1H, *J*_{6,5} = 7.5 Hz, *J*_{6,7} = 9.8 Hz, H₆); 4.82 (d, 1H, *J*_{8,7} = 5.0 Hz, H₈); 7.11 (dt, 1H, *J*_{3',1'} = 0.7 Hz, *J*_{3',2'} = *J*_{3',4'} = 7.6 Hz, H_{3'}); 7.19 (d, 1H_{Ph}, *J* = 7.6 Hz); 7.20-7.30 (m, 4H, H_{Ph}); 7.35 (dd, 1H, *J*_{4',2'} = 1.5 Hz, *J*_{4',3'} = 7.6 Hz, H_{4'}); 7.50 (ddd, 1H, *J*_{2',1'} = 8.2 Hz, *J*_{2',3'} = 7.6 Hz, *J*_{2',4'} = 1.5 Hz, H_{2'}); 8.10 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 8.2 Hz, *J*_{1',3'} = 0.7 Hz, H_{1'}) ppm.

RMN ¹³**C**, δ (100 MHz): 59.6 (OMe); 60.1 (C₇); 69.9 (C₈); 72.4 (C₆); 84.1 (C₈); 119.3 (C_{1'}); 124.8 (C_{3'}); 127.8 (CH_{Ph}); 128.2 (2C, CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 128.9 (C₃); 131.2 (C₄); 133.3 (C₂); 135.3 (C_{Ph}); 137.0 (C₂); 163.7 (C₉); 200.0 (C₄) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 324.1224, calculado para C₁₉H₁₆NO₄ (M⁺ + 1): 324.1230.**SÍNTESIS DE T2** ^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.^b En esta reacción, se observaron trazas del epóxido **E14ta** en el bruto de reacción.^c Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en el espectro de RMN ¹H.

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, una mezcla de los epoxibenzonitrilos **E14ta/E14tb** en proporción 1:2, por tratamiento con Cp₂TiCl, condujo, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, a mezclas de las trilactamas **T2ba/T2ab** tanto por adición directa como por adición inversa durante 1 y 2 h, respectivamente.

Por sucesivas cromatografías de columna sobre gel de sílice de las mezclas **T2ba/T2ab** obtenidas, no conseguimos aislar ninguno de los isómeros puros, pero las cromatografías preparativas de fracciones enriquecidas en alguno de estos isómeros nos permitieron aislar cantidades suficientes para caracterizarlos.

4β-Fenil-2αH-3α-hidroxi-2β-metoxi-2a,3,4-tetrahidro-9b-aza-benzo[a]ciclobuta[c]ciclohepten-1,5-diona (T2ba)**C**₁₉**H**₁₇**NO**₄**M**_m: 323.10 g/mol.**R**_f: 0.38 (hex./AcOEt 6:4).**P**_i: 175-179 °C (CH₂Cl₂/hex.).**IR**, ν (KBr): 3449, 2932, 1761, 1691, 1597, 1373, 702 cm⁻¹.

RMN ¹**H**, δ (400 MHz): 1.59 (s ancho, OH); 3.57 (s, 3H, OMe); 4.06 (dd, 1H, *J*_{7,6} = 4.3 Hz, *J*_{7,8} = 2.2 Hz, H₇); 4.34 (d, 1H, *J*_{6,5} = 8.4 Hz, H₅); 4.58 (dd, 1H, *J*_{6,5} = 8.4 Hz, *J*_{6,7} = 4.3 Hz, H₆); 5.17 (d, 1H, *J*_{8,7} = 2.2 Hz, H₈); 7.19 (t, 1H, *J*_{3',2'} = *J*_{3',4'} = 7.4 Hz, H_{3'}); 7.32-7.43 (m, 6H, H_{4'} / 5H_{Ph}); 7.55 (ddd, 1H, *J*_{2',1'} = 8.2 Hz, *J*_{2',3'} = 7.4 Hz, *J*_{2',4'} = 0.9 Hz, H_{2'}); 8.33 (d, 1H, *J*_{1',2'} = 8.2 Hz, H_{1'}) ppm.

RMN ¹³**C**, δ (100 MHz): 58.4 (OMe); 64.4 (C₇); 65.8 (C₈); 74.6 (C₆); 84.0 (C₈); 119.0 (C_{1'}); 124.4 (C_{3'}); 128.1 (C₃); 128.4 (C₄); 128.8 (3C, CH_{Ph}); 129.9 (2C, CH_{Ph}); 133.1 (C_{2'}); 134.6 (C_{Ph}); 139.3 (C₂); 165.8 (C₉); 196.6 (C₄) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 221.**EM alta resolución**, Q-TOF: 346.1047, calculado para C₁₉H₁₇NO₄Na (M⁺ + 23): 346.1050.

4 α -Fenil-2 α H-3 β -hidroxi-2 β -metoxi-2a,3,4-tetrahidro-9b-aza-benzo[a]ciclobuta[c]ciclohepten-1,5-diona (T2ab)**C**₁₉**H**₁₇**NO**₄**M**_m: 323.10 g/mol.**R**_f: 0.30 (hex./AcOEt 6:4).**P**_f: 177-180 °C (CH₂Cl₂/hex.).**IR**, ν (KBr): 3449, 2927, 1762, 1682, 1454, 1374, 702 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 2.91 (s ancho, OH); 3.53 (s, 3H, OMe); 4.06 (dd, 1H, $J_{7,6}$ = 9.4 Hz, $J_{7,8}$ = 1.8 Hz, H₇); 4.23-4.27 (m, 2H, H₅ / H₆); 4.66 (d, 1H, $J_{8,7}$ = 1.8 Hz, H₈); 7.08-7.14 (m, 1H, H_{Ph}); 7.13 (t, 1H, $J_{3,2}$ = $J_{3,4}$ = 7.2 Hz, H₃); 7.26-7.34 (m, 4H, H_{Ph}); 7.37 (dd, 1H, $J_{4,2'}$ = 1.3 Hz, $J_{4,3'}$ = 7.2 Hz, H₄); 7.48 (ddd, 1H, $J_{2,1'}$ = 8.2 Hz, $J_{2,3'}$ = 7.2 Hz, $J_{2,4'}$ = 1.3 Hz, H₂); 8.14 (dd, 1H, $J_{1,2'}$ = 8.2 Hz, $J_{1,3'}$ = 0.6 Hz, H₁) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 58.3 (OMe); 65.2 (C₇); 69.9 (C₅); 72.0 (C₆); 87.3 (C₈); 119.8 (C₁); 124.8 (C₃); 127.8 (C₃); 128.1 (CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 129.1 (2C, CH_{Ph}); 131.1 (C₄); 133.4 (C₂); 135.4 (C_{Ph}); 136.1 (C₂); 163.8 (C₉); 199.7 (C₄) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 222.**EM alta resolución**, Q-TOF: 346.1035, calculado para C₁₉H₁₇NO₄Na (M⁺ + 23): 346.1050.**SÍNTESIS DE T3 y T4** ^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Sobre una disolución de la correspondiente trilactama (323 mg, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10.0 mL), se añaden sucesivamente cantidades catalíticas de DMAP, TEA (0.2 mL, 1.2 mmol) y TsCl (229 mg, 1.2 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta que por CCF se observa la desaparición total de los productos de partida. Entonces, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a 0°C, se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 veces) y los combinados orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y se concentran en Rotavapor®. El bruto de reacción se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando mezclas de hex./AcOEt 85:15 como eluyente.

4-Fenil-2 α H-2 β -metoxi-2a,3,4-tetrahidro-9b-aza-benzo[a]ciclobuta[c]ciclohepten-1,5-diona (T3)**C**₁₉**H**₁₅**NO**₃**M**_m: 305.09 g/mol.**R**_f: 0.17 (hex./AcOEt 8:2).**P**_f: 137-140 °C (pentano/éter).**IR**, ν (KBr): 1767, 1657, 1486, 1382, 1142, 764, 695 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (200 MHz): 3.72 (s, 3H, OMe); 4.80 (d, 1H, $J_{8,7}$ = 4.9 Hz, H₈); 4.92 (dd, 1H, $J_{7,6}$ = 3.8 Hz, $J_{7,8}$ = 4.9 Hz, H₇); 6.64 (d, 1H, $J_{6,7}$ = 3.8 Hz, H₆); 7.25-7.35 (m, 6H, H₃ / 5H_{Ph}); 7.57 (t, 1H, $J_{2,1'}$ = $J_{2,3'}$ = 7.5 Hz, H₂); 7.93 (d, 1H, $J_{1,2'}$ = 7.5 Hz, H₁); 8.06 (d, 1H, $J_{4,3'}$ = 7.5 Hz, H₄) ppm.

RMN ¹³C, δ (50 MHz): 55.0 (C₇); 59.5 (OMe); 83.7 (C₈); 120.5 (C₁); 125.0 (C₃); 125.2 (C₃); 127.1 (C₆); 127.7 (2C, CH_{Ph}); 128.5 (3C, CH_{Ph}); 130.8 (C₄); 134.5 (C₂); 136.4 (C₅); 137.5 (C_{Ph}); 148.6 (C₂); 163.2 (C₉); 195.6 (C₄) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 328.0926, calculado para C₁₉H₁₅NO₃Na (M⁺ + 23): 328.0944.**4-Fenil-2 α H-2 β -metoxi-2a,3,4-tetrahidro-9b-aza-benzo[a]ciclobuta[c]ciclohepten-1,5-diona (T4)****C**₁₉**H**₁₅**NO**₃**M**_m: 305.09 g/mol.**R**_f: 0.20 (hex./AcOEt 8:2).**P**_f: 140-143 °C (éter).

IR, ν (KBr): 1760, 1650, 1492, 1369, 1142, 771, 606 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 3.64 (s, 3H, OMe); 4.77 (d, 1H, $J_{8,7} = 1.9$ Hz, H_8); 4.86 (dd, 1H, $J_{7,6} = 3.4$ Hz, $J_{7,8} = 1.9$ Hz, H_7); 6.59 (d, 1H, $J_{6,7} = 3.4$ Hz, H_6); 7.24 (t, 1H, $J_{3,2} = J_{3,4} = 7.8$ Hz, H_3); 7.30-7.35 (m, 5H, H_{Ph}); 7.57 (t, 1H, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7.8$ Hz, H_2); 7.92 (d, 1H, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, H_1); 8.17 (d, 1H, $J_{4,3} = 7.8$ Hz, H_4) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 58.0 (OMe); 59.1 (C_7); 88.9 (C_8); 120.4 (C_1); 124.9 (C_3); 127.1 (C_3); 127.7 (2C, CH_{Ph}); 128.3 (3C, CH_{Ph}); 128.5 (C_6); 130.9 (C_4); 134.4 (C_2); 136.5 (C_5); 137.5 (C_{Ph}); 148.3 (C_2); 162.8 (C_9); 194.1 (C_4) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 328.0936, calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 328.0944.

SÍNTESIS DE P2 y P3

^a Rendimientos calculados para las mezclas aisladas por CC.

^b Se recuperaron productos de partida: 5 mg de **E4β** (8%); 72 mg de **E11α/E11β** (3:8) (21%) y 54 mg de **E11α/E11β** (3:8) (16%).

^c Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ^1H .

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, las mezclas de epoximonolactamas **E4α/E4β** (2:3) y **E11α/E11β** (1:2), por tratamiento con Cp_2TiCl , se transformaron parcialmente, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, en las mezclas de las carbapenamicinas **P2a/P2b** (1:4) y **P3a/P3b** (1:5), respectivamente, que no fue posible resolver cromatográficamente.

4α-Hidroximetil-2,2-dimetil-4β-metil-6β-metoxi-3α-metoxycarbonilmetil-5αH-carbapenamicina (**P2a**) y 4β-Hidroximetil-2,2-dimetil-4α-metil-6β-metoxi-3β-metoxycarbonilmetil-5αH-carbapenamicina (**P2b**)

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

M_m : 285.15 g/mol.

R_f : 0.18 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 1:4 de **P2a/b**): 3462, 1754, 1726, 1452, 1219, 1156, 1031, 837 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **P2a**): 0.98 (1.14) y 1.47 (1.64) (2s, 6H, $\text{C}_2\text{-Me}_2$); 1.22 (1.33) (s, 3H, $\text{C}_4\text{-Me}$); 2.27 (2.38, $J_{1a,1b} = 9.9$) (dd, 1H, $J_{1a,1b} = 16.5$ Hz, $J_{1a,3} = 5.3$ Hz, H_{1a}); 2.44 (2.48, $J = 9.9$, 7.7) (dd, 1H, $J_{1a,1b} = 16.5$ Hz, $J_{1b,3} = 9.2$ Hz, H_{1b}); 2.62 ($J_{3,1b} = 7.7$) (dd, 2H, $J_{3,1a} = 5.3$ Hz, $J_{3,1b} = 9.2$ Hz, H_3); 3.26 (4.03, $J = 11.9$) (d, 1H, $J_{8a,8b} = 12.0$ Hz, H_{8a}); 3.47 (4.19, $J = 11.9$) (d, 1H, $J_{8b,8a} = 12.0$ Hz, H_{8b}); 3.47 (3.48) (s, 3H, OMe); 3.70 (s, 6H, COOMe); 3.81 (3.74) (d, 1H, $J_{6,5} = 4.3$ Hz, H_5); 4.47 (4.60) (d, 1H, $J_{6,5} = 4.3$ Hz, H_6) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **P2a**): 12.0 (24.1) y 21.0 (26.7) ($\text{C}_2\text{-Me}_2$); 29.3 (29.6) (C_1); 30.0 (21.9) ($\text{C}_4\text{-Me}$); 49.6 (46.5) (C_4); 52.2 (COOMe); 53.6 (C_3); 59.2 (OMe); 59.7 (60.1) (C_5); 63.5 (64.8) (C_2); 66.5 (73.6) (C_8); 82.3 (83.4) (C_6); 171.7 (170.2) (C_7); 174.0 (172.1) (COOMe) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 223 y 224.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:4 de **P2a/b**): 308.1476, calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 308.1468.

2,2-Dimetil-4α-hidroximetil-4β-metil-6β-metoxi-3-oxo-5αH-carbacefamicina (**P3a**) y 2,2-Dimetil-4β-hidroximetil-4α-metil-6β-metoxi-3-oxo-5αH-carbacefamicina (**P3b**)

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

M_m : 227.11 g/mol.

R_f : 0.34 (benc./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 1:5 de **P3a/b**): 3473, 1746, 1464, 1341, 1229, 1153, 1029, 841 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **P3a**): 1.12 (0.97) (s, 3H, $\text{C}_4\text{-Me}$); 1.17 (1.10) y 1.62 (1.64) (2s, 6H, $\text{C}_2\text{-Me}_2$); 2.12 (s ancho, 2H, OH); 3.51 (s, 6H, OMe); 3.61 y 3.85 (4.29, s, 2H) (2d, 2H, $J_{8a,8b} = 11.1$ Hz, H_8); 4.12 (4.07) (d, 1H, $J_{5,6} = 4.5$ Hz, H_5); 4.77 (4.75) (d, 1H, $J_{6,5} = 4.5$ Hz, H_6) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **P3a**): 16.3 (16.5) y 21.7 (21.8) ($\text{C}_2\text{-Me}_2$); 23.1 (23.3) ($\text{C}_4\text{-Me}$); 54.6 (C_4); 55.7 (C_5); 59.2 (OMe); 64.0 (65.0) (C_2); 65.2 (66.9) (C_8); 84.7 (C_6); 171.0 (C_7); 221.4 (C_3) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 225 y 226.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:5 de **P3a/b**: 250.1050, calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 250.1055.

SÍNTESIS DE 50 y 51

^a Rendimientos calculados para los compuestos y las mezclas aislados por CC.

^b Las proporciones fueron obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ^1H .

^c Se recuperó el epóxido de partida en las cantidades siguientes: 73 mg (25%), directa-2.5h; 44 mg (24%), directa-2h; y 16 mg (16%), directa-1h.

^d Reacciones llevadas a cabo con una relación milimolar para $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2 / \text{Zn}^0$ **E22(E)** de 4.0/6.6/1.0 y las concentraciones habituales de trabajo.

^e Reacción llevada a cabo con la relación de concentraciones $[\text{Ti(III)}]/[\text{E22(E)}] = 0.25\text{M}/0.10\text{M}$.

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, la mezcla de epoximonolactamas **E22(Z)a/E22(Z)b** (1:1) y el isómero **E22(E)**, por tratamiento con Cp_2TiCl , se transformaron, en los tiempos y con los rendimientos indicados en el esquema, en la mezcla de alcoholes alílicos **50(Z)a/b** (1:1) y en **51(E)**, respectivamente. La mezcla **50(Z)a/b** no pudo resolverse por cromatografía sobre gel de sílice.

4-[1(Z),6-Dienil-5 α -hidroxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [50(Z)a] y 4-[1(Z),6-Dienil-5 α -hidroxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [50(Z)b]

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_5$

M_m : 365.21 g/mol.

R_f : 0.31 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν [para la mezcla 1:1 de **50(Z)a/(Z)b**]: 3465, 3080, 1746, 1720, 1670, 1453, 1371, 1032, 734 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero **50(Z)b**]: 1.40 (1.42) y 1.41 (1.43) (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.45-1.60 (m, 4H, H_8); 1.68 (s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}$); 1.75 (s, 6H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 1.95-2.10 (2.10-2.25) (m, 2H, H_7); 3.34 (3.36) (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 6H, COOMe); 3.95 (dd, 2H, $J_{9,8a} = 7.7$ Hz, $J_{9,8b} = 9.3$ Hz, H_9); 4.37 (4.36) (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 4.50 (4.52, $J_{4,5} = 7.7$) (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.8$ Hz, H_4); 4.80 y 4.90 (2s, 4H, H_{11}); 5.24 (5.25, $J = 7.7$) (d, 1H, $J_{5,4} = 9.8$ Hz, H_5); 5.79 (d, 2H, $J_{3,2'} = 15.9$ Hz, H_3); 6.91 (6.90) (d, 1H, $J_{2',3'} = 15.9$ Hz, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero **50(Z)b**]: 17.6 (17.8) ($\text{C}_{10}\text{-Me}$); 23.6 (23.7) ($\text{C}_6\text{-Me}$); 25.5 y 25.7 (25.8) ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 28.1 (28.0) (C_7); 32.9 (32.8) (C_8); 51.6 (COOMe); 55.3 (55.2) (C_4); 56.5 (56.4) ($\text{C}_{1'}$); 58.3 (OMe); 75.1 (74.6) (C_9); 83.5 (C_3); 110.9 (110.8) (C_{11}); 118.9 (C_3); 121.2 (121.3) (C_5); 141.9 (C_6); 147.3 (147.4) (C_{10}); 150.8 (150.7) (C_2); 166.4 (166.3) (C_2); 166.7 (166.8) (COOMe) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 227 y 228.

EM alta resolución, Q-TOF [para la mezcla 1:1 de **50(Z)a/(Z)b**]: 388.2095, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 388.2094.

4-[1(E),6-Dien-5-hidroxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-2-metoxycarbonilmetiliden)-3-metoxi-2-azetidinona [51(E)]

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_5$

M_m : 365.21 g/mol.

R_f : 0.29 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν : 3458, 3080, 1744, 1730, 1668, 1449, 1366, 1035, 734 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.47 y 1.49 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.50-1.75 (m, 2H, H_8); 1.71 (s, 6H, $\text{C}_6\text{-Me}$ / $\text{C}_{10}\text{-Me}$); 2.05-2.20 (m, 2H, H_7); 3.39 (s, 3H, OMe); 3.72 (s, 3H, COOMe); 4.02 (dd, 1H, $J_{9,8a} = 6.2$ Hz, $J_{9,8b} = 12.5$ Hz, H_9); 4.42 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, H_3); 4.46 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 16.7$ Hz, H_4); 4.84 y 4.93 (2s, 2H, H_{11}); 5.32 (d, 1H, $J_{5,4} = 16.7$ Hz, H_5); 5.83 (d, 1H, $J_{3,2'} = 15.5$ Hz, H_3); 6.94 (d, 1H, $J_{2,3'} = 15.5$ Hz, H_2) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 16.6 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 17.5 ($\text{C}_{10}\text{-Me}$); 25.5 y 25.8 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 32.7 (C_7); 35.9 (C_8); 51.7 (COOMe); 55.4 (C_4); 56.5 (C_{11}); 58.4 (OMe); 78.9 (C_9); 83.5 (C_3); 111.0 (C_{11}); 116.8 (C_{10}); 119.0 (C_3); 120.6 (C_5); 141.9 (C_6); 150.8 (C_2); 166.8 (C_2); 167.6 (COOMe) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 388.2101, calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 388.2094.

SÍNTESIS DE 52, 53 y 54

^a Rendimientos calculados para los compuestos y/o mezclas aislados por CC.

^b Se recuperaron: **E23(Z)α/β** (1:1) (directa, 41% e inversa, 21%), **E23(E)** (directa-5h, 65%; directa-1h, 13%; directa-5h, 47%).

^c Proporciones obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ^1H .

^d Condiciones de reacción: mmol $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}^0/\text{E23(E)} = 4.0/6.6/1.0$ y las concentraciones habituales de trabajo.

^e Condiciones de reacción: mmol $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}^0/\text{E23(E)} = 4.0/6.6/1.0$ y $[\text{Ti(III)}]/[\text{E23(E)}] = 0.25\text{M}/0.10\text{M}$.

^f Condiciones de reacción: mmol $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}^0/\text{E23(E)} = 4.0/8.0/1.0$ y $[\text{Ti(III)}]/[\text{E23(E)}] = 0.044\text{M}/0.007\text{M}$.

^g Condiciones de reacción: mmol de $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{Zn}^0/\text{E23(E)} = 4.4/16.0/1.0$ y $[\text{Ti(III)}]/[\text{E23(E)}] = 0.044\text{M}/0.007\text{M}$.

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, la mezcla de epoximonolactamas **E23(Z)α/β** (1:1) y el isómero **E23(E)**, por tratamiento con Cp_2TiCl , se transformaron, en los tiempos y con los rendimientos indicados en el esquema, en la mezcla de hidroxinitrilos **52(Z)a/b** (1:1) y en **53(E)** más el hidroxialdehído **54(E)**, respectivamente. La mezcla **E23(Z)α/β** (1:1) no se pudo resolver por cromatografía sobre gel de sílice.

4-[1(Z),6-Dienil-5α-hidroxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidina [52(Z)a] y

4-[1(Z),6-Dienil-5β-hidroxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidina [52(Z)b]

C₁₇H₂₆N₂O₃

M_m: 306.18 g/mol.

R_f: 0.39 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν [para la mezcla 1:1 de **52(Z)a/(Z)b**]: 3487, 3080, 2235, 1761, 1450, 1346, 1035, 736 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero **52(Z)b**]: 1.55-1.70 (m, 4H, H_8); 1.70 (1.72) (s, 3H, $\text{C}_{10}\text{-Me}$); 1.76 (1.78) y 1.77 (1.79) (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.82 (1.83) (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.15-2.25 (2.25-2.35) (m, 2H, H_7); 3.41 (3.42) (s, 3H, OMe); 4.05 (3.99, $J = 5.6, 7.0$) (dd, 1H, $J_{9,8a} = 4.8$ Hz, $J_{9,8b} = 7.7$ Hz, H_9); 4.47 (4.48, $J = 5.3$) (d, 1H, $J_{3,4} = 5.4$ Hz, H_3); 4.68 (4.72, $J = 5.3, 10.0$) (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.4$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H_4); 4.85 (4.86) y 4.95 (4.96) (2s, 2H, H_{11}); 5.31 (5.34, $J = 10.0$) (d, 1H, $J_{5,4} = 9.6$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), [entre paréntesis, las señales del isómero **52(Z)b**]: 18.7 (17.8) ($\text{C}_{10}\text{-Me}$); 23.7 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 26.0 y 26.7 (26.9) ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 28.1 (28.2) (C_7); 32.9 (C_8); 50.1 (49.9) (C_{11}); 56.1 (56.4) (C_4); 58.5 (OMe); 75.0 (74.7) (C_9); 84.1 (C_3); 111.1 (110.9) (C_{11}); 119.4 (119.8) (C_5); 119.5 (CN); 144.0 (144.3) (C_6); 147.4 (147.2) (C_{10}); 166.0 (C_2) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 229 y 230.

EM alta resolución, Q-TOF [para la mezcla 1:1 de **52(Z)a/(Z)b**]: 329.1824, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ ($\text{M}^+ + 23$): 329.1836.

4-[1(E),6-Dien-5-hidroxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-cianometil)-3-metoxi-2-azetidinona [53(E)] $C_{17}H_{26}N_2O_3$ M_r : 306.19 g/mol. R_f : 0.30 (hex./AcOEt 1:1).IR, ν : 3479, 3080, 2238, 1766, 1346, 1032, 740 cm^{-1} .

RMN 1H , δ (200 MHz): 1.48 y 1.51 (2s, 6H, C_{1-Me_2}); 1.60-1.85 (m, 2H, H_8); 1.69 (s, 3H, C_{10-Me}); 1.77 (s, 3H, C_6-Me); 2.10-2.35 (m, 2H, H_7); 3.38 (s, 3H, OMe); 4.03 (dd, 1H, $J_{9,8a} = 6.8$ Hz, $J_{9,8b} = 13.6$ Hz, H_9); 4.46 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 4.59 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H_4); 4.80 y 4.90 (2s, 2H, H_{11}); 5.34 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, H_5) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 16.4 (C_6-Me); 16.6 (C_{10-Me}); 25.9 y 26.5 (C_{1-Me_2}); 28.5 (C_7); 36.4 (C_8); 49.6 ($C_{1'}$); 56.2 (C_4); 58.4 (OMe); 77.3 (C_9); 83.8 (C_3); 111.0 (C_{11}); 118.9 (C_5); 119.7 (CN); 143.5 (C_6); 147.2 (C_{10}); 165.8 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 329.1871, calculado para $C_{17}H_{26}N_2O_3Na$ ($M^+ + 23$): 329.1836.**4-[1(E),6-Dien-5-hidroxi-2,6-dimetilheptil]-1-(1,1-dimetil-1-formilmetil)-3-metoxi-2-azetidinona [54(E)]** $C_{17}H_{27}NO_4$ M_r : 309.20 g/mol. R_f : 0.22 (hex./AcOEt 1:1).IR, ν : 3447, 3080, 1750, 1730, 1372, 1034, 906 cm^{-1} .

RMN 1H , δ (200 MHz): 1.34 y 1.36 (2s, 6H, C_{1-Me_2}); 1.55-1.80 (m, 2H, H_8); 1.70 (s, 6H, C_6-Me / C_{10-Me}); 2.00-2.20 (m, 2H, H_7); 3.39 (s, 3H, OMe); 4.00 (dd, 1H, $J_{9,8a} = 5.8$ Hz, $J_{9,8b} = 11.5$ Hz, H_9); 4.49 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.5$ Hz, H_3); 4.52 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.5$ Hz, $J_{4,5} = 11.7$ Hz, H_4); 4.82 y 4.92 (2s, 2H, H_{11}); 5.29 (d, 1H, $J_{5,4} = 11.7$ Hz, H_5); 9.50 (s, 1H, CHO) ppm.

RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 16.6 y 20.4 (C_{1-Me_2}); 17.6 (C_6-Me); 20.7 (C_{10-Me}); 32.7 (C_7); 35.7 (C_8); 55.3 (C_4); 58.3 (OMe); 62.9 ($C_{1'}$); 75.1 (C_9); 83.6 (C_3); 111.0 (C_{11}); 119.8 (C_5); 142.9 (C_6); 147.2 (C_{10}); 167.1 (C_2); 198.7 (CHO) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 332.1975, calculado para $C_{17}H_{27}NO_4Na$ ($M^+ + 23$): 332.1970.**SÍNTESIS DEL ALDEHÍDO 27**

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117 para la adición inversa utilizando concentraciones de 0.029 M para el sustrato y 0.088 M para el reactivo, la nitrilomonolactama **42** (270 mg, 1.00 mmol), por reacción con Cp_2TiCl , se transformó en 6.5 h en el aldehído **27** (240 mg, 88%). Las propiedades físicas de este compuesto coinciden con las descritas en las páginas 132-133.

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS (+)55 y (+)56 ^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Seguendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, los epoxiésteres (-)E2bα y (-)E2bβ, por reacción con Cp_2TiCl , se transformaron en las enamidas (+)55a y (+)55b junto con la γ -lactama (+)56ab, respectivamente, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema.

(+)-N-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-1'-metoxycarbonilmetiliden)-D-2'-glucosil]-N-[3''-fenil-3'' α -hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-3-metoxiacetamida [(+)-55a]

C₂₈H₃₉NO₉

M_m: 533.27 g/mol.

R_f: 0.13 (hex./AcOEt 6:4).

[α]_D: + 33 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν : 3445, 1728, 1660, 1260, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.34, 1.35, 1.36 y 1.40 (4s, 12H, C₇-Me₂); 1.46 (s, 3H, C₅-Me); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.69 (s, 3H, COOMe); 3.76 y 3.88 (2d, 2H, J_{3a,3b} = 15.2 Hz, H₃); 3.81 (dd, 1H, J_{4',3'} = 4.5 Hz, J_{4',5'} = 8.2 Hz, H_{4'}); 3.93 (dd, 1H, J_{6'a,5'} = 5.2 Hz, J_{6'a,6'b} = 8.3 Hz, H_{6'a}); 4.00-4.10 (m, 1H, H_{5'}); 4.13 (dd, 1H, J_{6'b,5'} = 6.6 Hz, J_{6'b,6'a} = 8.3 Hz, H_{6'b}); 4.33 (dd, 1H, J_{3',2'} = 8.7 Hz, J_{3',4'} = 4.5 Hz, H_{3'}); 5.26 (s, 1H, H₆); 5.40 (t, 1H, J_{2',1'} = J_{2',3'} = 8.7 Hz, H_{2'}); 6.15 (d, 1H, J_{1'',1'} = 15.6 Hz, H_{1''}); 6.42 (s, 1H, H₄); 6.80 (dd, 1H, J_{1',1''} = 15.6 Hz, J_{1',2'} = 8.7 Hz, H_{1'}); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 12.5 (C₅-Me); 25.2, 26.2, 27.8 y 28.1 (C₇-Me₂); 51.6 (COOMe); 57.9 (C_{2'}); 59.1 (OMe); 67.3 (C_{6'}); 71.1 (C₃); 76.6 (2C, C_{5'} / C₆); 78.3 (C_{3'}); 80.1 (C_{4'}); 109.9 y 110.9 (C₇); 120.6 (C₄); 125.3 (C_{1''}); 126.0 (2C, CH_{Ph}); 128.0 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 141.0 (C_{Ph}); 141.5 (C_{1'}); 144.6 (C₅); 166.1 (C₂); 169.2 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 231.

EM alta resolución, Q-TOF: 534.2677, calculado para C₂₈H₄₀NO₉ (M⁺ + 1): 534.2698.

(+)-N-[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden-1'-metoxycarbonilmetiliden)-D-2'-glucosil]-N-[3''-fenil-3'' β -hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-3-metoxiacetamida [(+)-55b]

C₂₈H₃₉NO₉

M_m: 533.27 g/mol.

R_f: 0.18 (hex./AcOEt 6:4).

[α]_D: + 40 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν : 3439, 1728, 1653, 1255, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.34 (s, 6H, C₇-Me₂); 1.35 y 1.41 (2s, 6H, C₇-Me₂); 1.45 (s, 3H, C₅-Me); 3.35 (s, 3H, OMe); 3.77 (s, 3H, COOMe); 3.79 (dd, 1H, J_{4',3'} = 4.9 Hz, J_{4',5'} = 9.0 Hz, H_{4'}); 3.79 y 3.92 (2d, 2H, J_{3a,3b} = 15.2 Hz, H₃); 3.93 (dd, 1H, J_{6'a,5'} = 5.2 Hz, J_{6'a,6'b} = 8.4 Hz, H_{6'a}); 4.01-4.11 (m, 1H, H_{5'}); 4.13 (dd, 1H, J_{6'b,5'} = 6.4 Hz, J_{6'b,6'a} = 8.4 Hz, H_{6'b}); 4.34 (dd, 1H, J_{3',2'} = 8.7 Hz, J_{3',4'} = 4.9 Hz, H_{3'}); 5.24 (s, 1H, H₆); 5.40 (t, 1H, J_{2',1'} = J_{2',3'} = 8.7 Hz, H_{2'}); 6.14 (dd, 1H, J_{1'',1'} = 15.7 Hz, J_{1',2'} = 0.8 Hz, H_{1''}); 6.45 (s, 1H, H₄); 6.78 (dd, 1H, J_{1',1''} = 15.7 Hz, J_{1',2'} = 8.7 Hz, H_{1'}); 7.30-7.40 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 12.9 (C₅-Me); 25.2, 26.2, 27.8 y 28.1 (C₇-Me₂); 51.6 (COOMe); 57.9 (C_{2'}); 59.1 (OMe); 67.3 (C_{6'}); 71.2 (C₃); 77.0 (2C, C_{5'} / C₆); 78.2 (C_{3'}); 80.1 (C_{4'}); 109.9 y 110.9 (C₇); 120.4 (C₄); 125.3 (C_{1''}); 126.1 (2C, CH_{Ph}); 128.1 (CH_{Ph}); 128.6 (2C, CH_{Ph}); 141.1 (C_{Ph}); 141.5 (C_{1'}); 144.4 (C₅); 166.1 (C₂); 169.2 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 232.

EM alta resolución, Q-TOF: 534.2712, calculado para C₂₈H₄₀NO₉ (M⁺ + 1): 534.2698.

(+)-5 α -[(1',2'-Didesoxi-3',4';5',6'-di-O-isopropiliden)-D-2'-glucosil]-N-[3''-fenil-3'' β -hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-3 α -metoxi-4 β -metoxycarbonilmetil-2-pirrolidona [(+)-56ab]

C₂₈H₃₉NO₉

M_m: 533.27 g/mol.

R_f: 0.35 (hex./AcOEt 6:4).

[α]_D: + 47 (c = 1, CHCl₃).

IR, ν : 3440, 1738, 1734, 1210, 700 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.29, 1.32, 1.33 y 1.39 (4s, 12H, C₅-Me₂); 1.54 (s, 3H, C₇-Me); 2.68 (dd, 1H, J_{1''a,1''b} = 15.9 Hz, J_{1''a,4} = 10.2 Hz, H_{1''a}); 2.80 (dd, 1H, J_{1''b,1''a} = 15.9 Hz, J_{1''b,4} = 5.6 Hz, H_{1''b}); 2.82-2.92 (m, 1H, H₄); 3.65 (s, 3H, OMe); 3.72 (s, 3H, COOMe); 3.79 (dd, 1H, J_{2',1'} = 8.5 Hz, J_{2',3'} = 5.6 Hz, H_{2'}); 3.90-4.00 (m, 4H, H_{3'} / H_{4'} / H₅); 4.11 (dd, 1H, J_{1',2'} = 8.5 Hz, J_{1',5} = 6.0 Hz, H_{1'}); 4.13 (d, 1H, J_{3,4} = 8.0 Hz, H₃); 5.21 (s, 1H, H₈); 6.18 (s, 1H, H₆); 7.25-7.45 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 14.2 (C₇-Me); 24.8, 26.4, 26.9 y 27.0 (C₅-Me₂); 33.3 (C_{1''}); 41.6 (C₄); 51.8 (COOMe); 58.3 (2C, C_{1'} / C₃); 58.9 (OMe); 67.8 (C_{4'}); 76.9 (C₅); 77.2 (C₈); 79.2 (C₂); 80.3 (C_{3'}); 109.7 (2C, C₅); 122.7 (C₆); 126.4 (2C, CH_{Ph}); 127.6 (CH_{Ph}); 128.5 (2C, CH_{Ph}); 136.7 (C_{Ph}); 141.3 (C₇); 172.2 (C₂); 173.2 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 233.

EM alta resolución, Q-TOF: 534.2685, calculado para C₂₈H₄₀NO₉ (M⁺ + 1): 534.2698.

SÍNTESIS DE 57, 58 y P4

Epóxido (mg, mmol)	Adición-Tiempo	Productos de reacción (mg, %) ^a	
E5α/E5β (1:1) (757, 2.1)	directa-2h ^b	57a /58bb (1:2) ^c (270, 35)	P4b (100, 13)
E5α/E5β (1:1) (757, 2.1)	inversa-2h ^b	57a /58bb (1:2) ^c (230, 30)	P4b (113, 15)

^a Rendimientos calculados para los compuestos y/o mezclas aislados por CC.

^b Se recuperaron mezclas de **E5α/E5β** 1:4 (280 mg, 37%), por adición directa y 1:7 (227 mg, 30%), por inversa.

^c Proporciones obtenidas a partir de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H.

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, una mezcla equimolecular de los epoxiésteres **E5α/E5β**, por tratamiento con Cp₂TiCl, se transformó parcialmente, en los tiempos y con los rendimientos que se indican en el esquema, en mezclas de **57a/58bb** y en la carbapenamicina **P4b**.

No fue posible resolver por cromatografía sobre gel de sílice ninguna de las mezclas obtenidas.

N-(1',1'-Dimetil-1'-metoxycarbonilmetiliden)-N-[3''-fenil-3''α-hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-3-metoxiacetamida (57a) y 5,5-Dimetil-N-[3''-fenil-3''α-hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-3β-metoxi-4β-metoxycarbonilmetil-2-pirrolidona (58bb).

C₂₀H₂₇NO₅

M_m: 361.18 g/mol.

R_f: 0.23 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 1:2 de **57a/58bb**): 3419, 1739, 1730, 1665, 1432, 1198, 740, 710 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales de **57a**): 1.11 (1.07) y 1.22 (1.26) (2s, 6H, (C₁-Me₂) / C₅-Me₂); 1.42 (s, 6H, (C₅-Me) / C₇-Me); 2.45-2.49 (m, 3H, H₄ / H₁); 3.63-3.70 (m, 3H, (H₃) / H₃); 3.68 (3.58) (s, 6H, OMe / COOMe); 5.21 (s, 2H, (H₆) / H₆); (5.78) (d, 1H, J_{3',2'} = 16.0 Hz, H₃); 5.90 (s, 2H, (H₄) / H₆); (7.16) (d, 1H, J_{2',3'} = 16.0 Hz, H₂); 7.24-7.39 (m, 10H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales de **57a**): (13.3) (C₅-Me); 13.4 (C₇-Me); 21.0 y 26.7 (C₅-Me₂); (21.3 y 26.5) (C₁-Me₂); 33.3 (C₁); 47.2 (C₄); 51.4 (58.6) (COOMe); 51.8 (59.0) (OMe); (60.0) (C₁); 60.4 (C₅); (71.8) (C₃); (76.3) (C₆); 76.5 (C₈); 81.3 (C₃); 116.2 (2C, (C₄) / C₆); (116.7) (C₃); 126.1 (126.4) (2C, CH_{Ph}); 127.9 (127.5) (CH_{Ph}); 128.5 (128.4) (2C, CH_{Ph}); 141.2 (2C, C_{Ph}); 141.3 (2C, (C₅) / C₇); (154.7) (C₂); 170.1 (167.2) (C₂); 172.2 (169.9) (COOMe) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 235 y 236.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:2 **57a/58bb**): 384.1774, calculado para C₂₀H₂₇NO₅Na (M⁺ + 23): 384.1781.

4β-(1α-Hidroxi-bencil)-2,2-dimetil-4α-metil-6β-metoxi-3β-metoxycarbonilmetil-5αH-carbapenamicina (P4b)

C₂₀H₂₇NO₅

M_m: 361.18 g/mol.

R_f: 0.32 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν: 3448, 1758, 1738, 1455, 1378, 1218, 1023, 911 cm⁻¹.

RMN ¹H, δ (400 MHz): 1.02 y 1.48 (2s, 6H, C₂-Me₂); 1.25 (s, 3H, C₄-Me); 2.15 (dd, 1H, J_{1'a,1'b} = 17.3 Hz, J_{1'a,3} = 6.7 Hz, H_{1'a}); 2.25 (dd, 1H, J_{1'b,1'a} = 17.3 Hz, J_{1'b,3} = 7.5 Hz, H_{1'b}); 2.97 (s, 3H, OMe); 3.03 (dd, 1H, J_{3,1'a} = 6.7 Hz, J_{3,1'b} = 7.5 Hz, H₃); 3.70 (s, 3H, COOMe); 4.05 (d, 1H, J_{5,6} = 4.2 Hz, H₅); 4.28 (d, 1H, J_{6,5} = 4.2 Hz, H₆); 4.37 (s, 1H, H₈); 7.26-7.34 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.

RMN ¹³C, δ (100 MHz): 11.8 y 21.1 (C₂-Me₂); 29.8 (C₁); 30.6 (C₄-Me); 52.0 (COOMe); 53.4 (C₄); 54.6 (C₃); 59.3 (OMe); 60.1 (C₅); 63.3 (C₂); 77.7 (C₈); 83.0 (C₆); 127.4 (2C, CH_{Ph}); 127.9 (CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 141.1 (C_{Ph}); 171.2 (C₇); 173.8 (COOMe) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 234.

EM alta resolución, Q-TOF: 384.1773, calculado para C₂₀H₂₇NO₅Na (M⁺ + 23): 384.1781.

SÍNTESIS DE P5

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117 para la adición inversa, una mezcla 2:3 de los epoxialdehídos **E17α/E17β** (550 mg, 1.8 mmol), por tratamiento con Cp_2TiCl durante 4 h, se transformó completamente en una mezcla de las carbapenamicinas **P5a/P5b**. El bruto de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y, con mezclas de hex./AcOEt 6:4, se aislaron 90 mg de las bilactamas **P5a/P5b** (16%) en proporción 1:2.

2,2-Dimetil-3α-hidroxi-4α-(1β-hidroxibencil)-4β-metil-5αH-6β-metoxi-carbapenamicina (P5a) y 2,2-Dimetil-3β-hidroxi-4β-(1α-hidroxibencil)-4α-metil-5αH-6β-metoxi-carbapenamicina (P5b)

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

M_m : 305.17 g/mol.

R_f: 0.37 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν (para la mezcla 1:2 de **P5a/b**): 3411, 1731, 1460, 1356, 1125, 1027, 911 cm^{-1} .

RMN ^1H , δ (400 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **P5a**): 1.06 (1.02) (s, 3H, C₄-Me); 1.28 (1.23) y 1.42 (1.47) (2s, 6H, C₂-Me₂); 2.55 (2.63) (s, 3H, OMe); 3.25 (2.79) (s, 1H, H₃); 3.71 (3.56, $J = 4.0$) (d, 1H, $J_{6,5} = 4.3$ Hz, H₆); 4.39 (4.21, $J = 4.0$) (d, 1H, $J_{6,5} = 4.3$ Hz, H₅); 4.60 (4.76) (s, 1H, H₈); 7.24-7.39 (m, 10H, H_{Ph}) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz), (entre paréntesis, las señales del isómero **P5a**): 6.4 (9.1) (C₄-Me); 19.1 (19.3) y 29.7 (29.5) (C₂-Me₂); 52.7 (62.9) (C₄); 53.4 (62.9) (C₂); 58.7 (59.1) (OMe); 59.1 (58.5) (C₃); 59.2 (58.9) (C₆); 78.9 (82.4) (C₈); 83.6 (83.9) (C₅); 126.8 (127.5) (2C, CH_{Ph}); 128.3 (127.9) (3C, CH_{Ph}); 141.1 (141.3) (C_{Ph}); 170.6 (171.3) (C₇) ppm.

HMBC: ver tablas de correlación en páginas 237 y 238.

EM alta resolución, Q-TOF (para la mezcla 1:2 de **P5a/b**): 306.1722, calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ ($M^+ + 1$): 306.1700.

SÍNTESIS DE 59, (+)60 y P6

Epóxidos de partida (mg)	Adición-Tiempo	Productos de reacción (mg, %) ^a
E9α (150)	directa-3h ^b	59a (52, 35)
E9α (150)	inversa-3h	59a (78, 52)
E9β (320)	directa-4h ^b	59b (125, 39)
E9β (320)	inversa-4h ^b	59b (125, 39)
(-) E19bα (125)	directa-1.5h ^b	(+) 60a (10, 9)
(-) E19bα (125)	inversa-2.5h ^b	(+) 60a (15, 14)
(-) E19bβ (70)	directa-1h ^b	(+) 60b (14, 22)
(-) E19bβ (70)	inversa-1.5h ^b	(+) 60b (21, 34)
E12α/β (2:3) (375)	directa-1h ^{b,c}	P6b (10, 4)
E12α/β (2:3) (270)	inversa-5h ^c	P6b (80, 45)

^a Rendimientos calculados para los compuestos y/o mezclas aislados por CC.

^b Se recuperaron: **E9α** (40 mg, 27%, directa); **E9β** (96 mg, 30%, directa y 144 mg, 45%, inversa); (-)**E19bα** (74 mg, 59%, directa y 49 mg, 39%, inversa); (-)**E19bβ** (38 mg, 54%, por directa y 25 mg, 36%, por inversa) y **E12α/E12β** (1:1) (220 mg, 59%, por directa).

^c En estas reacciones, se obtuvo también benzaldehído, que no fue cuantificado.

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, los epoxialquinos **E9**, los epoxinitrilos (-)**E19b** y una mezcla de las epoximonolactamas **E12a/E12b** (2:3), por los diferentes

tratamientos con Cp_2TiCl que se indican en el esquema, se transformaron en las alquinoxihidroxi enamidas **59**, hidroxicianoenamidas **(+)**60 y en el 4-metilcarbapenámico **P6b**, respectivamente.

***N*-[3''-Fenil-3'' α -hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-N-(2'-propenil)-3-metoxiacetamida (59a)**

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ M_m : 273.14 g/mol.
 R_f : 0.24 (hex./AcOEt 1:1).
 IR, ν : 3425, 3296, 1678, 1200, 1059, 930, 734 cm^{-1} .
 RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.49 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 2.16 (s, 1H, H_3); 3.33 (s, 3H, OMe); 3.86 (s, 2H, H_3); 4.24 (s, 2H, H_1); 5.20 (s, 1H, H_6); 6.37 (s, 1H, H_4); 7.26-7.36 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.
 RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 12.2 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 36.1 (C_1); 59.1 (OMe); 70.6 (C_3); 72.1 (C_3); 75.9 (C_6); 78.1 (C_2); 121.9 (C_4); 126.2 (2C, CH_{Ph}); 127.8 (CH_{Ph}); 128.4 (2C, CH_{Ph}); 141.2 (C_{Ph}); 143.4 (C_5); 168.9 (C_2) ppm.
 EM alta resolución, Q-TOF: 274.1429, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($M^+ + 1$): 274.1438.

***N*-[3''-Fenil-3'' β -hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-N-(2'-etinil)-3-metoxiacetamida (59b)**

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ M_m : 273.14 g/mol.
 R_f : 0.23 (hex./AcOEt 1:1).
 IR, ν : 3423, 3293, 1671, 1132, 1054, 924 cm^{-1} .
 RMN ^1H , δ (200 MHz): 1.43 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 2.15 (t, 1H, $J_{3',1'a}=J_{3',1'b} = 2.1$ Hz, H_3); 3.25 (s, 3H, OMe); 3.79 (s, 2H, H_3); 3.92 (s ancho, 1H, OH); 4.17 (d, 2H, $J_{1,3'} = 2.1$ Hz, H_1); 5.14 (s, 1H, H_6); 6.30 (s, 1H, H_4); 7.21-7.31 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.
 RMN ^{13}C , δ (50 MHz): 12.1 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 35.9 (C_1); 58.9 (OMe); 70.4 (C_3); 72.0 (C_3); 75.6 (C_6); 78.1 (C_2); 121.7 (C_4); 126.1 (2C, CH_{Ph}); 127.5 (CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 141.2 (C_{Ph}); 143.4 (C_5); 168.8 (C_2) ppm.
 EM alta resolución, Q-TOF: 274.1432, calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ ($M^+ + 1$): 274.1438.

***(+)*N-[(1'-ciano-2',3'-Dideshidro-2',3'-didesoxi-5',6'-O-isopropiliden)-D-2'-glucosil]-N-[3''-fenil-3'' α -hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-3-metoxiacetamida [(+)**60a]

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ M_m : 416.22 g/mol.
 R_f : 0.49 (hex./AcOEt 4:6).
 $[\alpha]_D^{25}$: + 3 ($c = 1$, CHCl_3).
 IR, ν : 3427, 2252, 1690, 1077, 849 cm^{-1} .
 RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.37 (s, 6H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 1.49 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.36 (s, 3H, OMe); 3.86 (d, 1H, $J_{3a,3b} = 7.9$ Hz, H_{3a}); 3.93 (d, 1H, $J_{3b,3a} = 7.9$ Hz, H_{3b}); 3.98 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 4.4$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 14.3$ Hz, $\text{H}_{6'a}$); 4.09-4.12 (m, 1H, H_5); 4.16 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 6.0$ Hz, $J_{6'b,6'a} = 14.3$ Hz, $\text{H}_{6'b}$); 4.42 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 7.8$ Hz, $J_{4',5'} = 4.3$ Hz, H_4'); 5.26 (s, 1H, H_6); 5.84 (d, 1H, $J_{3',4'} = 7.8$ Hz, H_3'); 6.14 (d, 1H, $J_{4,6} = 2.8$ Hz, H_4); 7.22-7.41 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.
 RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 12.7 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 24.8 y 26.5 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 48.6 (C_3); 59.2 (OMe); 67.1 (C_6); 70.8 (C_3); 76.2 (C_5); 77.5 (C_6); 79.7 (C_4); 110.3 (C_7); 111.1 (CN); 116.7 (C_2); 119.6 (C_4); 126.3 (2C, CH_{Ph}); 128.2 (CH_{Ph}); 128.8 (2C, CH_{Ph}); 142.1 (C_{Ph}); 155.1 (C_5); 173.2 (C_2) ppm.
 HMBC: ver tabla de correlación en página 239.
 EM alta resolución, Q-TOF: 439.2230, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 439.2262.

***(+)*N-[(1'-ciano-2',3'-Dideshidro-2',3'-didesoxi-5',6'-O-isopropiliden)-D-2'-glucosil]-N-[3''-fenil-3'' β -hidroxi-2''-metil-1''(E)-propenil]-3-metoxiacetamida [(+)**60b]

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ M_m : 416.23 g/mol.
 R_f : 0.42 (hex./AcOEt 4:6).
 $[\alpha]_D^{25}$: + 7 ($c = 1$, CHCl_3).
 IR, ν : 3455, 2251, 1685, 1077, 857, 738, 708 cm^{-1} .
 RMN ^1H , δ (400 MHz): 1.41 y 1.48 (2s, 6H, $\text{C}_7\text{-Me}_2$); 1.59 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.35 (s, 3H, OMe); 3.82 (d, 1H, $J_{3a,3b} = 15.4$ Hz, H_{3a}); 3.96 (d, 1H, $J_{3b,3a} = 15.4$ Hz, H_{3b}); 4.00 (dd, 1H, $J_{6'a,5'} = 4.6$ Hz, $J_{6'a,6'b} = 8.2$ Hz, $\text{H}_{6'a}$); 4.07-4.12 (m, 1H, H_5); 4.15 (dd, 1H, $J_{6'b,5'} = 6.2$ Hz, $J_{6'b,6'a} = 8.2$ Hz, $\text{H}_{6'b}$); 4.41 (dd, 1H, $J_{4',3'} = 8.1$ Hz, $J_{4',5'} = 4.2$ Hz, H_4'); 5.26 (s, 1H, H_6); 5.83 (d, 1H, $J_{3',4'} = 8.1$ Hz, H_3'); 6.51 (s, 1H, H_4); 7.32-7.38 (m, 5H, H_{Ph}) ppm.
 RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 13.2 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 26.5 y 27.7 ($\text{C}_7\text{-Me}_2$); 48.7 (C_3); 59.2 (OMe); 67.0 (C_6); 70.8 (C_3); 76.4 (C_5); 77.1 (C_4); 79.8 (C_5); 110.3 (C_7); 112.1 (CN); 115.0 (C_2); 118.9 (C_4); 126.3 (2C, CH_{Ph}); 128.3 (CH_{Ph}); 128.8 (2C, CH_{Ph}); 140.8 (C_{Ph}); 147.2 (C_5); 169.5 (C_2) ppm.
 HMBC: ver tabla de correlación en página 240.
 EM alta resolución, Q-TOF: 439.2293, calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ ($M^+ + 23$): 439.2262.

2,2-Dimetil-4 α -metil-6 β -metoxi-3-oxo-5 α H-carbapenamicina (P6b)**C**₁₀**H**₁₅**NO**₃**M**_m: 197.09 g/mol.**R**_f: 0.50 (benc./AcOEt 7:3).**IR**, ν : 3500, 1774, 1755, 1658, 1028, 710 cm⁻¹.**RMN** ¹H, δ (200 MHz): 1.12 y 1.53 (2s, 6H, C₂-Me₂); 1.21 (d, 3H, *J*_{Me,4} = 7.1 Hz, C₄-Me); 2.73 (dc, 1H, *J*_{4,Me} = 7.1 Hz, *J*_{4,5} = 8.7 Hz, H₄); 3.52 (s, 3H, OMe); 3.62 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 8.7 Hz, *J*_{5,6} = 4.0 Hz, H₅); 4.68 (d, 1H, *J*_{6,5} = 4.0 Hz, H₆) ppm.**RMN** ¹³C, δ (50 MHz): 12.5 (C₄-Me); 21.0 y 23.4 (C₂-Me₂); 41.0 (C₄); 58.9 (OMe); 59.1 (C₅); 64.4 (C₂); 83.4 (C₆); 170.9 (C₇); 218.4 (C₃) ppm.**EM alta resolución**, Q-TOF: 220.0949, calculado para C₁₀H₁₅NO₃Na (*M*⁺ + 23): 220.0944.**SÍNTESIS DE T6, 61 y T7** ^a Rendimientos calculados para los compuestos y/o mezclas aislados por CC.^b Se recuperaron: **E15cβ** (88 mg, 73%, directa y 59 mg, 49%, inversa); **E15cα/tβ** (1:3) (137 mg, 82%, directa y 132 mg, 79%, inversa); **E15tα** (62 mg, 56%, directa y 39 mg, 36%, inversa);^c En estas reacciones, se obtuvo también benzaldehído, que no fue cuantificado.

Siguiendo el procedimiento general descrito en las páginas 116-117, los epoxibenzonitrilos **E15cβ**, **E15tα** y una mezcla de los isómeros **E15cα/E15tβ** (1:4), por los diferentes tratamientos con Cp₂TiCl que se indican en el esquema, se transformaron parcialmente en los 5-metilbenzocarbacefémicos **T6ab**, **T7ba** y en el hidroxibenzonitrilo **61tb**, respectivamente.

5 α -metil-7 β -metoxi-4-oxo-6 α H-2,3-benzocarbacefémico (T6ab)**C**₁₃**H**₁₃**NO**₃**M**_m: 231.08 g/mol.**R**_f: 0.28 (benc./AcOEt 95:5).**IR**, ν : 1759, 1685, 1611, 1485, 1376, 1135, 1027, 758 cm⁻¹.**RMN** ¹H, δ (400 MHz): 1.26 (d, 3H, *J*_{Me,5} = 6.5 Hz, C₅-Me); 3.01 (dc, 1H, *J*_{5,6} = 12.8 Hz, *J*_{5,Me} = 6.5 Hz, H₅); 3.68 (s, 3H, OMe); 3.98 (dd, 1H, *J*_{6,5} = 12.8 Hz, *J*_{6,7} = 4.5 Hz, H₆); 4.79 (d, 1H, *J*_{7,6} = 4.5 Hz, H₇); 7.21 (dt, 1H, *J*_{3',1'} = 1.2 Hz, *J*_{3',2'} = *J*_{3',4'} = 7.9 Hz, H_{3'}); 7.52 (dt, 1H, *J*_{2',1'} = *J*_{2',3'} = 7.9 Hz, *J*_{2',4'} = 1.4 Hz, H_{2'}); 7.55 (dd, 1H, *J*_{1',2'} = 7.9 Hz, *J*_{1',3'} = 1.2 Hz, H_{1'}); 7.95 (dd, 1H, *J*_{4',2'} = 1.4 Hz, *J*_{4',3'} = 7.9 Hz, H_{4'}) ppm.**RMN** ¹³C, δ (100 MHz): 10.5 (C₅-Me); 40.5 (C₅); 57.7 (C₆); 59.5 (OMe); 84.9 (C₇); 119.4 (C_{2'}); 123.2 (C₃); 124.7 (C_{3'}); 127.7 (C₄); 134.9 (C_{1'}); 138.0 (C₂); 163.7 (C₈); 194.8 (C₄) ppm.**HMBC**: ver tabla de correlación en página 241.**EM alta resolución**, Q-TOF: 254.0795, calculado para C₁₃H₁₃NO₃Na (*M*⁺ + 23): 254.0788.**Trans-1-(*o*-cianofenil)-4 α -(2-fenil-2 β -hidroxi-1 α -metil-etil)-3 β -metoxi-2-azetidinona (61tb)****C**₂₀**H**₂₀**N**₂**O**₃**M**_m: 336.13 g/mol.**R**_f: 0.13 (benc./AcOEt 95:5).**IR**, ν : 3354, 2222, 1767, 1584, 1451, 1301, 1101, 746 cm⁻¹.**RMN** ¹H, δ (400 MHz): 1.73 (s, 3H, C₅-Me); 3.48 (s, 3H, OMe); 4.64 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 1.8 Hz, *J*_{4,5} = 9.0 Hz, H₄); 5.21 (d, 1H, *J*_{3,4} = 1.8 Hz, H₃); 5.29 (d, 1H, *J*_{6,5} = 1.2 Hz, H₆); 5.71 (ddc, 1H, *J*_{5,4} = 9.0 Hz, *J*_{5,6} = *J*_{5,Me} = 1.2 Hz, H₅); 7.17-7.61 (m,

7H, $5H_{Ph} / H_{4'} / H_{6'}$); 7.60 (dt, 1H, $J_{5,3'} = 1.3$ Hz, $J_{5,4'} = J_{5,6'} = 8.5$ Hz, H_5); 8.42 (dd, 1H, $J_{3,4'} = 8.5$ Hz, $J_{3,5'} = 1.3$ Hz, H_3); 9.12 (s ancho, 1H, OH) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 13.3 (C_5 -Me); 56.9 (OMe); 78.3 (C_4); 78.4 (2C, C_3 / C_6); 116.3 (CN); 120.1 (C_3); 121.0 (C_5); 124.3 (C_4); 126.4 (C_6); 126.9 (CH_{Ph}); 127.7 (CH_{Ph}); 128.1 (CH_{Ph}); 128.5 (2C, CH_{Ph}); 132.3 (C_5); 140.0 (C_2); 141.5 (C_{Ph}); 146.4 (C_1); 169.5 (C_2) ppm.

EM alta resolución, Q-TOF: 359.1335, calculado para $C_{20}H_{20}N_2O_3Na$ ($M^+ + 23$): 359.1340.

5 β -metil-7 β -metoxi-4-oxo-6 β H-2,3-benzocarbacefémico (T7ba)

$C_{13}H_{13}NO_3$ **M_m :** 231.08 g/mol.

R_f : 0.25 (benc./AcOEt 95:5).

IR, ν : 1761, 1684, 1597, 1479, 1379, 1138, 1019, 765 cm^{-1} .

RMN 1H , δ (400 MHz): 1.36 (d, 3H, $J_{Me,5} = 6.6$ Hz, C_5 -Me); 2.76 (dc, 1H, $J_{5,6} = 12.9$ Hz, $J_{5,Me} = 6.6$ Hz, H_5); 3.60 (s, 3H, OMe); 3.88 (dd, 1H, $J_{6,5} = 12.9$ Hz, $J_{6,7} = 2.0$ Hz, H_6); 4.66 (d, 1H, $J_{7,6} = 2.0$ Hz, H_7); 7.19 (dt, 1H, $J_{3,1'} = 1.0$ Hz, $J_{3,2'} = J_{3,4'} = 7.9$ Hz, H_3); 7.57 (dt, 1H, $J_{2,1'} = J_{2,3'} = 7.9$ Hz, $J_{2,4'} = 1.5$ Hz, H_2); 7.65 (dd, 1H, $J_{1',2'} = 7.9$ Hz, $J_{1',3'} = 1.0$ Hz, $H_{1'}$); 7.91 (dd, 1H, $J_{4',2'} = 1.5$ Hz, $J_{4',3'} = 7.9$ Hz, $H_{4'}$) ppm.

RMN ^{13}C , δ (100 MHz): 10.1 (C_5 -Me); 43.9 (C_5); 58.1 (OMe); 61.4 (C_6); 90.3 (C_7); 118.7 ($C_{1'}$); 121.9 (C_3); 124.5 (C_3); 127.9 (C_4); 135.2 (C_2); 138.3 (C_2); 161.3 (C_6); 193.3 (C_4) ppm.

HMBC: ver tabla de correlación en página 242.

EM alta resolución, Q-TOF: 254.0800, calculado para $C_{13}H_{13}NO_3Na$ ($M^+ + 23$): 254.0788.

5.6. PROTOCOLO DE LOS ENSAYOS DE ACTIVIDAD ANTI-HLE *IN VITRO*.²⁷⁶

Diluciones stock 10 mM: Inhibidor problema en DMSO. Se almacenan a -20° C. Se usan tubos Eppendorf. Si se obtiene gran cantidad de inhibidor, se elige una concentración stock mayor: en el caso de algunas de nuestras monolactamas, será de 100 mM.

Diluciones de trabajo 2 mM, de cada inhibidor problema. En previsión de los sucesivos análisis que habrá que hacer, se preparan alícuotas de 100 µL, que se guardan en la nevera.

5.6.1. Prueba a 50µM.

- Inicialmente se realiza una prueba por triplicado a una concentración de inhibidor de 50 µM.
- Para poder comprobar la eficacia del inhibidor, como sustrato se empleará un péptido que al hidrolizarse produce un color amarillo característico (con máximo a $\lambda = 410$ nm).
- Se emplea un espectrofotómetro para placas multipocillo, usado normalmente para ELISA, con el fin de reducir el volumen y el tiempo de ensayo. El filtro del que se dispone es de 405 nm. Cada placa se compone de 96 pocillos distribuidos en 8 filas y 12 columnas. Sin embargo, con el fin de que el ensayo comience (en el momento de añadir el enzima) a la vez en todos los pocillos, sólo se analizarán 13 de ellos por placa.

Procedimiento experimental:

- a) Se prepara el protocolo por escrito, usando una tabla como la del ejemplo:

MICROENSAYO HLE:
EXPERIMENTO:
FECHA:

NÚMERO:

Nº	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CONT.	B	ES	IR	BLI150	I150	BLI250	I250	BLI350	I350	BLI450	I450	BLI550	I550
Tamp.	176	46	46	270	46	270	46	270	46	270	46	270	46
DMSO	24	24	4	22.5	16.5	22.5	16.5	22.5	16.5	22.5	16.5	22.5	16.5
S	100	100	100	-	100	-	100	-	100	-	100	-	100
I	-	-	20	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
E	-	130	130	-	130	-	130	-	130	-	130	-	130
VF	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300	300

Contenido DMSO final 10%

Nº	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
S	6	6	6	-	6	-	6	-	6	-	6	-	6
I	-	-	20	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VF	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30

- **Nº:** nº de pocillo.
- **CONT.** (en µL): contenido. **B** (blanco), sin inhibidor ni enzima (ya que es incolora y muy cara). **ES** (enzima solo), sin inhibidor. **IR**, pocillo con el inhibidor de referencia.
- Después, sucesivamente, los blancos (no añadiremos **S** porque es incoloro) y los inhibidores problema con la concentración a probar (columnas 3-12).
- **Tamp.:** 50 mM Hepes [ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico] en 0,5 M NaCl a pH 7,8.

²⁷⁶ a) Powers, J. C. y col. *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 5085. b) Kapui, Z. y col. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305, 451.

- **DMSO:** μL de DMSO que habrá que añadir hasta que su volumen sea un 10% del volumen final. En este caso, 30 μL . Habrá que tener en cuenta el DMSO que lleven las soluciones de trabajo del sustrato, el inhibidor y el enzima.
- **S:** μL de sustrato. **MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-Val-pNa:** Disolución stock 5 mM, con tampón. Alícuotas de 100 μL a -20°C . Concentración final en la reacción 100 μM .
- **I:** μL de inhibidor que se añaden. **IR** (Inhibidor de referencia), **3,4-Dicloroisocumarina:** Disolución stock 10 mM. Concentración final en la reacción 10 μM . **Inhibidor problema:** Soluciones stock 10 mM y 100 mM en DMSO, almacenadas a 4°C . Concentración final en la reacción 50 μM .
- **E:** μL de enzima. Se usa **HLE Calbiochem 324681**. Disolución stock 1,69 μM . Concentración final 20,4 nM.
- **VF:** volumen final. Se emplea un volumen de 300 μL .

Cuando se tiene la placa preparada, se configura el espectrofotómetro para que analice los pocillos deseados. Hecho esto, se pipetea el **E** lo más rápidamente posible, justo antes de comenzar a medir. En nuestro caso, hemos realizado 20 medidas: cada 30 s durante 10 min. Así se puede hacer un seguimiento de la evolución de la inhibición e intuir cuáles serán los mejores inhibidores. Observando las gráficas (prácticamente lineales) del **B** y el **IR**, se comprueba que el análisis transcurre adecuadamente.

b) Para el tratamiento de datos puede usarse Microsoft Office Excel:

- Se restan a los valores de cada inhibidor sus correspondientes blancos.
- Se construye la gráfica de tiempo vs absorbancia.

- Se elige el valor de absorbancia a los 5 min como valor representativo en cada caso y se calcula el porcentaje de inhibición teniendo en cuenta que el 100% de actividad (0% de inhibición) corresponde al valor de absorbancia del **ES**. Ejemplo:

	Absorbancia	Actividad	%Inhibición
ES	0.133	100.00	0.00
IR	0.019	14.28	85.72
I1	0.073	54.89	45.11
I2	0.108	81.20	18.80
I3	0.113	84.96	15.04
I4	0.115	86.47	13.53
I5	0.134	100.00	0.00

Se realizan estos ensayos por triplicado para comprobar que los resultados son reproducibles y que no ha habido errores durante el análisis. Es normal tener que realizar más de tres análisis, sobre todo en aquellos inhibidores que son coloreados y poseen blancos muy elevados, porque dan valores de inhibición variables.

El análisis a 50 μM es una prueba intuitiva que permite deducir si el inhibidor es eficiente. En caso positivo, se prueban concentraciones menores, teniendo en cuenta que habrá que preparar nuevas alícuotas de solución de trabajo, de forma que el proceso de llenado de las placas sea lo más simple posible.

En estos ensayos, para los compuestos que presentaron porcentajes de inhibición superiores al 25%, se hicieron análisis a 1, 5, 10 y 20 μM .

5.6.2. Cálculo del IC_{50} .

Se puede recurrir a software informático (Sigmaplot, ChemOffice, software especializado) capaz de realizar aproximaciones de curvas estándar aplicando la ecuación de una curva logística de cuatro parámetros. Así se obtendrá el valor de EC_{50} (concentración media efectiva), que, en este caso, al trabajar con inhibidores, corresponderá al IC_{50} (concentración de inhibidor media efectiva).

Sin embargo, se ha elaborado una hoja de cálculo en Excel, con la que se logran los errores de predicción más bajos.

- Partiendo de los valores de inhibición a diferentes concentraciones, se realiza un pronóstico, en cada uno de los ensayos, sobre cuál es la concentración de inhibidor que debe dar un 50% de inhibición (IC_{50}).
- Se calcula la media de los IC_{50} y el error estándar de la misma.

5.6.3. Cinética de inhibición.

Se realizó con la monolactama ($\pm$)**37**, uno de los compuestos de menor IC_{50} (19 μM).

- En este ensayo se varió la concentración de **S** (30, 50, 100, 200, 300 y 500 μM) y se mantuvo constante la concentración de ($\pm$)**37**, **I** (6 μM).
- Se hicieron dos análisis espectrofotométricos: uno sin inhibidor y otro en presencia de inhibidor y se realizaron 30 medidas, tomando muestras cada 30 s durante 15 min.
- El tratamiento de los datos se realizó de forma similar a lo explicado anteriormente. Se tomaron los valores de $[\text{S}]$ y V_o (pendiente = $A_{405\text{nm}} / \text{tiempo}$) para construir las diferentes gráficas (Michaelis-Menten, Lineweaver-Burk), que permitieron realizar una cinética enzimática y conocer V_{max} , K_m y K_i , deduciéndose así el tipo de inhibición que presentaba este compuesto β -lactámico.

6.- DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL

6.1. PRODUCTOS DE CICLOADICIÓN [2+2] CETENA-IMINA.

Las propiedades físicas más significativas que han permitido asignar la estructura de los compuestos sintetizados por reacción de Staudinger se resumen en las tablas 6.1 y 6.2.♦

Tabla 6.1.- Propiedades físicas de las monolactamas 2-4, 7-9 y 12-16.

Estructura		Monolact.	R _f ^a	IR, cm ⁻¹ (N-C=O)	RMN ¹ H (J, Hz) H4	H1'/H2'
H	(+) 2b	0.25 (7:3)	1759	4.71 <i>dd</i> (4.4, 7.8)	4.02 <i>m</i>
		(-) 2b	0.30 (7:3)	1765	4.65 <i>dd</i> (4.8, 7.1)	6.33 <i>d</i> (9.5)
	Me	(+) 3a	0.50 (7:3)	1765	4.92 <i>d</i> (5.0)	4.31 <i>d</i> (9.5)
		(-) 3b	0.44 (7:3)	1765	4.80 <i>d</i> (4.8)	4.31 <i>d</i> (9.5)
(-) 4a ^b	0.56 (7:3)	1755	4.64 <i>m</i>	4.39 <i>t</i> (6.1)
		(+) 4b	0.46 (7:3)	1755	4.67 <i>m</i>	4.50 <i>dd</i> (4.4, 6.4)
H / Ph	7	0.40 (8:2)	1751	4.45 <i>m</i>	3.52/3.67 <i>2d</i> (4.4)
	Me / H	8	0.44 (8:2)	1755	4.31 <i>d</i> (5.1)	3.40/3.74 <i>2d</i> (4.4)
	Me / Ph	9	0.40 (8:2)	1753	3.48 <i>d</i> (4.8)	4.47 <i>s</i>
H / Ph	12	0.38 (6:4)	1760	4.46 <i>dd</i> (4.5, 9.0)	
	Me / H	13	0.28 (7:3)	1763	4.29 <i>d</i> (4.9)	
	Me / Ph	14	0.29 (7:3)	1772	4.41 <i>d</i> (4.8)
H / Ph	15c	0.68 (8:2) ^c	1766	5.60 <i>dd</i> (5.0, 9.2)	
		15t	0.62 (8:2) ^c	1770	5.25 <i>dd</i> (1.8, 8.5)	
	Me / Ph	16c	0.61 (9:1) ^c	1765	5.51 <i>d</i> (5.3)	
		16t ^b	0.57 (9:1) ^c	1761	5.12 <i>d</i> (1.8)	

^a Valores obtenidos empleando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt.

^b Los datos fueron deducidos de los espectros realizados a las respectivas mezclas: **4a/4b** (1:2) y **16c/16t** (2:3).

^c Mezclas de benceno/AcOEt.

La estereoquímica relativa 3,4-*cis* y 3,4-*trans* ha sido deducida del valor de la constante de acoplamiento observada en los espectros de RMN ¹H entre los hidrógenos H3 y H4 (Tablas 6.2 y 6.3) [$J_{3,4} \geq 4.4$ Hz (3,4-*cis*) y $J_{3,4} \leq 2.2$ Hz (3,4-*trans*)].²⁷⁷

La asignación de isómeros *Z/E* para los compuestos **5**, **6** y **10** se ha realizado por comparación de sus datos de RMN ¹³C con los reflejados en bibliografía para los isómeros *cis*-citril y *trans*-citril (Tabla 6.2).²⁷⁸ Así, comparando los desplazamientos químicos de ¹³C para el metilo en C6 (C6-Me) y C7 en los compuestos **5** y **6** con los reflejados en bibliografía para el *cis*-citril y para el *trans*-citril, se observa que las 2-azetidionas **5a** y **6a** presentan el C6-Me más desapantallado que sus isómeros **5b** y **6b** y que el *trans*-

♦ Se han seleccionado los datos de RMN ¹H de los protones H4 y H1' (sólo para los derivados de D-glucosamina, Az) o H2' (resto de compuestos) porque permiten observar la configuración relativa del anillo β-lactámico (H4) y las transformaciones que se han llevado a cabo sobre estas monolactamas en los carbonos C1' o C2' (H1'/H2').

²⁷⁷ Bose, A. K. y col. *Tetrahedron* **1967**, 23, 4769.

²⁷⁸ Breitmaier, E.; Voelter, W. en *Carbon-13 NMR Spectroscopy. High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*. Third, completely revised version. VCH Publishers Inc., New York, **1987**, pág. 327.

citral; mientras que estos últimos compuestos presentan el C7 más desapantallado que los anteriores. Por tanto, los compuestos **5a** y **6a** deberían tener la configuración (*Z*) y sus diastereómeros, **5b** y **6b**, la configuración (*E*).

Tabla 6.2.- Propiedades físicas de las monolactamas **5**, **10**, **11** y **17**.

Estructura	Monolact.	R _f ^a	IR, cm ⁻¹ (N-C=O)	RMN ¹ H (J, Hz) H4	RMN ¹³ C C7 C5(6)Me
(-) 5b (<i>E</i>)	0.34(6:4)	1750	4.48 <i>dd</i> (4.6, 8.8)	39.9	16.3
	(+) 5a (<i>Z</i>)	0.45(6:4)	1742	4.95 <i>m</i>	32.7	24.2
	(-) 6b (<i>E</i>)	0.39(6:4)	1760	4.50 <i>dd</i> (4.6, 8.5)	39.5	16.0
	(+) 6a (<i>Z</i>)	0.52(6:4)	1752	4.87 <i>m</i>	32.1	25.4
10 (<i>E</i>)	0.62(7:3)	1760	4.47 <i>dd</i> (4.7, 9.9)	39.8	16.3
	11 (<i>E</i>) ^b	0.70(7:3)	1756	4.43 <i>d</i> (5.1)	16.3	
	11 (<i>Z</i>) ^b	0.70(7:3)	1756	4.32 <i>d</i> (5.1)	22.0	
	17c (<i>E</i>) ^b	0.36(7:3)	1771	5.41 <i>dd</i> (5.6, 0.8)	16.0
17c (<i>Z</i>) ^b	0.43(7:3)	1771	6.61 <i>dd</i> (5.4, 0.8)	21.5	
	17t (<i>E</i>) ^b	0.40(7:3)	1771	5.02 <i>dd</i> (2.0, 0.8)	14.9	
	17t (<i>Z</i>) ^b	0.29(7:3)	1771	6.43 <i>dd</i> (2.2, 0.8)	19.1

cis-citral

trans-citral

3-metil-4-oxocrotonato de etilo

^a Valores obtenidos empleando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt.

^b Los datos fueron deducidos de los espectros realizados a las respectivas mezclas: **11**(*E*)/**11**(*Z*) (1:1) y **17c**(*E*)/**17c**(*Z*)/**17t**(*E*)/**17t**(*Z*) (6:1:3:2).

Las monolactamas **11** y **17** fueron asignadas como isómeros *Z/E* comparando sus datos espectroscópicos de RMN con aquellos obtenidos para la mezcla 1:2 de los isómeros *Z/E* presentes en el producto comercial 3-metil-4-oxocrotonato de etilo, que se detallan en la tabla 6.2. En el espectro de RMN ¹H de la mezcla diastereoisomérica 1:2 de los compuestos **11**, se observa claramente que los singuletes asignados al hidrógeno H6 (5.77 ppm) y al metilo en C5 (C5-Me) resuenan en el producto mayoritario a menor y mayor campo respectivamente, que los mismos hidrógenos en el isómero minoritario (H6: 5.89 ppm), tal como ocurre en el espectro del aldehído comercial. Por ello, se asigna al producto mayoritario la configuración (*E*) y al minoritario, la configuración (*Z*). El espectro de RMN ¹H de la mezcla 6:1:3:2 de las monolactamas **17**, aunque es más complejo, no por ello dificulta la asignación de las señales correspondientes a los cuatro compuestos de manera análoga a lo indicado para **11**, llegándose incluso a diferenciar los hidrógenos aromáticos H3' y H6' para cada uno de los isómeros formados (Experimental, pág. 127).

La configuración absoluta propuesta para las monolactamas **2a,b** y **3a,b** está basada en los resultados previamente obtenidos en nuestro grupo de trabajo (Figura 6.1) cuando hemos utilizado las aminas **1** y **1'** como inductores de quiralidad en la reacción de Staudinger.¹³⁶

Figura 6.1

Desde ambas aminas, siempre se han obtenido los diastereómeros (3*R*, 4*S*) y (3*S*, 4*R*), siendo estos últimos los isómeros mayoritarios. Muchos de estos compuestos, por eliminación del resto glucosídico (Az), fueron transformados en las correspondientes monolactamas no sustituidas en el nitrógeno, para las que se determinó la configuración absoluta por estudios de dicroísmo circular.^{136c} En todos los casos, las configuraciones absolutas obtenidas fueron concordantes con las propuestas para las precursoras obtenidas por reacción de Staudinger. En base a estos resultados y teniendo en cuenta que la monolactama (-)**B1b**, mayoritaria, tiene determinada de forma inequívoca la configuración (3*S*, 4*R*) por estudios cristalográficos de rayos X,²⁷⁹ se asignó la configuración (3*S*, 4*R*) o (3β, 4β) a las monolactamas mayoritarias (-)**2b** y (-)**3b** y la configuración (3α, 4α) a los isómeros minoritarios (+)**2a** y (+)**3a**. Estas configuraciones han podido ser corroboradas a partir de los datos de RMN ¹H de los productos de ciclación obtenidos en las reacciones de los epóxidos **E1** y **E2** con Cp₂TiCl, como se verá más adelante.

La configuración (3*S*, 4*R*) asignada para la monolactama (+)**4b** fue propuesta por comparación de los datos de RMN ¹H y el signo del poder rotatorio observado para este compuesto y aquellos descritos en bibliografía para otras *cis*-2-azetidinonas obtenidas desde L-serina.²⁸⁰

También en las monolactamas **5** y **6** pensamos que la configuración absoluta podría ser propuesta por comparación del signo del poder rotatorio que presentan cada pareja de isómeros con aquellos obtenidos para los diastereómeros (+)**Ia** y (-)**Ib**, preparados desde el éster metílico de L-alanina (Figura 6.2), dado que el

Figura 6.2

isómero levógiro (-)**Ib**, tiene determinada de forma inequívoca la configuración absoluta (3*S*, 4*R*) por estudios cristalográficos de rayos X.²⁷² Los datos de acoplamiento ROESY para los compuestos **5** y **6** muestran correlaciones del grupo metilo en C1' con los hidrógenos H5, H7 y H9 de la cadena en C4 en los isómeros **5(E)** y **6(E)** y con el hidrógeno H4 en los

isómeros **5(Z)** y **6(Z)**, lo que sugiere una conformación más compacta para los isómeros (E), tanto para las configuraciones (3α, 4α) como para (3β, 4β), por lo que, basándonos de nuevo en la polaridad y en el signo del poder rotatorio de los compuestos **I**, **5** y **6**, asignamos la configuración (3*S*, 4*R*) para los isómeros más polares **5b(E)** y **6b(E)** y la (3*R*, 4*S*) para los isómeros dextrógiros y menos polares **5a(Z)** y **6a(Z)**. Sin

²⁷⁹ Chiaroni, A. y col. *Acta Cryst.* **1994**, C50, 1474.

²⁸⁰ Just, G. y col. *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 211.

embargo, sin datos bibliográficos, no hay un modelo fiable para predecir el resultado estereoquímico de la reacción de Staudinger cuando el único centro quiral presente es el del aminoéster,²⁸¹ por lo que la configuración absoluta propuesta para los compuestos **5** y **6** puede no ser correcta.

6.2. MONOLACTAMAS DIFERENTEMENTE FUNCIONALIZADAS EN N1.

La formación de los ésteres α,β -insaturados **18–21**, **37** y **32–35** (Tabla 6.3), hidroxilos **22–26**, aldehídos **27–31**, **41** y nitrilos **42–47** (Tabla 6.4) desde las correspondientes monolactamas preparadas por reacción de Staudinger es evidente por las bandas de absorción observadas en sus espectros de IR, así como por las señales de los protones H1' (para Az) o H2' en sus espectros de RMN ^1H .

Tabla 6.3.- Propiedades físicas de los ésteres α,β -insaturados **18–21**, **32–35** y **37**.

Estructura	Monolact.	R _f ^a	IR, cm ⁻¹ (N-C=O)	H4	RMN ^1H (J, Hz) H1'/H2'
H (+) 18a	0.25 (6:4)	1761	4.59–4.69 <i>m</i>	6.89 <i>dd</i> (15.7, 8.0)
	(-) 18b	0.30 (6:4)	1765	4.42 <i>dd</i> (4.5, 9.1)	7.09 <i>ddd</i> (15.7, 7.9, 2.1*)
	Me (-) 19b	0.44 (6:4)	1761	4.45 <i>d</i> (4.8)	7.20 <i>dd</i> (15.6, 8.3)
Et (-) 20a(E)	0.51 (7:3)	1765	5.14 <i>dd</i> (4.7, 9.8)	5.90/6.03 <i>2s</i>
	(-) 20b(Z)	0.57 (7:3)	1755	5.17 <i>dd</i> (4.8, 10.0)	5.92/6.02 <i>2s</i>
	Me (-) 21a(E)	0.57 (7:3)	1769	5.16 <i>dd</i> (4.3, 7.9)	5.90/6.05 <i>2s</i>
	(+) 21b(Z)	0.60 (7:3)	1748	5.19 <i>dd</i> (4.3, 15.5)	5.92/6.03 <i>2s</i>
H/Ph 32	0.41 (1:1)	1759	4.40 <i>dd</i> (4.6, 9.3)	6.98 <i>d</i> (15.9)
	Me/H 33	0.37 (6:4)	1742	4.28 <i>d</i> (5.1)	6.97 <i>d</i> (15.9)
	Me/Ph 34	0.55 (1:1)	1748	4.39 <i>d</i> (4.9)	7.00 <i>d</i> (15.9)
35(E)	0.58 (1:1)	1760	4.37 <i>dd</i> (4.8, 9.6)	6.88 <i>d</i> (15.9)
	35(Z)	0.63 (1:1)	1750	4.44 <i>dd</i> (4.7, 9.8)	6.90 <i>d</i> (15.9)
(±) 37	0.58 (1:1)	1765	5.10 <i>dd</i> (4.9, 8.9)	5.96/6.17 <i>2s</i>

^a El eluyente fueron mezclas de hexano/AcOEt.

* Acoplamiento alílico con H3'.

Como podemos observar, todos los ésteres α,β -insaturados sintetizados mantienen la constante de acoplamiento 3,4-*cis* entre los sustituyentes del anillo β -lactámico presente en los materiales de partida (H4; $4.3 \leq J \leq 5.0$), lo cual indica que las reacciones llevadas a cabo desde las 2-azetidinonas sintetizadas por reacción de Staudinger (Reacción de Wittig o β -eliminación de los correspondientes selenilderivados)

²⁸¹ Para una discusión exhaustiva, véase: Ravikumar, V. T. en *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Cap. 4, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, 1992.

transcurrieron sin epimerización del carbono C3. Para las monolactamas **18**, **19** y **32** a **35**, se observan constantes de acoplamiento $J_{1,1''} \approx J_{2,3'} \geq 15.3$ Hz, de lo que se deduce una estereoquímica *E* para el doble enlace conjugado con el éster metílico.

Tabla 6.4.- Propiedades físicas de las hidroximonolactamas **22–26**, los aldehídos **27–31**, **41** y los nitrilos **42–47**.

	Comp.	R _f (hex./AcOEt)	IR, cm ⁻¹		RMN ¹ H (J, Hz)	
			OH	CHO	H ₄	H _{1'/H2'}
	CH ₂ OH 22	0.34 (1:1)	3408		4.40 dd (4.6, 9.1)	3.62 d (4.2)
	CHO 27	0.35 (1:1)		1717	4.50 dd (4.7, 9.3)	9.56 s
	CN 42	0.52 (1:1)		2238	4.52 dd (4.8, 9.4)	
	CH ₂ OH 23	0.17 (7:3)	3431		4.29 d (4.9)	3.53/3.64 2d (12.2)
	CHO 28	0.19 (7:3)		1725	4.34 d (5.1)	9.55 s
	CN 43	0.48 (6:4)		2235	4.37 d (5.1)	
	CH ₂ OH 24	0.17 (6:4)	3423		4.42 d (4.4)	3.62/3.67 2d (7.0)
	CHO 29	0.39 (1:1)		1720	4.47 d (4.9)	9.58 s
	CN 44	0.53 (1:1)		2260	4.51 d (5.2)	
	CH ₂ OH 25(E)	0.33 (1:1)	3416		4.45 dd (4.7, 9.9)	3.51 s
	CH ₂ OH 25(Z)	0.44 (1:1)	3408		4.45 dd (4.7, 9.6)	3.51 s
	CHO 30(E)	0.59 (1:1)		1720	4.49 dd (4.7, 9.1)	9.53 s
	CHO 30(Z)	0.55 (1:1)		1720	4.50 dd (4.7, 9.9)	9.54 s
	CN 45(E)	0.64 (1:1)		2237	4.54 dd (4.8, 10.0)	
	CN 45(Z)	0.68 (1:1)		2242	4.61 dd (5.0, 10.0)	
	CH ₂ OH 26(E)	0.39 (4:6)	3447		4.28 d (5.1)	3.54/3.67 2d (11.6)
	CH ₂ OH 26(Z)^a	0.47 (4:6)	3449		4.07 d (5.2)	3.64 s
	CHO 31(E)	0.52 (4:6)		1720	4.33 d (5.2)	9.50 s
	CN 46(E)	0.65 (4:6)		2258	4.38 d (5.3)	
	CHO 41	0.18 (1:1)		1715	4.49-4.50 m	2.74/3.07 2dd (16.0, 2.0)
	CN 47	0.33 (1:1)		2253	4.55 dd (4.4, 8.6)	2.74/3.05 2d (16.6)

^a Los datos fueron deducidos de los espectros realizados a la mezcla **26(E)/26(Z)** (3:1).

También en esta tabla podemos ver como todos los compuestos mantienen la constante de acoplamiento 3,4-*cis* entre los sustituyentes del anillo β-lactámico y su valor parece aumentar ligeramente desde los hidroxilos hasta los nitrilos correspondientes.

6.3. EPÓXIDOS SOBRE LA CADENA EN C4 DEL ANILLO β -LACTÁMICO.

6.3.1. Epóxidos en C5–C6.

La estereoquímica del anillo oxiránico en las epoximonolactamas **E1**, **E6**, **E7**, **E16**, **E14c** y **E15c** fue deducida desde las asignaciones estereoquímicas propuestas para los correspondientes productos de reacción con monocloruro de titanoceno, como se verá más adelante. Las propiedades físicas más significativas de estos epóxidos se detallan en la tabla siguiente.

Tabla 6.5.- Propiedades físicas de los epóxidos **E1**, **E6**, **E7**, **E16**, **E14c** y **E15c**.

Estructura	Epóxidos	R _f (hex./AcOEt)	RMN ¹ H (J, Hz)	
			H4	H6
	(+)E1aα / β	0.28 / 0.30 (6:4)	3.83 <i>m</i> / 3.74 <i>dd</i> (---) / (4.5, 8.4)	3.83 <i>m</i> / 3.80 <i>d</i> (---) / (2.1)
	(-)E1bα / β	0.30 / 0.25 (7:3)	3.52 <i>dd</i> / 3.51 <i>dd</i> (4.5, 8.0) / (4.8, 7.8)	3.76 <i>d</i> / 3.72 <i>d</i> (2.0) / (1.6)
	(±)E6α / β	0.50 / 0.53 (1:1)	4.52 <i>dd</i> / 4.31 <i>dd</i> (4.9, 6.4) / (5.2, 7.2)	3.58 <i>d</i> / 3.76 <i>d</i> (2.2) / (2.4)
	E7α / β^a	0.52 / 0.46 (1:1)	3.59 <i>dd</i> / 3.60 <i>dd</i> (4.9, 7.7) / (4.4, 7.2)	3.76 <i>sa</i> / 3.84 <i>sa</i>
	E16α^a / β^a	0.39 / 0.38 (1:1) ^b	3.82 <i>dd</i> / 3.55 <i>dd</i> (4.8, 7.6) / (5.2, 8.0)	3.74 <i>d</i> / 3.47 <i>d</i> (2.0) / (2.0)
	H E14cα / β^a	0.36 / 0.50 (7:3)	4.80 <i>dd</i> / 4.77 <i>m</i> (5.2, 7.6) / (---)	3.86 <i>d</i> / 3.74 <i>d</i> (1.0) / (1.9)
	Me E15cα / β	0.37 / 0.27 (95:5) ^b	5.27 <i>d</i> / 4.85 <i>d</i> (5.3) / (5.6)	4.13 <i>s</i> / 3.93 <i>s</i>

^a Los datos fueron deducidos de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H realizados a las respectivas mezclas: **E7α/E7β** (3:2), **E16α/E16β** (2:1) y **E14cα/E14cβ** (1:2).

^b Mezclas de benceno/AcOEt como eluyente.

Para las epoximonolactamas **E2**, **E4**, **E8-E9**, **E11** y **E17-E19**, la estereoquímica en los centros C5 y C6 se ha deducido desde los datos de RMN ¹H del hidrógeno H4 y del estudio teórico realizado sobre las conformaciones más estables²⁴⁹ de estos isómeros, por giro alrededor del enlace C4-C5 (Tabla 6.6). Así, mientras uno de los diastereómeros (epóxido α) posee dos confórmeros de mínima energía (**I** y **II**), el otro isómero (epóxido β) presenta un único mínimo (**III**). Por lo tanto, el efecto apantallante del oxígeno oxiránico sobre el hidrógeno H4 deberá ser más fuerte para el isómero (β) que para el (α), en el que dicho hidrógeno se encuentra fuera de la zona de apantallamiento en uno de los confórmeros de mínima energía (**II**). Ello nos lleva a asignar la configuración (5α, 6α)-epoxi a los isómeros menos polares y la configuración (5β, 6β)-epoxi a los más polares.

En los epóxidos **E3**, **E5**, **E10**, **E12** y **E13**, la configuración del anillo oxiránico ha sido propuesta por comparación de las polaridades y los datos de RMN ¹H observados en cada pareja de isómeros, con aquellas propiedades físicas encontradas para los epóxidos descritos anteriormente con estructuras semejantes (Tabla 6.7). En estos casos, se comprueba que, tanto en los epóxidos de referencia como en los que estamos estudiando, los hidrógenos H4 y H6 se encuentran ligeramente más desapantallados en los isómeros menos polares que en los más polares, por lo que se proponen las configuraciones (5α, 6α)-epoxi para los isómeros menos polares y (5β, 6β)-epoxi para los más polares, como en los correspondientes epóxidos de referencia.

Tabla 6.6.- Propiedades físicas y análisis conformacional de los epóxidos **E2**, **E4**, **E8-E9**, **E11** y **E17-E19**.

Estructura	Epóxidos	R _f (hex./AcOEt)	H ₄	RMN ¹ H (J, Hz) H ₆
(-)E2bα / bβ	0.40 / 0.32 (6:4)	3.62 d / 3.59 d (5.0) / (5.2)	4.15 s / 3.86 s
	(-)E18bα / bβ	0.40 / 0.33 (1:1)	3.80 d / 3.75 d (6.0) / (5.4)	4.34 s / 3.65 s
	(-)E19bα / bβ	0.65 / 0.57 (4:6)	4.17 d / 3.63 d (5.4) / (5.8)	4.31 s / 3.65 s
H E4α ^a / β	0.50 / 0.46 (1:1)	3.54 d / 3.33 d (5.0) / (5.5)	2.66 s / 2.64 y 2.82 2d (---) / (4.3)
	H E8α / β	0.38 / 0.25 (6:4)	3.88 d / 3.39 d (5.0) / (5.3)	2.64 y 2.82 2d / 2.61 y 2.74 2d (4.3) / (4.2)
	Ph E9α / β	0.45 / 0.34 (6:4)	4.05 d / 3.65 d (4.9) / (5.2)	4.09 s / 3.90 s
	H E11α ^a / β ^a	0.34 / 0.33 (6:4)	3.83 d / 3.42 d (5.3) / (5.6)	2.71 y 2.84 2d / 2.70 y 2.84 2d (4.3) / (4.3)
	Ph E17α ^a / β ^a	0.39 / 0.38 (1:1)	4.05 d / 3.58 d (5.6) / (5.1)	4.08 s / 3.89 s

^a Los datos fueron deducidos de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H realizados a las respectivas mezclas: **E4α/β** (2:3), **E11α/β** (1:2) y **E17α/β** (2:3).

Tabla 6.7.- Propiedades físicas de las epoximonolactamas **E3**, **E5**, **E10**, **E12** y **E13**.

Estructura	Epóxidos	R _f (benc./AcOEt)	RMN ¹ H (J, Hz) H ₄	H ₆	Referencia
H E3α ^a / β ^a	0.41 / 0.40 (1:1) ^b	3.49 dd / 3.47 dd (4.6, 8.3) / (5.1, 8.3)	3.67 d / 3.66 d (1.9) / (1.9)	E1b (Tabla 6.5)
	Me E5α ^a / β ^a	0.50 / 0.49 (1:1) ^b	3.70 d / 3.54 d (4.9) / (5.5)	3.94 s / 3.87 s	E2 (Tabla 6.6)
H E10α / β ^a	0.48 / 0.46 (8:2)	3.72 dd / 3.59 dd (4.8, 8.0) / (5.2, 8.2)	3.95 d / 3.80 d (2.0) / (2.0)	E1b, E7, E16 (Tabla 6.5)
	Me E12α ^a / β ^a	0.52 / 0.51 (7:3)	4.06 d / 3.68 d (5.1) / (8.6)	4.10 s / 3.94 s	E2, E9, E17 (Tabla 6.6)
	H E13α ^a / β ^a	0.23 / 0.22 (9:1)	3.78 dd / 3.58 dd (4.6, 7.7) / (5.0, 8.3)	3.81 d / 3.80 d (1.9) / (2.0)	E1b, E7, E16 (Tabla 6.5)

^a Los datos fueron deducidos de las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H realizados a las respectivas mezclas: **E3α/β** (3:1), **E5α/β** (1:1), **E10α/β** (4:5), **E12α/β** (2:3) y **E13α/β** (3:2).

^b El eluyente fueron mezclas de hexano/AcOEt.

La estereoquímica asignada a cada uno de los epoxibenzonitrilos **E14f** ha sido propuesta en función de la constante de acoplamiento observada entre los hidrógenos H₄ y H₅ (Tabla 6.8). Mediante un análisis conformacional semejante a los descritos anteriormente,²⁴⁹ se prevé un solo cónformero (**I**) para el isómero **E14fα**; mientras que hay dos de igual energía (**II** y **III**) para **E14fβ**. Existe una fuerte relación entre los valores de las constantes de acoplamiento observadas para estos isómeros y las calculadas teóricamente²⁸² para los cónformeros **I** ($J = 8.2$ Hz) y **III** ($J = 4.7$ Hz). Por ello, se propone la estereoquímica ($5\alpha, 6\alpha$) para el isómero más polar, **E14fα**, y la configuración ($5\beta, 6\beta$) para el menos polar, **E14fβ**. Por otra parte, el mayor

²⁸² Altona, C. y col. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783.

desapantallamiento observado para el protón H4 en el isómero menos polar **E14 β** , está de acuerdo con la existencia de dos conformaciones isoenergéticas para este isómero porque sólo en una de ellas (**II**) el hidrógeno H4 queda en la zona de apantallamiento del epóxido.

Tabla 6.8.- Propiedades físicas, análisis conformacional y ROESY en los epóxidos **E14 α** y **E15 α** .

Estructura	Epóxidos	R _f	RMN ¹ H (J, Hz)	
			H4	H6
H E14α / β	0.42 / 0.43 (6:4) ^a	4.80 m / 4.87 dd (---) / (2.0, 4.2)	3.75 d / 4.04 d (2.0) / (1.9)
	Me E15α / β	0.40 / 0.31 (95:5) ^b	4.81 d / 4.77 d (1.9) / (1.8)	3.89 s / 4.20 s

^a El eluyente fueron mezclas de hexano/AcOEt. ^b Mezclas de benceno/AcOEt como eluyente.

La estereoquímica propuesta para los epóxidos **E15 α** fue deducida desde la correlación ROESY entre los hidrógenos H4 y H6, observada únicamente en el isómero menos polar (Tabla 6.8). Esta correlación sólo es compatible con la configuración (5 α ,6 α)-epoxi para el isómero **E15 α** y consecuentemente, el isómero mas polar, **E15 β** , tendrá la configuración relativa (5 β ,6 β)-epoxi. Estas configuraciones fueron corroboradas por las asignaciones estereoquímicas realizadas a los correspondientes productos de reacción con monocloruro de titanoceno, como se verá más adelante.

6.3.2. Epóxidos en C9–C10.

Como ya fue comentado en el capítulo 3 de esta memoria (páginas 66-67), los datos disponibles de los epóxidos **E20** a **E22**, así como los de sus productos de reacción con Cp₂TiCl, no nos han permitido determinar la estereoquímica del anillo oxiránico. Las propiedades más características de estos compuestos se detallan en la tabla siguiente.

Tabla 6.9.- Propiedades físicas de los epóxidos **E20–E22**.

Estructura	Epóxidos	R _f (hex./AcOEt)	RMN ¹ H (J, Hz)	RMN ¹³ C	
			H4	C7	C6-Me
Et ($\pm$) E20b(E)/a(Z) ^a	0.35 (7:3)	5.18 dd / 5.20 dd (4.7, 9.7) / (4.7, 9.7)	36.6 / 28.8	16.6 / 23.7
	Me (-) E21b(E)	0.55 (1:1)	5.18 dd (4.6, 10.0)	36.5	16.6
	(+) E21a(Z)	0.59 (1:1)	5.18 dd (3.9, 10.1)	28.8	23.6
	E22(E)	0.43 (1:1)	4.43 dd (5.0, 10.5)	36.4	16.4
	E22(Z)α/β ^a	0.50 (1:1)	4.50 dd / 4.47 dd (4.8, 9.7) / (4.8, 9.7)	28.8 / 29.0	23.5 / 23.5
	E23(E)	0.44 (1:1)	4.58 dd (4.9, 9.9)	36.6	16.6
	E23(Z)α/β ^a	0.44 (1:1)	4.65 dd / 4.63 dd (4.9, 9.2) / (4.9, 8.3)	28.9 / 29.1	23.6 / 23.6

^a Los datos fueron deducidos de los espectros realizados a las respectivas mezclas: **E20b(E)/a(Z)** (2:1); **E22(Z) α / β** (1:1); **E23(Z) α / β** (1:1).

6.4. PRODUCTOS OBTENIDOS EN LAS REACCIONES CON Cp_2TiCl .

6.4.1. Bilactamas C1-C8 y P1. Configuración de los epóxidos E1, E6 y E16.

Las bilactamas **C1-C8** y **P1** muestran en sus espectros de IR bandas de β -lactama y de grupo hidroxilo y en RMN ^1H , se observa para todos ellos la ausencia de los protones vinílicos del ester α,β -insaturado o de la señal del grupo aldehído (Tabla 6.10) presente en los epóxidos de partida.

Tabla 6.10.- Propiedades físicas de los compuestos bicíclicos **C1-C8** y **P1**.

Bilact.	R _f ^a	IR, ν cm ⁻¹		H2	RMN ¹ H, δ ppm, multiplicidad I(J, Hz)						
		NCO	OH		H3	H4	H5	H6			
(+) C1ba	0.26 (4:6)	1761	3509	4.37 <i>d</i> (7.2)	3.30 <i>m</i> ---	3.30 <i>m</i> ---	4.50 <i>dd</i> (9.4, 4.7)	4.11 <i>t</i> (4.7)			
(+) C2ba	0.30 (4:6)	1761	3511	4.08 <i>d</i> (6.4)	2.60 <i>m</i> ---	2.82 <i>t</i> (11.2)	4.41 <i>ddd</i> ^c (11.2, 10.8, 7.2)	4.24 <i>dd</i> (7.2, 4.4)			
(+) C1ab	0.25 (4:6)	1761	3509	3.91 <i>d</i> ^c (4.7)	2.60 <i>m</i> ---	3.59 <i>dd</i> (4.0, 10.8)	4.39 <i>dd</i> (10.8, 8.8)	3.78 <i>dd</i> (8.8, 4.2)			
(+) C2ab	0.28 (4:6)	1761	3480	4.27 <i>d</i> ^c (6.4)	2.70 <i>m</i> ---	3.05 <i>t</i> (10.6)	3.97 <i>m</i> ---	3.85 <i>dd</i> (8.6, 4.1)			
(+) P1	0.32 (4:6)	1761	3488	4.14 <i>dd</i> ^c (1.5, 5.5)	2.90 <i>m</i> ---	2.62 <i>dt</i> (5.7, 11.3)	4.00 <i>dd</i> (11.3, 4.9)	4.70 <i>d</i> (4.9)			
(-) C1ba	0.30 (4:6)	1761	3466	3.60 <i>m</i> ---	2.50 <i>m</i> ---	3.00 <i>t</i> (11.2)	4.00 <i>m</i> ---	3.35 <i>dd</i> (7.5, 4.3)			
(-) C2ba	0.27 (4:6)	1757	3449	3.78 <i>dd</i> ^c (3.8, 3.6)	2.83 <i>m</i> ---	3.14 <i>dd</i> (3.6, 11.5)	4.37 <i>dd</i> (11.5, 8.2)	3.38 <i>dd</i> (8.2, 4.3)			
(-) C1ab	0.29 (4:6)	1759	3480	4.06 <i>m</i> ---	3.40 <i>m</i> ---	3.50 <i>dd</i> (4.8, 3.2)	4.06 <i>m</i> ---	3.85 <i>dd</i> (1.8, 4.8)			
(-) C2ab	0.25 (4:6)	1761	3480	3.74 <i>d</i> ^c (6.4)	3.05 <i>m</i> ---	4.23 <i>d</i> (3.2)	4.45 <i>dd</i> (3.2, 2.8)	3.90 <i>dd</i> (2.8, 4.8)			
C3ba ^d	0.32 (1:1)	1750	3448	---	2.55 <i>m</i> ---	2.61 <i>t</i> (10.7)	3.97 <i>t</i> (10.7)	3.46 <i>dd</i> (10.7, 4.1)			
C4ba ^d	0.31 (1:1)				2.40 <i>m</i> ---	3.42 <i>dd</i> (3.6, 11.6)	4.26 <i>dd</i> (11.6, 8.5)	3.45 <i>dd</i> (8.5, 4.2)			
C5ba ^d	0.11 (1:1) ^b				3.64 <i>d</i> (10.7)	2.75 <i>t</i> (10.7)	4.00 <i>dd</i> (10.7, 8.8)	3.53 <i>dd</i> (8.8, 4.2)			
C6ba ^d					3.41 <i>d</i> (1.7)	3.12 <i>dd</i> (1.7, 12.0)	4.63 <i>dd</i> (12.0, 7.8)	3.54 <i>dd</i> (7.8, 4.2)			
(±) C7ab ^d	0.22 (1:1)	1763	3489	4.49 <i>m</i> ---	2.20 <i>dt</i> / 2.64 <i>ddd</i> (6.7, 14.4 / 5.9, 14.4, 6.7)	3.22 <i>dd</i> (6.7, 10.6)	4.49 <i>m</i> ---	4.07 <i>dd</i> (2.8, 4.6)			
(±) C8ab ^d				4.16 <i>dd</i> (5.3, 11.6)	2.12 <i>dt</i> / 2.86 <i>ddd</i> (5.3, 15.6 / 11.6, 15.6, 5.3)	3.46 <i>m</i> ---	4.49 <i>m</i> ---	3.58 <i>dd</i> (1.9, 4.8)			

^a El eluyente fueron mezclas de hexano/AcOEt.

^b Mezclas de benceno/AcOEt como eluyente.

^c $J_{5,\text{OH}} = 10.8 \text{ Hz}$. $J_{2,1'} = 4.7 \text{ Hz}$ [(+)**C1ab**], 6.4 Hz [(+)**C2ab** y (-)**C2ab**], 1.5 Hz [(+)**P1**], 3.8 Hz [(-)**C2ba**].

^d Datos obtenidos a partir de los espectros de IR y RMN ^1H de las correspondientes mezclas **C3ba/C4ba** (1:1), **C5ba/C6ba** (3:1) y **C7ab/C8ab** (1:2).

El estudio de las señales que presenta en RMN ^1H el hidrógeno geminal al grupo hidroxilo en **C1-C8** (H5 *dd*) y en **P1** (H8 *d*) nos llevó a proponer las estructuras de carbacefamincinas para **C1-C8** y de carbapenamicina para **P1**. Estas estructuras fueron confirmadas por las correlaciones observadas para las carbacefamincinas **C1-C8** en sus espectros bidimensionales HMBC (páginas 205-208 y 210-219) entre el hidrógeno geminal al hidroxilo (H5) y el carbono C3; mientras que no se observa correlación entre H8 y C3 en el espectro HMBC de la carbapenamicina **P1** (página 209).

Las configuraciones propuestas para los compuestos bicíclicos **C1-C8** y **P1** se han deducido del valor de las constantes de acoplamiento que presentan los hidrógenos del segundo anillo. Así, el valor de $J \geq 9.4$ Hz observado entre los protones H4 y H5 para las carbacefamincinas **(+)C1**, **(+)C2**, **(-)C1ba**, **(-)C2ba** y **C3-C8** permite asignar una disposición relativa *trans* entre estos hidrógenos. Esta disposición hace suponer que la apertura del epóxido y posterior ataque del radical bencílico resultante sobre el doble enlace del sistema α,β -insaturado, debe tratarse de un proceso concertado.

La configuración del anillo oxiránico establecida para **(+)E1a β** y **(-)E1ba** en un trabajo precedente,^{219a} se determinó a partir de las constantes de acoplamiento observadas en las carbacefamincinas **(+)C1ab** y **(-)C2ba**, obtenidas por reacción de estos epóxidos con Cp_2TiCl por adición inversa (Tabla 3.1, página 72), suponiendo que, como el proceso de ciclación 6-*exo*-trigonal de los dos epóxidos isómeros **E1a** y **E1b** ha tenido lugar de forma estereoespecífica, entonces serían posibles los ocho productos de ciclación que se representan en la figura 6.4.

En el compuesto bicíclico **C**, obtenido desde el epóxido **E1a** menos polar y con $[\alpha]_D = +54$, se observan constantes de acoplamiento superiores a 9,8 Hz entre los protones H5/H6 y H4/H5, que indican una disposición *anti* entre estos hidrógenos, y las constantes de acoplamiento de unos 4 Hz que presentan los protones H3/H4 y H2/H3, se corresponden con ángulos diedros próximos a 60° (Figura 6.4). De los cuatro posibles isómeros, solamente la estructura **A3** concuerda con los datos experimentales. Además, en este caso, se observa nOe entre los protones H1''/H5, lo que confirma la disposición axial de ambos sustituyentes. Se propuso, por tanto, la estructura **(+)C1ab** para el producto de ciclación y para la epoximonolactama de partida, la configuración mostrada para el epóxido **(+)E1a β** , (5 β -epóxido).

De forma similar se determinó la configuración del otro isómero. A partir del epóxido **E1b** menos polar y con $[\alpha]_D = -33$, se obtuvo un compuesto bicíclico con constantes de acoplamiento $J_{2,3} = J_{3,4} = 3.6$ Hz y $J \geq 8.2$ Hz entre los protones H4/H5 y H5/H6 (Tabla 6.10). De los cuatro posibles isómeros para los productos de ciclación obtenidos desde las epoximonolactamas **E1b**, solamente el isómero **B4**, con los grupos fenilo y éster con configuración (β) y con el grupo hidroxilo (α), concuerda con los datos experimentales. Además, el nOe observado en este caso entre H1''/H5 corrobora la estereoquímica propuesta, por lo que se asignan las configuraciones representadas para la bilactama **(-)C2ba** y para el epóxido de partida **(-)E1ba**.

Conocidas las configuraciones de los epóxidos y observando que los hidrógenos H4 y H5 en ambos compuestos bicíclicos **(+)C1a β** y **(-)C2ba** mantienen la estereoquímica *trans* del epóxido de partida, se asignaron las estructuras de los seis nuevos compuestos bicíclicos **C1/C2** atendiendo a las constantes de acoplamiento de los protones H2/H3 y H3/H4 de la forma siguiente: isómero **A1** como **(+)C1ba**,* isómero **A2** como **(+)C2ba**, isómero **A4** como **(+)C2ab**, isómero **B1** como **(-)C1ab**, isómero **B2** como **(-)C2ab** e isómero **B3** como **(-)C1ba**.

* La configuración de este isómero fue deducida por exclusión, ya que las señales de H3 y H4 están en este caso solapadas.

Figura 6.3

Las estructuras propuestas para las ocho carbacefamincinas **C1/C2** son coherentes con las correlaciones HMBC y ROESY observadas en cada uno de los compuestos en las conformaciones representadas en la figura 6.4. Por tanto, como las configuraciones de los centros C2, C6 y C7 ya se conocen en las monolactamas de partida **2a,b**, se proponen para cada uno de los isómeros **C1/C2** las configuraciones absolutas representadas en la figura 6.4.

Para el carbapenámico procedente del epóxido **(+)****E1aβ**, se observa una constante de acoplamiento de 11,3 Hz entre H4/H5 que sólo es compatible con una configuración relativa *trans* entre ambos hidrógenos, con lo que, suponiendo también una ciclación estereoespecífica, serían posibles las dos estructuras **3R-P1** y **3S-P1**, epiméricas en C3, que se indican a continuación.

Figura 6.4

Como puede observarse, las constantes de acoplamiento experimentales (Tabla 6.10) de este compuesto carbapenámico son concordantes con las calculadas teóricamente (entre paréntesis)²⁸² para **3R-P1** y difieren notablemente de las del isómero **3S-P1** y de las del compuesto de referencia **A**, cuya estructura fue establecida por cristalografía de rayos X de su derivado sulfónico.²⁸³ Por ello, se propone para el compuesto **(+)****P1** la configuración absoluta indicada en la tabla 6.10, ya que los centros C2, C5, C6 y C8 tienen asignada la configuración absoluta desde la epoximonolactama de partida **(+)****E1aβ**.

En las carbacefamincinas **C3/C4**, las constantes de acoplamiento experimentales observadas para el isómero **C3ba** (Tabla 6.10) sólo son compatibles con una disposición *trans* entre los hidrógenos H3, H4, H5 y H6 (Figura 6.5). En el isómero **C4ba**, los valores observados para esas mismas constantes de acoplamiento permiten deducir que los hidrógenos H4, H5 y H6 presentan una disposición *trans*; mientras que la disposición de los hidrógenos H3 y H4 debe de ser *cis*.

Figura 6.5

Los valores de las constantes de acoplamiento observadas para los dioles **C5** y **C6** (Figura 6.6) nos indican una configuración relativa *trans* entre los hidrógenos H3, H4, H5 y H6 para la bilactama mayoritaria **C5ba** y *cis/trans/trans* para **C6ba**. Estas configuraciones relativas fueron corroboradas por las correlaciones ROESY observadas entre los hidrógenos H3/H5 y H4/H6 en el isómero mayoritario **C5ba** y entre los hidrógenos H4/H6 en **C6ba**.

²⁸³ Chiaroni, A. y col. *Acta Cryst.* **1995**, C51, 1306.

Figura 6.6

Por otra parte y teniendo en cuenta que el epóxido minoritario **E16β** se recupera inalterado tras la purificación del bruto de reacción, los productos de ciclación **C5/C6** obtenidos desde la mezcla **E16α/β** procederán de la reacción del isómero **E16α**, por lo que se asigna la estereoquímica (5α , 6α) para este epóxido suponiendo que, al igual que en los casos precedentes, la estereoquímica del anillo oxiránico del epóxido de partida debe mantenerse en el carbono C5 de los productos de reacción.

Para la carbacefamycin ($\pm$)**C7ab**, los valores observados en el espectro de RMN ^1H para las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H4/H5 y H5/H6 (Figura 6.7) determinan una configuración relativa *trans* y *cis*, respectivamente. Estas configuraciones relativas, que coinciden con las del isómero ($\pm$)**C8ab**, puesto que ambas bilactamas proceden del epóxido mayoritario ($\pm$)**E6β**, permiten asignar la estereoquímica del anillo oxiránico en el epóxido de partida como (5β , 6β) y ello sugiere que en el caso del isómero minoritario, cuya ciclación no ha sido estudiada, la estereoquímica del anillo oxiránico será (5α , 6α).

Figura 6.7

La estereoquímica en C2 que se propone para estas bilactamas, se dedujo de la correlación ROESY observada entre los protones H2 y H4 en el isómero ($\pm$)**C7ab** (Figura 6.8), lo que supone una configuración relativa *sin* entre ambos hidrógenos, los cuales deberán estar en disposición *anti* en el isómero mayoritario ($\pm$)**C8ab**.

6.4.2. Compuestos 48; C9, C10; T1, T2 y T3, T4. Configuración de los epóxidos E7 y E14.

Las propiedades físicas que han permitido determinar la estructura de los compuestos **48**; **C9**, **C10**; **T1**, **T2** y **T3**, **T4** se detallan en la siguiente tabla.

La estructura propuesta para las hidroximonolactamas **48a,b** se dedujo de las señales observadas en sus espectros de IR para las funciones β -lactama, hidroxilo y triple enlace [3284 cm^{-1} (**48a**) y 3285 cm^{-1} (**48b**)], agrupaciones concordantes con los datos de RMN ^1H indicados en la tabla 6.11 para los hidrógenos H4, H5 y H6, así como con las señales características del sistema AB del metileno propargílico (Experimental, pág.160) y que fueron confirmadas por los datos espectroscópicos de ^{13}C y de espectrometría de masas.

Tabla 6.11.- Propiedades físicas de los compuestos **48**; **C9**, **C10**; **T1**, **T2** y **T3**, **T4**.

Comp.	R _f ^a	IR, ν cm ⁻¹			RMN ¹ H, δ ppm			
		N-CO	OH	CO	H4	H5	H6	H7
48a	0.52 (1:1)	1747			3.85 <i>t</i> (5.1)	4.11 <i>ddd</i> (5.1, 8.8, 4.3)	2.78 <i>dd</i> / 2.97 <i>dd</i> (8.8, 13.7) / (4.3, 13.7)	---
48b^c	0.49 (1:1)	1750			3.82 <i>dd</i> (5.0, 9.4)	3.70 <i>dt</i> (9.4, 6.7)	2.93 <i>d</i> (6.7)	---
C9	0.57 (1:1)	1755	---	1694	---	6.96 <i>d</i> (1.9)	4.50 <i>dd</i> (1.9, 4.9)	4.73 <i>d</i> (4.9)
C10^c	0.30 (6:4) ^b	1755	---	1678	---	---	6.80 <i>d</i> (2.0)	4.78 <i>dd</i> (2.0, 5.1)
T1ba	0.21 (6:4)	1760	3480	1669	---	4.28 <i>d</i> (7.5)	4.75 <i>dd</i> (7.5, 9.8)	4.29 <i>dd</i> (9.8, 5.0)
T2ba	0.38 (6:4)	1761	3449	1691	---	4.34 <i>d</i> (8.4)	4.58 <i>dd</i> (8.4, 4.3)	4.06 <i>dd</i> (4.3, 2.2)
T2ab	0.30 (6:4)	1762	3449	1682	---	4.25 <i>m</i> ---	4.25 <i>m</i> ---	4.06 <i>dd</i> (9.4, 1.8)
T3	0.17 (8:2)	1767	---	1657	---	---	6.64 <i>d</i> (3.8)	4.92 <i>dd</i> (3.8, 4.9)
T4	0.20 (8:2)	1760	---	1650	---	---	6.59 <i>d</i> (3.4)	4.86 <i>dd</i> (3.4, 1.9)

^a El eluyente fueron mezclas de hexano/AcOEt.^b Mezclas de pentano/AcOEt como eluyente.^c Datos obtenidos en los espectros de las mezclas **48a/48b** (1:2) y **C10/E13 α /E13 β** (1:2:7).

Los datos espectroscópicos recogidos en la tabla para las bilactamas **C9** y **C10** están de acuerdo con las estructuras propuestas para estas sustancias, cuya insaturación en el segundo anillo se pone de manifiesto por la banda de cetona insaturada en sus espectros de IR y por el desplazamiento químico observado en RMN ¹H para los hidrógenos H5 (**C9**) o H6 (**C10**), característico de protones vinílicos. Estas estructuras fueron confirmadas con el resto de las propiedades espectroscópicas que se detallan en la parte experimental (págs. 160 y 161) y por la espectrometría de masas del compuesto **C9**.

De igual forma, las estructuras propuestas para las trilactamas **T1ba** y **T2ba/ab** se dedujeron a partir de las bandas observadas en el espectro de IR para las funciones hidroxilo y arilcetona (Tabla 6.11), así como por las señales en RMN ¹H para los hidrógenos H5 (α -carbonílico), H6 (geminal a hidroxilo) y H7 (geminal a N). Para este último hidrógeno, podemos observar valores en las constantes de acoplamiento con el protón H8 que corroboran la disposición 7,8-*cis* y 7,8-*trans* de los sustituyentes sobre el anillo de 2-azetidinona en los compuestos **T1** y **T2**, respectivamente. Los datos obtenidos por espectrometría de masas, así como los espectros de RMN ¹³C (págs. 162–163) y de HMBC (capítulo 7, págs. 221–222) realizados a las trilactamas **T2ba** y **T2ab** confirman las estructuras propuestas para estos compuestos.

La estereoquímica del grupo hidroxilo en los compuestos **48a,b** se determina en base a las constantes de acoplamiento observadas entre los hidrógenos H4/H5 (Figura 6.8), que nos indican estereo-químicas relativas *eritro* y *treo* respectivamente, considerando la conformación *anti* bencilo-nitrógeno la más estable. Por tanto, el grupo hidroxilo en C5 será (α) para el isómero **48a** y (β) para **48b**. Estas asignaciones implican que la

estereoquímica del anillo oxiránico debe ser (5α , 6α) para el epoxialquino mayoritario **E7 α** y (5β , 6β) para el isómero minoritario **E7 β** .

Figura 6.8

En la trilactama **T1ba**, los valores de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H5/H6 y H6/H7 (Tabla 6.11) indican una disposición *trans* entre estos hidrógenos, por lo que se asigna la configuración (5β , 6α) para la trilactama **T1ba** y la configuración (5α , 6α) para el epóxido de partida **E14 $\alpha\alpha$** (Figura 6.9).

Figura 6.9

La estereoquímica de los sustituyentes en C5 y C6 para la trilactama **T2ba** se asignó a partir de las constantes de acoplamiento observadas para el hidrógeno H6 y sus vecinos H5 y H7 (Tabla 6.11), que sugieren una configuración relativa *trans* entre los hidrógenos H5 y H6 y *cis* entre H6 y H7. En el compuesto **T2ab**, aunque los hidrógenos H5 y H6 aparecen solapados, se observó que las parejas de hidrógenos H5/H7 y H6/H8 presentaban nOe, lo que indica una configuración relativa *sin* entre ellos, por lo que se asignaron las configuraciones relativas (5α , 6β) para este compuesto. Estas asignaciones configuracionales se apoyan, además, en los distintos desplazamientos químicos mostrados por H8 y C8 en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de ambos compuestos tricíclicos **T2ba** ($\delta_{\text{H8}} = 5.17$ y $\delta_{\text{C8}} = 84.0$ ppm) y **T2ab** ($\delta_{\text{H8}} = 4.66$ y $\delta_{\text{C8}} = 87.3$ ppm). La disposición casi *sin*-diaxial de H8 y el grupo OH en **T2ba** (ángulo diedro H-C8-C6-OH = -16° , $d_{\text{H-O}} = 2.4$ Å) justifica el desapantallamiento de H8 ($\Delta\delta = +0.51$ ppm) respecto al caso de **T2ab** (ángulo diedro H-C8-C6-OH = $+50^\circ$, $d_{\text{H-O}} = 2.7$ Å, Figura 6.10).

Figura 6.10 (3D)

Además, el efecto γ -apantallante del hidroxilo de C6 sobre C8 es más efectivo en el compuesto **T2ba** (ángulo diedro C8-C7-C6-OH = -23°) que en **T2ab** (ángulo diedro C8-C7-C6-OH = $+55^\circ$), lo cual está nuevamente de acuerdo con los desplazamientos químicos observados ($\Delta\delta = -3.30$ ppm).

6.4.3. Estereoquímica de las carbapenamicinas P2 y P3.

Las principales propiedades físicas que han permitido determinar la estructura de los compuestos **P2** y **P3** se detallan en la tabla 6.12. Las señales del grupo hidroxilo observadas en los espectros de IR y las señales características de un metileno con función oxigenada (H8) que presentan en sus espectros de RMN ^1H , junto

con la multiplicidad observada para el hidrógeno H3 en las carbapenamicinas **P2** determinan la presencia del anillo de cinco miembros en sus estructuras.

Tabla 6.12.- Propiedades físicas de los compuestos **P2** y **P3**.

		P2a/P2b (3α,4βMe/3α,4βMe)		P3a/P3b (3βMe/3αMe)							
Comp.	R _f	IR, ν cm ⁻¹			RMN ¹ H, δ ppm					multiplicidad (J, Hz)	
		NCO	CO	OH	H3	H5	H6	H8	C4-Me		
P2a ^a	0.18 (1:1) ^b	1754	---	3462	2.62 dd (5.3, 7.7)	3.74 d (4.3)	4.60 d (4.3)	4.03 d / 4.19 d (11.9) / (11.9)	1.33 s		
P2b ^a					2.62 dd (5.3, 9.2)	3.81 d (4.3)	4.47 d (4.3)	3.26 d / 3.47 d (12.0) / (12.0)			
P3a ^a	0.34 (1:1) ^c	1746	---	3473	---	4.07 d (4.5)	4.75 d (4.5)	4.29 s ---	0.97 s		
P3b ^a						4.12 d (4.5)	4.77 d (4.5)	3.61 d / 3.85 d (11.1) / (11.1)			

^a Datos obtenidos en los espectros de las mezclas **P2a/P2b** (1:4) y **P3a/P3b** (1:5).

^b El eluyente fueron mezclas de hexano/AcOEt.

^c Mezclas de benceno/AcOEt como eluyente.

La estereoquímica de los sustituyentes en C4 de las carbapenamicinas **Pna,b** se asigna, en principio, a partir del epóxido de procedencia: Me-β, CH₂OH-α en **Pna** por proceder de los epóxidos **Enα** y Me-α, CH₂OH-β en **Pnb** por proceder de los epóxidos **Enβ**.

El estudio detallado de las correlaciones ROESY en los isómeros **P2a,b** (Figura 6.11) permitió deducir la estereoquímica del grupo metoxycarbonilmetilo de C3 como α para el compuesto **P2a** y β para **P2b**. Sólo en el isómero mayoritario (**P2b**) se observó una correlación ROESY entre los protones H3 y H5, lo que indica una configuración relativa *sin* entre ambos hidrógenos en **P2b** y por tanto, *anti* en su diastereómero **P2a**.

Figura 6.11

En las carbapenamicinas **P3**, los protones del metileno C8 resuenan aproximadamente al mismo campo en el isómero **P3a** pero a campos diferentes en **P3b**, lo que parece indicar que los grupos metoxilo e hidroximetilo, en este último isómero, deben estar espacialmente próximos y el sustituyente hidroximetilo debe tener restringido el giro, a diferencia de lo que ocurre en la molécula **P3a**.

6.4.4. Determinación estructural de los compuestos 50–54.

La transformación de los epóxidos **E22** y **E23** (Figura 6.12) en los correspondientes alcoholes **50**, **51** y **52**, **53**, así como en el hidroxialdehído **54(E)** es evidente al comparar los espectros de IR y RMN ¹H de los sustratos y sus productos de reacción. Así, en los compuestos **50–53**, las bandas de absorción entre

3447-3487 y 3080 cm^{-1} en los espectros de IR y las señales a 4.80-4.96 (2H, 2s) y a 3.95-4.05 ppm (1H, *dd*) en los espectros de RMN ^1H indican la presencia de un alcohol alílico en sus estructuras. Los espectros del compuesto **54(E)** presentan, además, las señales características de la función aldehído [IR: 1730 cm^{-1} ; RMN ^1H : 9.50 ppm (1H, s); RMN ^{13}C : 198.7 ppm]. Los datos obtenidos por RMN ^{13}C y por espectrometría de masas confirman las estructuras propuestas para estos compuestos.

Figura 6.12

Los alcoholes alílicos **50(Z)a/b** y **52(Z)a/b**, obtenidos desde los epóxidos **E22(Z)** y **E23(Z)** respectivamente, presentan una correlación ROESY entre los hidrógenos H3/H4 y H9 únicamente en uno de los isómeros de la pareja, mientras que en ninguno de los compuestos **51(E)**, **53(E)** y **54(E)** se observa la correlación del protón H9 con los hidrógenos del anillo β -lactámico. Estos experimentos ROESY, aunque sugieren que el hidroxilo en C9 en los isómeros **50(Z)a** y **52(Z)a**, debería de tener la estereoquímica (α) y en los isómeros **50(Z)b** y **52(Z)b**, la (β), no son concluyentes para determinar la estereoquímica del carbono C9 en los compuestos **51(E)**, **53(E)** y **54(E)** por estar localizado el grupo hidroxilo en una cadena alicíclica. Por ello, queda sin asignar la estereoquímica de este centro así como la del anillo oxiránico en los epóxidos **E22(E)** y **E23(E)**.

6.4.5. Estereoquímica de los compuestos 55–61, bilactamas P4–P6 y trilactamas T6 y T7.

Configuración del anillo oxiránico en los epóxidos E15.

Las principales propiedades físicas que han permitido determinar la estructura de los compuestos arriba indicados se detallan en la tabla 6.13 de la página siguiente.

En los espectros de IR de las enamidas **55**, **57**, **59** y **60**, no se observan las bandas características del anillo β -lactámico ($\nu > 1740 \text{ cm}^{-1}$) y todas ellas presentan bandas de grupos hidroxilo ($3419 \text{ cm}^{-1} < \nu < 3455 \text{ cm}^{-1}$). En RMN ^{13}C (Experimental, págs. 168, 169 y 171), la presencia de las señales correspondientes al enlace múltiple ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ó $-\text{C}\equiv\text{N}$), junto con las de un doble enlace trisustituido y las de un nuevo metileno, confirman la ruptura del anillo de 2-azetidinona. Este hecho se corrobora también por la ausencia en RMN ^1H del doblete del protón geminal al grupo OMe en *cis*-2-azetidinonas con el valor característico para la constante de acoplamiento $J_{3,4} = 4.0\text{-}5.0 \text{ Hz}$. Finalmente, las correlaciones H/H observadas en los experimentos COSY para H4/5Me y las observadas en los experimentos HMBC para H4/5Me y H6/C2(Ph) y H3/OMe permitieron establecer las conectividades de los hidrógenos de enamida acíclica presentes en las estructuras de **(+)****55a/b**, **57a**, **59a/b** y **(+)****60a/b**, que fueron confirmadas por los experimentos bidimensionales ROESY realizados.

presentes en estos compuestos, C4=C5 en enamidas, ó C6=C7 en γ -lactamas, fue establecida como *trans* presentes en estos compuestos, C4=C5 en enamidas, o C6=C7 en γ -lactamas, fue establecida como *trans* por comparación de las correlaciones ROESY observadas en los espectros de cada uno de estos compuestos, con aquellas calculadas teóricamente en las correspondientes estructuras minimizadas.²⁴⁹

Para la γ -lactama **(+)**56ab, la configuración relativa *trans* entre los protones H3/H4/H5 fue asignada por comparación de las constantes de acoplamiento experimentales (Figura 6.13) con las calculadas²⁸² para las conformaciones más estables de los cuatro diastereoisómeros posibles que pueden formarse en el proceso de ciclación 5-*exo*-trigonal.

Figura 6.13

La única constante de acoplamiento que ha podido ser determinada de forma fiable para los protones del ciclo en la γ -lactama **(+)**56ab ($J_{3,4} = 8.0$ Hz), concuerda bastante bien con la calculada para la estructura **A** ($J_{3,4} = 7.8$ Hz). Las correlaciones que muestra el registro ROESY de este compuesto confirman la estereoquímica asignada a esta sustancia, por lo que se deduce la configuración absoluta 3*S*, 4*R*, 5*S*, 8*R* para la γ -lactama **(+)**56ab, dado que la configuración absoluta del carbono C5 está definida desde la amina **1**.

Las estructuras de carbapenamicinas propuestas para las bilactamas **P4b** y **P5a,b** fueron deducidas de la señal observada en los correspondientes espectros de RMN ^1H (Tabla 6.13) para el hidrógeno geminal al grupo hidroxilo (H8, singulete). Estas estructuras fueron confirmadas por los espectros de HMBC (págs. 234 y 237-238) realizados a cada uno de estos compuestos, en los que nunca se observaron acoplamientos a larga distancia entre el hidrógeno geminal al grupo hidroxilo y el metilo de la agrupación OMe.

La estereoquímica en C4 propuesta en la tabla 6.13 para **P4** y **P5** fue asignada desde la correspondiente estereoquímica en C5 de los epóxidos de partida **E5 β** y **E17 α/β** , respectivamente. Las correlaciones ROESY observadas para estos compuestos (Figura 6.14) permitieron corroborar la asignación anterior, así como determinar la estereoquímica del carbono C3 para cada uno de estos compuestos.

Figura 6.14

El caso de la carbapenamicina **P6b** es diferente, ya que sus datos espectroscópicos ponen de manifiesto la ausencia de las señales características del grupo fenilo y los datos de espectrometría de masas (Experimental, pág. 172) son compatibles con la pérdida de benzaldehído. Se propone por ello la estructura indicada en las tablas 3.7 (página 87) y 6.13 para **P6b**, cuya disposición *trans* para los hidrógenos H4/H5 fue deducida por el valor de la constante de acoplamiento observada para estos protones ($J_{4,5} = 8.7$ Hz).

Los datos espectroscópicos de los compuestos **T6ab** y **T7ba** (Tabla 6.13), así como los datos de espectrometría de masas ($[M+Na]^+ = 254.0795$ y 254.0800 , respectivamente) indicaban la ausencia del grupo bencilo, por lo que se proponen para dichos compuestos las estructuras benzocarbacefémicas indicadas en las tablas 3.7 y 6.13. La estereoquímica del grupo metilo en C5 para ambos compuestos se deduce teniendo en cuenta el valor de la constante de acoplamiento entre los hidrógenos H5/H6 ($J_{4,5} \geq 12.8$ Hz), sólo compatible con una disposición *trans* para ambos hidrógenos. La configuración relativa *trans* propuesta para estos hidrógenos fue corroborada por la correlación ROESY observada en el compuesto **T7ba** entre los protones H5/H7 y la ausencia de dicha correlación en el compuesto **T6ab**.

La estereoquímica en C5 propuesta para las trilactamas **T6ab** y **T7ba** nos permitió asignar la estereoquímica del anillo oxiránico en los productos de partida como (5 β , 6 β) para **E15c β** y (5 α , 6 α) para **E15 α** .

Por lo que respecta al compuesto **61tb**, producto de reacción del epóxido **E15t β** con Cp_2TiCl , los datos espectroscópicos (Tabla 6.13) son muy similares a los de la *trans*-monolactama **16t** (Experimental, pág. 127) pero con las diferencias siguientes: aparición de una banda de alcohol en el espectro de IR, desaparición de las señales del doble enlace C5=C6 en los espectros de RMN 1H y ^{13}C y un fuerte apantallamiento de la señal del hidrógeno H6 en el espectro de RMN 1H , así como de las señales de los carbonos C5 y C6 en el espectro de RMN ^{13}C (Experimental, págs. 172-173). Todo ello nos llevó a asignar al compuesto **61tb** la estructura de 5-metil-6-hidroximonolactama. La estereoquímica propuesta para los grupos metilo e hidroxilo en este compuesto se dedujo de la configuración del anillo oxiránico del epóxido **E15t β** y fue confirmada por el valor de las constantes de acoplamiento observadas entre los hidrógenos H4/H5 (9.0 Hz) y H5/H6 (1.2 Hz), compatibles con una disposición *cis* y *trans*, respectivamente.

7.- ESPECTROSCOPIA

7. ESPECTROSCOPIA.

En este capítulo, se incluyen los datos de correlaciones C/H, así como los espectros de los productos obtenidos en las reacciones con monocloruro de titanoceno (Cp_2TiCl) de las diferentes epoximonolactamas sintetizadas.

Los espectros del resto de sustancias preparadas en este trabajo se incluyen en el Anexo I de la versión electrónica (CD).

7.1.-CORRELACIONES C/H

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	50.6	4.37	<i>d</i>	7.2	H1'; H2'
3	34.5	3.25-3.32	<i>m</i>		H1''b; H2; H4; H5
4	49.7	3.25-3.32	<i>m</i>		
5	68.6	4.50	<i>dd</i>	9.4; 4.7	H2; HPh
6	53.1	4.11	<i>t</i>	4.7	H2
7	85.3	4.76	<i>d</i>	4.7	OMe
8	168.6				H2
COOMe	51.6	3.58	<i>s</i>		H3
COOMe	172.6				H1''; COOMe
1''	32.9	2.31 2.58	<i>dd</i> <i>dd</i>	16.8; 4.6 16.8; 9.0	H2
CH_{Ph}	126.8 128.2 (2C) 129.6 (2C)	7.22-7.40	<i>m</i>		H5
C_{Ph}	138.6				HPh
OMe	59.7	3.65	<i>s</i>		
1'	78.9	3.90	<i>d</i>	8.0	H4'b
2'	79.1	3.95-4.00	<i>m</i>		H1'; H4'b
3'	77.3	3.95-4.00	<i>m</i>		H1'
4'	67.8	3.95-4.00 4.14	<i>m</i> <i>dd</i>	5.2; 9.2	
5'	109.4 110.1				H6'
6'	25.4; 26.3 26.8 (2C)	1.26; 1.34 1.35; 1.54	4s		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	54.3	4.08	<i>d</i>	6.4	H1''; H1'; H6
3	40.6	2.55-2.65	<i>m</i>		H1''; H2; H4; H5
4	50.7	2.82	<i>t</i>	11.2	H6; H5; H1''; HPh
5	72.9	4.41	<i>ddd</i>	11.2; 7.2; 10.8	H4; C5-OH
6	53.8	4.24	<i>dd</i>	7.2; 4.4	H2; H5
7	86.6	4.81	<i>d</i>	4.4	H5; OMe
8	171.0				H2; H6
COOMe	51.5	3.54	<i>s</i>		
COOMe	172.1				H1''; COOMe
1''	38.3	2.20-2.35	<i>m</i>		H2
CH_{Ph}	127.2 128.6 (2C) 128.7 (2C)	7.20-7.35	<i>m</i>		H4
C_{Ph}	139.4				H4; HPh
OMe	59.7	3.68	<i>s</i>		
C5-OH		3.47	<i>d</i>	10.8	
1'	77.7	3.70	<i>d</i>	8.4	H2'; H3'
2'	81.7	4.01-4.06	<i>m</i>		H1'
3'	77.3	4.01-4.06	<i>m</i>		H2'
4'	67.7	3.96 4.13	<i>dd</i> <i>dd</i>	4.2; 8.6 6.4; 8.6	H1'
5'	109.6 109.8				H4'a; H4'b; H6'
6'	25.2; 26.5 26.7; 27.0	1.32; 1.39 1.43; 1.47	4s		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	52.2	3.91	<i>d</i>	4.7	H1''; H2'
3	41.3	2.55-2.65	<i>m</i>		H1''; H2; H4; H5
4	47.0	3.59	<i>dd</i>	4.0; 10.8	H2; HPh
5	62.7	4.39	<i>dd</i>	10.8; 8.8	H4
6	58.6	3.78	<i>dd</i>	8.8; 4.2	H2
7	84.9	4.72	<i>d</i>	4.2	OMe
8	168.3				H2; H6
COOMe	51.6	3.56	<i>s</i>		
COOMe	172.4				H1''; COOMe
1''	31.8	2.20-2.35	<i>m</i>		H4
CH_{Ph}	127.3 (2C)	7.37-7.39 (2H)	<i>m</i>		H4
	129.0 (3C)	7.22-7.31 (3H)	<i>m</i>		
C_{Ph}	138.0				H4; H1''; HPh
OMe	59.1	3.64	<i>s</i>		H7
C5-OH		1.65	<i>s ancho</i>		
1'	81.6	4.32	<i>dd</i>	4.7; 6.4	H2'
2'	79.5	3.87	<i>dd</i>	6.4; 8.4	H4'a; H4'b
3'	77.3	4.08-4.13	<i>m</i>		H1'
4'	67.8	3.98	<i>dd</i>	5.2; 8.5	H2'
		4.18	<i>dd</i>	6.3; 8.5	
5'	110.0				H4'a; H4'b; H6'
	110.5				
6'	25.5; 26.4	1.39; 1.41	4s		H4'a; H4'b; H6'
	27.3; 27.4	1.42; 1.44

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	48.2	4.27	<i>d</i>	6.4	H1''a; H1''b; H2'; H3'
3	40.2	2.65-2.75	<i>m</i>		H1''a; H1''b; H2; H4; H5
4	50.6	3.05	<i>t</i>	10.6	H2
5	70.4	3.95-4.00	<i>m</i>		H4; H6
6	58.8	3.85	<i>dd</i>	8.6; 4.1	H5
7	85.0	4.68	<i>d</i>	4.1	H5; OMe
8	167.5				H2; H6
COOMe	51.7	3.55	<i>s</i>		
COOMe	171.7				H1''; COOMe
1''	35.5	2.10 2.20	<i>dd</i> <i>dd</i>	12.8; 4.8 12.8; 10.8	
CH_{Ph}	127.8 (2C) 128.7; 129.0 129.2	7.20-7.40	<i>m</i>		
C_{Ph}	138.5				H4; HPh
OMe	59.0	3.59	<i>s</i>		
C5-OH		2.33	<i>s ancho</i>		
1'	77.3	3.95-4.00	<i>m</i>		H3'
2'	78.4	3.70	<i>t</i>	7.9	H4'b
3'	78.8	4.12-4.16	<i>m</i>		
4'	67.7	3.95-4.00 4.12-4.16	<i>m</i> <i>m</i>		H2'
5'	110.0 110.3				H1'; H4'a; H4'b; H6'
6'	25.3; 26.3 26.8; 27.0	1.31; 1.39 1.46; 1.50	4s		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	54.3	4.14	<i>dd</i>	1.5; 5.5	H1'; H2'
3	32.5	2.85-2.95	<i>m</i>		H2
4	48.8	2.62	<i>dt</i>	5.7; 11.3	
5	60.1	4.00	<i>dd</i>	11.3; 4.9	H2
6	85.0	4.70	<i>d</i>	4.9	OMe
7	172.0				H5; H2
8	68.6	4.10	<i>d</i>	11.3	
COOMe	51.6	3.65	<i>s</i>		
COOMe	172.6				H1''; COOMe
1''	39.6	2.25-2.35	<i>m</i>		H2
CH_{Ph}	127.1 128.5 (3C) 129.2	7.20-7.35	<i>m</i>		
C_{Ph}	139.6				H4; HPh
OMe	59.5	3.65	<i>s</i>		
1'	83.3	4.39	<i>dd</i>	1.5; 8.2	H2'
2'	77.5	3.77	<i>t</i>	8.2	H2; H4'b
3'	76.9	4.05-4.10	<i>m</i>		H1'
4'	67.6	3.98 4.15	<i>dd</i> <i>t</i>	4.3; 8.5 8.5	H2'
5'	109.2 109.9				H6'
6'	25.2; 26.6 26.8; 27.0	1.32; 1.45 1.47; 1.49	4s		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	58.5	3.55-3.65	<i>m</i>		H4; H5; H2'; H3'
3	40.2	2.45-2.55	<i>m</i>		H1''; H2; H4; H5
4	53.3	3.00	<i>t</i>	11.2	
5	70.2	3.95-4.05	<i>m</i>		H4
6	58.4	3.35	<i>dd</i>	7.5; 4.3	H4; H5
7	83.3	4.50	<i>d</i>	4.3	H2; OMe
8	163.2				H2; H6
COOMe	51.6	3.58	<i>s</i>		
COOMe	171.7				H1''; H3; COOMe
1''	32.7	2.08 2.37	<i>dd</i> <i>dd</i>	16.2; 3.2 16.2; 8.0	H3
CH_{Ph}	127.8 (2C) 129.1 (3C)	7.20-7.40	<i>m</i>		
C_{Ph}	138.6				H4; HPh
OMe	59.0	3.52	<i>s</i>		H6
1'	76.7	4.20	<i>dd</i>	3.4; 8.1	H3'
2'	77.7	3.95-4.05	<i>m</i>		H1'; H4'a
3'	77.3	4.05-4.15	<i>m</i>		H4'b
4'	68.0	3.95-4.05 4.05-4.15	<i>m</i> <i>m</i>		H3'
5'	109.4 109.7				H4'a; H6'
6'	25.4; 26.5 26.6; 26.8	1.31; 1.32 1.35; 1.59	<i>4s</i>		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	60.2	3.78	<i>dd</i>	3.8; 3.6	H1''a; H1''b; H2'
3	42.0	2.80-2.86	<i>m</i>		H1''a; H1''b; H4; H5
4	53.4	3.14	<i>dd</i>	3.6; 11.5	H1''a; H1''b; H5
5	62.7	4.37	<i>dd</i>	11.5; 8.2	H4
6	59.1	3.38	<i>dd</i>	8.2; 4.3	H5; H7
7	83.7	4.59	<i>d</i>	4.3	H5; OMe
8	164.0				H6
COOMe	51.2	3.41	<i>s</i>		
COOMe	172.6				H1''; COOMe
1''	28.7	2.22 2.66	<i>dd</i> <i>dd</i>	17.3; 3.4 17.3; 8.0	H1''a; H1''b; COOMe
CH_{Ph}	127.4 128.7 (2C) 129.1 (2C)	7.27-7.41	<i>m</i>		
C_{Ph}	137.7				H4; HPh
OMe	59.1	3.63	<i>s</i>		H7
1'	78.2	4.27	<i>dd</i>	3.8; 7.2	H2; H3'
2'	78.2	3.90	<i>dd</i>	7.2; 7.9	H3'; H4'a
3'	77.5	3.96-4.06	<i>m</i>		H1'; H2'; H4'a
4'	67.9	3.96-4.06 4.11	<i>m</i> <i>dd</i>	3.4; 7.9	H2'
5'	109.7 110.1				H4'a; H4'b; H6'
6'	25.3; 26.5 26.9 (2C)	1.23; 1.33 1.34; 1.51	<i>4s</i>		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	56.6	4.00-4.12	<i>m</i>		H1''a; H1''b; H2'; H4
3	32.1	3.35-3.45	<i>m</i>		H1''a; H1''b; H5
4	49.9	3.50	<i>dd</i>	4.8; 3.2	H1''a; H1''b; HPh
5	69.1	4.00-4.12	<i>m</i>		H4; H6
6	51.8	3.85	<i>dd</i>	1.8; 4.8	H4
7	84.0	4.51	<i>d</i>	4.8	OMe
8	163.7				H5; H6
COOMe	51.5	3.57	<i>s</i>		H3
COOMe	172.1				H1''; COOMe
1''	34.4	2.17 2.44	<i>dd</i> <i>dd</i>	15.7; 8.1 15.7; 5.3	
CH_{Ph}	127.2 128.7 (2C) 130.1 (2C)	7.20-7.40	<i>m</i>		H4
C_{Ph}	138.4				H4; HPh
OMe	59.4	3.60	<i>s</i>		H7
1'	76.5	4.30	<i>dd</i>	1.9; 8.3	H3'
2'	77.3	4.19	<i>t</i>	8.3	
3'	77.7	4.00-4.12	<i>m</i>		H1'
4'	68.0	4.00-4.12 4.15	<i>m</i> <i>dd</i>	3.5; 6.0	H2'
5'	109.3 109.7				H4'a; H4'b; H6'
6'	25.2; 25.3 26.7; 26.8	1.34; 1.36 1.42; 1.59	<i>4s</i>		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	55.2	3.74	<i>d</i>	6.4	
3	37.4	3.00-3.10	<i>m</i>		H5
4	53.7	4.23	<i>d</i>	3.2	
5	69.5	4.45	<i>dd</i>	3.2; 2.8	H3
6	59.4	3.90	<i>dd</i>	2.8; 4.8	
7	84.5	4.76	<i>dd</i>	0.9; 4.8	
8	165.5				
COOMe	51.4	3.66	<i>s</i>		
COOMe	173.3				COOMe
1''	29.6	2.75-2.85	<i>m</i>		
CH_{Ph}	126.7 127.7 128.7 (3C)	7.20-7.35	<i>m</i>		
C_{Ph}	141.3				
OMe	59.5	3.63	<i>s</i>		
C5-OH		3.35	<i>s ancho</i>		
1'	79.4	4.55	<i>t</i>	6.4	
2'	77.2	3.93	<i>dd</i>	6.4; 8.8	H1'; H3'
3'	77.9	4.00-4.05	<i>m</i>		
4'	68.0	4.00-4.05 4.15	<i>m</i> <i>dd</i>	6.0; 8.7	
5'	109.9 110.1				H6'
6'	25.3; 26.3 27.3; 27.4	1.26; 1.30 1.33; 1.37	<i>4s</i>		H6'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	56.2				H1''; C2-Me ₂
3	47.2	2.50-2.60	<i>m</i>		H4;H5;H1'';HPh;C2-Me ₂
4	52.1	2.61	<i>t</i>	10.7	HPh; H1''
5	70.3	3.97	<i>t</i>	10.7	H3; H4
6	55.8	3.46	<i>dd</i>	10.7; 4.1	C2-Me ₂
7	83.9	4.46	<i>d</i>	4.1	OMe; H6
8	166.1				OMe; H6
COOMe	51.7	3.46	<i>s</i>		H1''
COOMe	172.3				COOMe; H1''
1'	34.5	1.92 2.01	<i>dd</i> <i>dd</i>	16.1; 5.8 16.1; 4.0	
CH_{Ph}	127.2 (2C) 129.0 (3C)	7.23-7.37	<i>m</i>		H3
C_{Ph}	137.9				H3; H4; HPh
OMe	59.0	3.59	<i>s</i>		
C2-Me₂	19.7 23.3	1.15 1.47	<i>s</i> <i>s</i>

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	56.3				H1''; C2-Me ₂
3	48.4	2.32-2.48	<i>m</i>		H5; H1''; C2-Me ₂
4	47.6	3.42	<i>dd</i>	3.6; 11.6	H3; HPh; C2-Me ₂
5	62.9	4.26	<i>dd</i>	11.6; 8.5	H3; H4
6	56.6	3.45	<i>dd</i>	8.5; 4.2	H3
7	83.5	4.49	<i>d</i>	4.2	H6; OMe
8	164.6				H6; OMe
COOMe	51.5	3.28	<i>s</i>		H1''
COOMe	173.3				H1''; COOMe
1'	29.9	2.27 2.42	<i>d</i> <i>d</i>	16.6 16.6	H3; H4
CH_{Ph}	127.8 (2C) 128.8 (3C)	7.23-7.37	<i>m</i>		H4
C_{Ph}	138.4				H3; H4; HPh
OMe	59.1	3.52	<i>s</i>		H4
C2-Me₂	24.5	1.48	<i>s</i>		
	25.8	1.63	<i>s</i>

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	56.9				H3; H4; C2- <i>Me</i> ₂
3	77.3	3.64	<i>d</i>	10.7	H4; H5; C2- <i>Me</i> ₂
4	53.5	2.75	<i>t</i>	10.7	HPh
5	69.2	4.00	<i>dd</i>	10.7; 8.8	H4
6	55.8	3.53	<i>dd</i>	8.8; 4.2	H4; H5
7	83.4	4.48	<i>d</i>	4.2	H5; H6
8	165.5				OMe
CH_{Ph}	127.6 129.1 (2C) 129.3 (2C)	7.23-7.40	<i>m</i>		H4
C_{Ph}	137.0				H4; HPh
OMe	59.1	3.54	<i>s</i>		
C2-<i>Me</i>₂	18.2 23.8	1.22 1.68	<i>s</i> <i>s</i>		H3

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	57.2				C2-Me ₂
3	78.6	3.41	<i>d</i>	1.7	H5; C2-Me ₂
4	49.8	3.12	<i>dd</i>	1.7; 12.0	
5	63.5	4.63	<i>dd</i>	12.0; 7.8	
6	56.1	3.54	<i>dd</i>	7.8; 4.2	C2-Me ₂
7	83.4	4.50	<i>d</i>	4.2	H6
8	165.5				H6; OMe
CH_{Ph}	128.1 128.4 (2C) 128.7 (2C)	7.23-7.40	<i>m</i>		
C_{Ph}	138.3				H4; HPh
OMe	59.1	3.58	<i>s</i>		
C2-Me₂	22.1 23.7	1.32 1.62	<i>s</i> <i>s</i>

C7ab

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	48.9	4.45-4.54	<i>m</i>		H3
3	27.5	2.20 2.64	<i>dt</i> <i>ddd</i>	6.7; 14.4 5.9; 14.4; 6.7	H2; H5
4	43.1	3.22	<i>dt</i>	6.7; 10.6	H3; HPh
5	68.6	4.45-4.54	<i>m</i>		H3; H6
6	51.9	4.07	<i>dd</i>	2.8; 4.6	
7	85.3	4.76	<i>d</i>	4.6	H6; OMe
8	165.6				COOMe
COOMe	52.2	3.64	<i>s</i>		
COOMe	171.0				
CH _{Ph}	126.5 127.2 (2C) 128.6 (2C)	7.19-7.37	<i>m</i>		H4
C _{Ph}	140.1				H3; HPh
OMe	59.8	3.52	<i>s</i>

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	50.8	4.16	<i>dd</i>	5.3; 11.6	H5
3	24.1	2.12 2.86	<i>dt</i> <i>ddd</i>	5.3; 15.6 11.6; 15.6; 5.3	H5
4	41.5	3.42-3.50	<i>m</i>		HPh
5	68.0	4.45-4.54	<i>m</i>		H3
6	52.1	3.58	<i>dd</i>	1.9; 4.8	H5; COOMe
7	85.3	4.56	<i>dd</i>	1.0; 4.8	H6; OMe
8	165.6				H6
COOMe	52.7	3.85	<i>s</i>		
COOMe	168.6				
CH_{Ph}	126.8 127.5 (2C) 128.9 (2C)	7.19-7.37	<i>m</i>		H4
C_{Ph}	139.5				H3; HPh
OMe	59.6	3.61	<i>s</i>

48a

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.9				H1'; H4
3	83.4	4.50	<i>d</i>	5.1	OMe
4	60.0	3.85	<i>t</i>	5.1	H1'; H6
5	72.0	4.11	<i>ddd</i>	5.1; 8.8; 4.3	H6
6	40.5	2.78 2.97	<i>dd</i> <i>dd</i>	8.8; 13.7 4.3; 13.7	HPh
CH_{Ph}	126.6 128.5 (2C) 129.4 (2C)	7.24-7.34	<i>m</i>		H6
C_{Ph}	137.8				H6; HPh
OMe	59.4	3.62	<i>s</i>		H3
C5-OH		2.40	<i>s ancho</i>		
1'	30.9	3.98 4.36	<i>dd</i> <i>dd</i>	17.7; 2.5 17.7; 2.5	
2'	77.2				H1'; H3'
3'	72.7	2.30	<i>t</i>	2.5	H1'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	139.3				H2'
3	128.1				H4'; H5
4	196.6				H2'; H5
5	65.8	4.34	<i>d</i>	8.4	
6	74.6	4.58	<i>dd</i>	8.4; 4.3	H5; H7
7	64.4	4.06	<i>dd</i>	4.3; 2.2	H5
8	84.0	5.17	<i>d</i>	2.2	OMe
9	165.8				H8
CH_{Ph}	128.8 (3C) 128.9 (2C)	7.32-7.43	<i>m</i>		
C_{Ph}	134.6				H5; HPh
OMe	58.4	3.57	<i>s</i>		H8
C6-OH		1.59	<i>s ancho</i>		
1'	119.0	8.33	<i>d</i>	8.2	H3'
2'	133.1	7.55	<i>ddd</i>	8.2; 7.4; 0.9	H5
3'	124.4	7.19	<i>t</i>	7.4	H1'
4'	128.4	7.32-7.43	<i>m</i>		H1'; H3'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	136.1				H2'; H4'; H5; H6; H7
3	127.8				H2'; H4'; H5; H6; H7
4	199.7				H5; H6; H7; HPh
5	69.9	4.23-4.27	<i>m</i>		H6; H7; HPh
6	72.0	4.23-4.27	<i>m</i>		H6; H7; H8
7	65.2	4.06	<i>dd</i>	9.4; 1.8	
8	87.3	4.66	<i>d</i>	1.8	OMe
9	163.8				H8
CH_{Ph}	128.1 128.7 (2C) 129.1 (2C)	7.08-7.14 (1H) 7.26-7.34 (4H)	<i>m</i> <i>m</i>		H4; H5
C_{Ph}	135.4				H5; H6; HPh
OMe	58.3	3.53	<i>s</i>		H8
C6-OH		2.91	<i>s ancho</i>		
1'	119.8	8.14	<i>dd</i>	8.2; 0.6	H2'; H3'
2'	133.4	7.48	<i>ddd</i>	8.2; 7.2; 1.3	
3'	124.8	7.13	<i>t</i>	7.2	H1'
4'	131.1	7.37	<i>dd</i>	1.3; 7.2

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	64.8				C2- <i>Me</i> ₂
3	53.6	2.62	<i>dd</i>	5.3; 7.7	H1''; C4- <i>Me</i>
4	46.5				C4- <i>Me</i>
5	60.1	3.74	<i>d</i>	4.3	H8; C2- <i>Me</i> ₂
6	83.4	4.60	<i>d</i>	4.3	OMe
7	170.2				H5
8	73.6	4.03 4.19	<i>d</i> <i>d</i>	11.9 11.9	C4- <i>Me</i>
COOMe	52.2	3.70	<i>s</i>		
COOMe	172.1				H1''; H3
1'	29.6	2.38 2.48	<i>dd</i> <i>dd</i>	9.9; 5.3 9.9; 7.7	H3; C2- <i>Me</i> ₂
OMe	59.2	3.48	<i>s</i>		H8; C2- <i>Me</i> ₂
C2-<i>Me</i>₂	24.1 26.7	1.14 1.64	<i>s</i> <i>s</i>		
C4-<i>Me</i>	21.9	1.33	<i>s</i>		H1''; C2- <i>Me</i> ₂

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	63.5				H1''; H3; C2- <i>Me</i> ₂
3	53.6	2.62	<i>dd</i>	5.3; 9.2	H1''; C2- <i>Me</i> ₂ ; C4- <i>Me</i>
4	49.6				H1''; H3; C2- <i>Me</i> ₂
5	59.7	3.81	<i>d</i>	4.3	H8; C2- <i>Me</i> ₂
6	82.3	4.47	<i>d</i>	4.3	OMe
7	171.7				H5
8	66.5	3.26 3.47	<i>d</i> <i>d</i>	12.0 12.0	H3; C2- <i>Me</i> ₂
COOMe	52.2	3.70	<i>s</i>		
COOMe	174.0				H1''; H3
1'	29.3	2.27 2.44	<i>dd</i> <i>dd</i>	16.5; 5.3 16.5; 9.2	H3; C2- <i>Me</i> ₂
OMe	59.2	3.47	<i>s</i>		H8; C2- <i>Me</i> ₂
C2-<i>Me</i>₂	12.0 21.0	0.98 1.47	<i>s</i> <i>s</i>		H3
C4-<i>Me</i>	30.0	1.22	<i>s</i>		H1''; H3; C2- <i>Me</i> ₂

P3a

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	65.0				C2-Me ₂
3	221.4				C2-Me ₂ ; C4-Me
4	54.6				C4-Me
5	55.7	4.07	<i>d</i>	4.5	H8
6	84.7	4.75	<i>d</i>	4.5	OMe
7	171.0				H5; H6
8	66.9	4.29	<i>s</i>		
OMe	59.2	3.51	<i>s</i>		H6
C2-Me₂	16.5	1.10	<i>s</i>		H5
	21.8	1.64	<i>s</i>		
C4-Me	23.3	0.97	<i>s</i>		C2-Me ₂
C8-OH		2.12	<i>s ancho</i>

P3b

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	64.0				C2-Me ₂ ; C4-Me
3	221.4				H8; C2-Me ₂
4	54.6				C4-Me
5	55.7	4.12	<i>d</i>	4.5	H8; C4-Me
6	84.7	4.77	<i>d</i>	4.5	OMe
7	171.0				H5; H6
8	65.2	3.61 3.85	<i>d</i> <i>d</i>	11.1 11.1	H3'
OMe	59.2	3.51	<i>s</i>		H6
C2-Me₂	16.3 21.7	1.17 1.62	<i>s</i> <i>s</i>		H5; H8; C2-Me
C4-Me	23.1	1.12	<i>s</i>		C2-Me ₂
C8-OH		2.12	<i>s ancho</i>

50(Z)a

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.4				H3'
3	83.5	4.37	<i>d</i>	4.6	OMe; C6-Me
4	55.3	4.50	<i>dd</i>	4.6; 9.8	H2'; C1'-Me ₂
5	121.2	5.24	<i>d</i>	9.8	H7; C6-Me
6	141.9				H7; H8; C6-Me
7	28.1	1.95-2.10	<i>m</i>		H5; H8; H9; C6-Me
8	32.9	1.45-1.60	<i>m</i>		H7; H9
9	75.1	3.95	<i>dd</i>	7.7; 9.3	
10	147.3				H8; H11; C10-Me
11	110.9	4.80 4.90	<i>s</i> <i>s</i>		H9; C10-Me
OMe	58.3	3.34	<i>s</i>		H3
COOMe	51.6	3.68	<i>s</i>		
COOMe	166.7				H2'; H3; H4
1'	56.5				H2'; H3'; C1'-Me ₂
2'	150.8	6.91	<i>d</i>	15.9	H3'
3'	118.9	5.79	<i>d</i>	15.9	H2'; C1'-Me ₂
C1'-Me₂	25.5 25.7	1.40 1.41	<i>s</i> <i>s</i>		H3'
C6-Me	23.6	1.75	<i>s</i>		H5; H7; H8
C10-Me	17.6	1.68	<i>s</i>		H11

50(Z)b

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.3				H3'
3	83.5	4.36	<i>d</i>	4.6	OMe; C6-Me
4	55.2	4.52	<i>dd</i>	4.6; 7.7	H2'; C1'-Me ₂
5	121.3	5.25	<i>d</i>	7.7	H7; C6-Me
6	141.9				H7; H8; C6-Me
7	28.0	2.10-2.25	<i>m</i>		H5; H8; H9; C6-Me
8	32.8	1.45-1.60	<i>m</i>		H7; H9
9	74.6	3.95	<i>dd</i>	7.7; 9.3	H8; H11; C10-Me
10	147.4				H8; H11; C10-Me
11	110.8	4.80 4.90	<i>s</i> <i>s</i>		H9; C10-Me
OMe	58.3	3.36	<i>s</i>		H3
COOMe	51.6	3.68	<i>s</i>		
COOMe	166.8				H2'; H3; H4
1'	56.4				H2'; H3'; C1'-Me ₂
2'	150.7	6.90	<i>d</i>	15.9	H3'
3'	118.9	5.79	<i>d</i>	15.9	H2'; C1'-Me ₂
C1'-Me₂	25.5	1.42	<i>s</i>		H3'
	25.8	1.43	<i>s</i>		
C6-Me	23.7	1.75	<i>s</i>		H5; H7; H8
C10-Me	17.8	1.68	<i>s</i>		H11

52(Z)a

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.0				H3; H4
3	84.1	4.47	<i>d</i>	5.4	OMe; C1'-Me ₂
4	56.1	4.68	<i>dd</i>	5.4; 9.6	
5	119.4	5.31	<i>d</i>	9.6	H7; C6-Me; C1'-Me ₂
6	144.0				H7; C6-Me
7	28.1	2.15-2.25	<i>m</i>		H5; H9
8	32.9	1.55-1.70	<i>m</i>		H7
9	75.0	4.05	<i>dd</i>	4.8; 7.7	H7; H8; H11; C10-Me
10	147.4				H11; C10-Me
11	111.1	4.85 4.95	<i>s</i> <i>s</i>		H9; C10-Me
OMe	58.5	3.41	<i>s</i>		H3
1'	50.1				H9; C1'-Me ₂
2'	119.5				C1'-Me ₂
C1'-Me₂	26.0 26.7	1.76 1.77	<i>s</i> <i>s</i>		
C6-Me	23.7	1.82	<i>s</i>		H5; H7
C10-Me	18.7	1.70	<i>s</i>

52(Z)b

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.0				H3; H4
3	84.1	4.48	<i>d</i>	5.3	OMe; C1'-Me ₂
4	56.4	4.72	<i>dd</i>	5.3; 10.0	
5	119.8	5.34	<i>d</i>	10.0	H7; C6-Me; C1'-Me ₂
6	144.3				H7, C6-Me
7	28.2	2.25-2.35	<i>m</i>		H5; H9
8	32.9	1.55-1.70	<i>m</i>		H7
9	74.7	3.99	<i>dd</i>	5.6; 7.0	H7; H8; H11; C10-Me
10	147.2				H11; C10-Me
11	110.9	4.86 4.96	<i>s</i> <i>s</i>		H9; C10-Me
OMe	58.5	3.42	<i>s</i>		H3
1'	49.9				H9; C1'-Me ₂
2'	119.5				C1'-Me ₂
C1'-Me₂	26.0 26.9	1.78 1.79	<i>s</i> <i>s</i>		
C6-Me	23.7	1.83	<i>s</i>		H5; H7
C10-Me	17.8	1.72	<i>s</i>		H9; H11

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.1				H3; H2'
3	71.1	3.76 3.88	<i>d</i> <i>d</i>	15.2 15.2	OMe
4	120.6	6.42	<i>s</i>		H2'; H6
5	144.6				H4; H6
6	76.6	5.26	<i>s</i>		H4; C5-Me
COOMe	51.6	3.69	<i>s</i>		
COOMe	169.2				COOMe
1'	141.5	6.80	<i>dd</i>	15.6; 8.7	H2'
1''	125.3	6.15	<i>d</i>	15.6	H2'
CH_{Ph}	126.0 (2C) 128.0 128.6 (2C)	7.30-7.40	<i>m</i>		
C_{Ph}	141.0				H6
OMe	59.1	3.34	<i>s</i>		H3
C5-Me	12.5	1.46	<i>s</i>		H4; H6
2'	57.9	5.40	<i>t</i>	8.7	H1''
3'	78.3	4.33	<i>dd</i>	8.7; 4.5	H2'
4'	80.1	3.81	<i>dd</i>	4.5; 8.2	H2'; H6'a; H6'b
5'	76.6	4.00-4.10	<i>m</i>		H8'
6'	67.3	3.93 4.13	<i>dd</i> <i>dd</i>	5.2; 8.3 6.6; 8.3	H6'a; H6'b
7'	109.9 110.9				H7'
8'	25.2; 26.2 27.8; 28.1	1.34; 1.35 1.36; 1.40	<i>4s</i>		H8'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.1				H3
3	71.2	3.79 3.92	<i>d</i> <i>d</i>	15.2 15.2	OMe
4	120.4	6.45	<i>s</i>		H2'; H6; C5-Me
5	144.4				H4; H6; C5-Me
6	77.0	5.24	<i>s</i>		H4; C5-Me
COOMe	51.6	3.77	<i>s</i>		
COOMe	169.2				H1'; H1''
1'	141.5	6.78	<i>dd</i>	15.7; 8.7	H2'
1''	125.3	6.14	<i>dd</i>	15.7; 0.8	H2'
CH_{Ph}	126.1 (2C) 128.1 128.6 (2C)	7.30-7.40	<i>m</i>		
C_{Ph}	141.1				H6
OMe	59.1	3.35	<i>s</i>		H3
C5-Me	12.9	1.45	<i>s</i>		H4; H6
2'	57.9	5.40	<i>t</i>	8.7	H1''
3'	78.2	4.34	<i>dd</i>	8.7; 4.9	H2'
4'	80.1	3.79	<i>dd</i>	4.9; 9.0	H2'; H6'a; H6'b
5'	77.0	4.01-4.11	<i>m</i>		
6'	67.3	3.93 4.13	<i>dd</i> <i>dd</i>	5.2; 8.4 6.4; 8.4	
7'	109.9 110.9				H6'a; H6'b
8'	25.2; 26.2 27.8; 28.1	1.34; 1.35 1.41	3s		H8'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	172.2				H3
3	58.3	4.13	<i>d</i>	8.0	H1''a
4	41.6	2.82-2.92	<i>m</i>		H1''a; H1''b; H1'
5	76.9	3.90-4.00	<i>m</i>		H6
6	122.7	6.18	<i>s</i>		H8; C7-Me
7	141.3				H8
8	77.2	5.21	<i>s</i>		H6; C7-Me
COOMe	51.8	3.72	<i>s</i>		
COOMe	173.2				H1''b; COOMe
1''	33.3	2.68 2.80	<i>dd</i> <i>dd</i>	15.9; 10.2 15.9; 5.6	H3
CH_{Ph}	126.4 (2C) 127.6 128.5 (2C)	7.25-7.45	<i>m</i>		
C_{Ph}	136.7				H6; H8; C7-Me
OMe	58.9	3.65	<i>s</i>		H5
C7-Me	14.2	1.54	<i>s</i>		H6
1'	58.3	4.11	<i>dd</i>	8.5; 6.0	H3'
2'	79.2	3.79	<i>dd</i>	8.5; 5.6	
3'	80.3	3.90-4.00	<i>m</i>		H1'
4'	67.8	3.90-4.00	<i>m</i>		
5'	109.7 (2C)				H6'
6'	24.8; 26.4 26.9; 27.0	1.29; 1.32 1.33; 1.39	<i>4s</i>		H6'

P4b

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	63.3				H3; H1'; C2-Me ₂ ; C4-Me
3	54.6	3.03	<i>dd</i>	6.7; 7.5	H1'; C2-Me ₂ ; C4-Me
4	53.4				H3; C2-Me ₂
5	60.1	4.05	<i>d</i>	4.2	H8; C2-Me ₂
6	83.0	4.28	<i>d</i>	4.2	OMe
7	171.2				H5
8	77.7	4.37	<i>s</i>		H3; HPh; C2-Me ₂
COOMe	52.0	3.70	<i>s</i>		
COOMe	173.8				H1'
1'	29.8	2.15 2.25	<i>dd</i> <i>dd</i>	17.3; 6.7 17.3; 7.5	H3; C2-Me ₂
CH_{Ph}	127.4 (2C) 127.9 128.1 (2C)	7.26-7.34	<i>m</i>		H8
C_{Ph}	141.1				H6; HPh
OMe	59.3	2.97	<i>s</i>		
C2-Me₂	11.8 21.1	1.02 1.48	<i>s</i> <i>s</i>		H3; C4-Me
C4-Me	30.6	1.25	<i>s</i>		H3; C2-Me ₂

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	167.2				H4
3	71.8	3.63-3.70	<i>m</i>		
4	116.2	5.90	<i>s</i>		H6; C5- <i>Me</i>
5	141.3				H6; HPh
6	76.3	5.21	<i>s</i>		HPh; C5- <i>Me</i>
COOMe	58.6	3.58	<i>s</i>		
COOMe	169.9				H2'; H3'
1'	60.0				H2'; C5- <i>Me</i>
2'	154.7	7.16	<i>d</i>	16.0	
3'	116.7	5.78	<i>d</i>	16.0	
C1'-Me₂	21.3	1.07	<i>s</i>		
	26.5	1.26	<i>s</i>		
CH_{Ph}	126.4 (2C)	7.24-7.39	<i>m</i>		H5
	127.5				
	128.4 (2C)				
C_{Ph}	141.2				H6; HPh
OMe	59.0	3.58	<i>s</i>		
C5-Me	13.3	1.42	<i>s</i>		H4; H6

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	170.1				H4; OMe
3	81.3	3.63-3.70	<i>m</i>		H1'; OMe
4	47.2	2.45-2.49	<i>m</i>		H1'; OMe; C5-Me ₂
5	60.4				H1'; C7-Me
6	116.2	5.90	<i>s</i>		H8; C7-Me
7	141.3				H8; HPh
8	76.5	5.21	<i>s</i>		H6; HPh; C7-Me
COOMe	51.4	3.68	<i>s</i>		
COOMe	172.2				
1'	33.3	2.45-2.49	<i>m</i>		H4; COOMe
CH_{Ph}	126.1 (2C) 127.9 128.5 (2C)	7.24-7.39	<i>m</i>		H7
C_{Ph}	141.2				H8; HPh
OMe	51.8	3.68	<i>s</i>		
C5-Me₂	21.0 26.7	1.11 1.22	<i>s</i> <i>s</i>		
C7-Me	13.4	1.42	<i>s</i>		H6; H8

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	62.9				C2-Me ₂
3	58.5	2.79	<i>s</i>		H8; C4-Me
4	62.9				C2-Me ₂
5	83.9	4.21	<i>d</i>	4.0	C2-Me ₂ ; C4-Me
6	58.9	3.56	<i>d</i>	4.0	H8; C4-Me
7	171.3				H5; H6
8	82.4	4.76	<i>s</i>		H5; C4-Me
CH_{Ph}	127.5 (2C) 127.9 (3C)	7.24-7.39	<i>m</i>		
C_{Ph}	141.3				H8; HPh
OMe	59.1	2.63	<i>s</i>		C4-Me
C2-Me₂	19.3 29.5	1.23 1.47	<i>s</i> <i>s</i>		
C4-Me	9.1	1.02	<i>s</i>		H6; H8

P5b

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	53.4				H8; C4- <i>Me</i>
3	59.1	3.25	<i>s</i>		H8; C4- <i>Me</i>
4	52.7				H8; C4- <i>Me</i>
5	83.6	4.39	<i>d</i>	4.3	OMe
6	59.2	3.71	<i>d</i>	4.3	H8; C4- <i>Me</i>
7	170.6				H5; H6
8	78.9	4.60	<i>s</i>		C4- <i>Me</i>
CH_{Ph}	126.8 (2C) 128.3 (3C)	7.24-7.39	<i>m</i>		
C_{Ph}	141.1				H8; HPh
OMe	58.7	2.55	<i>s</i>		C4- <i>Me</i>
C2-Me₂	19.1	1.28	<i>s</i>		
	29.7	1.42	<i>s</i>		
C4-Me	6.4	1.06	<i>s</i>		H8

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	173.2				
3	70.8	3.86 3.93	<i>d</i> <i>d</i>	7.9 7.9	OMe
4	119.6	6.14	<i>d</i>	2.8	H6; C5-Me
5	155.1				
6	77.5	5.26	<i>s</i>		HPh; C5-Me
OMe	59.2	3.36	<i>s</i>		H3
CH_{Ph}	126.3 (2C) 128.2 128.8 (2C)	7.22-7.41	<i>m</i>		H6
C_{Ph}	142.1				H6
C5-Me	12.7	1.49	<i>s</i>		
1'	111.1				
2'	116.7				H3'
3'	48.6	5.84	<i>d</i>	7.8	
4'	79.7	4.42	<i>dd</i>	7.8; 4.3	
5'	76.2	4.09-4.12	<i>m</i>		H3'
6'	67.1	3.98 4.16	<i>dd</i> <i>dd</i>	4.4; 14.3 6.0; 14.3	
7'	110.3				
8'	24.8 26.5	1.37	<i>s</i>

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	169.5				H3; H3'
3	70.8	3.82 3.96	<i>d</i> <i>d</i>	15.4 15.4	OMe
4	118.9	6.51	<i>s</i>		H6; H3'; C5-Me
5	147.2				H4; H6; C5-Me
6	76.4	5.26	<i>s</i>		H4; H3'; C5-Me
OMe	59.2	3.35	<i>s</i>		H3
CH_{Ph}	126.3 (2C) 128.3 128.8 (2C)	7.32-7.38	<i>m</i>		
C_{Ph}	140.8				H6; HPh
C5-Me	13.2	1.59	<i>s</i>		H4; H6
1'	112.1				
2'	115.0				H3'
3'	48.7	5.83	<i>d</i>	8.1	
4'	77.1	4.41	<i>dd</i>	8.1; 4.2	H3'
5'	79.8	4.07-4.12	<i>m</i>		H3'; H6'
6'	67.0	4.00 4.15	<i>dd</i> <i>dd</i>	4.6; 8.2 6.2; 8.2	
7'	110.3				H5'; H6'
8'	26.5 27.7	1.41 1.48	2 <i>s</i>

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	138.0				H1'; H3'
3	123.2				H2'; H3'
4	194.8				H1'; H5; C5- <i>Me</i>
5	40.5	3.01	<i>dc</i>	12.8; 6.5	C5- <i>Me</i>
6	57.7	3.98	<i>dd</i>	12.8; 4.5	H5; C5- <i>Me</i>
7	84.9	4.79	<i>d</i>	4.5	OMe
8	163.7				H6
OMe	59.5	3.68	<i>s</i>		H7
C5-Me	10.5	1.26	<i>d</i>	6.5	H5
1'	134.9	7.55	<i>dd</i>	7.9; 1.2	H4'
2'	119.4	7.52	<i>dt</i>	7.9; 1.4	H3'
3'	124.7	7.21	<i>dt</i>	1.2; 7.9	
4'	127.7	7.95	<i>dd</i>	1.4; 7.9	H1'

	δ C (ppm)	δ H (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	138.3				H2'
3	121.9				H1'; H3'
4	193.3				C5-Me
5	43.9	2.76	<i>dc</i>	12.9; 6.6	C5-Me
6	61.4	3.88	<i>dd</i>	12.9; 2.0	C5-Me
7	90.3	4.66	<i>d</i>	2.0	OMe
8	161.3				H7
OMe	58.1	3.60	<i>s</i>		H7
C5-Me	10.1	1.36	<i>d</i>	6.6	
1'	118.7	7.65	<i>dd</i>	7.9; 1.0	H3'
2'	135.2	7.57	<i>dt</i>	7.9; 1.5	H4'
3'	124.5	7.19	<i>dt</i>	1.0; 7.9	H1'
4'	127.9	7.91	<i>dd</i>	1.5; 7.9	H2'

7.2.- ESPECTROS

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (+)C1ba.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (+)C2ba.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (+)P1.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (-)-C1ba.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos C3ba y C4ba en proporción 1:1.

Espectros de RMN-¹H, ¹³C, COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos C5ba y C6ba en proporción 3:1.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos C7ab y C8ab en proporción 1:2.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto 48a.

Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de una mezcla de los compuestos 48a y 48b en proporción 1:2.

Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del compuesto C9.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C y HMQC de una mezcla de los compuestos
C10 y E13 α/β en proporción 1:2:7.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY y HMQC del compuesto T1ba.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, HMQC y HMBC del compuesto T2ba.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto T2ab.

Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del compuesto T3.

Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del compuesto T4.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos P2a y P2b en proporción 1:4.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos P3a y P3b en proporción 1:5.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos
50(Z)a y 50(Z)b en proporción 1:1.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos 52(Z)a y 52(Z)b en proporción 1:1.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C y ROESY del compuesto 54(E).

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (+)55a.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (+)56ab.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto P4b.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos 57a y 58bb en proporción 1:2.

Espectros de RMN-¹H, ¹³C, COSY, ROESY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos P5a y P5b en proporción 1:2.

Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del compuesto 59b.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (+)60a.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto (+)60b.

Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del compuesto P6b.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto T6ab.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY, ROESY, HMQC y HMBC del compuesto T7ba.

Espectros de RMN- ^1H , ^{13}C , COSY y HMQC del compuesto 61fb.

8.- BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN.

1. Doherty, J. B.; Ashe, B. M.; Argenbright, L. W.; Barker, P. L.; Bonney, R. J.; Chandler, G. O.; Dahlgren, M. E.; Dorn, C. P.; Finke, P. E.; Firestone, R. A.; Fletcher, D.; Hagmann, W. K.; Mumford, R.; O'Grady, L.; Maycok, A. L.; Pisano, J. M.; Shah, S. K.; Thompson, K. R.; Zimmerman, M. "Cephalosporin Antibiotics can be Modified to Inhibit Human Leukocyte Elastase" *Nature* **1986**, 322, 192–194.
2. Han, W. T.; Trehan, A. K.; Wright, J. J. K.; Federici, M. E.; Seiler, S. M.; Meanwell, N. A. "Azetidin-2-one Derivatives as Inhibitors of Thrombin" *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, 3, 1123–1143.
3. a) Borthwick, A. D.; Weingarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wang, W.; Hu, Z.; Bedard, J.; Jin, H.; Yuen, L.; Mansour, T. S. "Design and Synthesis of Monocyclic β -Lactams as Mechanism-based Inhibitors of Human Cytomegalovirus Protease" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 365–370. b) Gerona-Navarro, G.; Pérez de Vega, M. J.; García-López, M. T.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; González-Muñiz, R. "From 1-Acyl- β -lactam Human Cytomegalovirus Protease Inhibitors to 1-Benzylloxycarbonylazetidines with Improved Antiviral Activity. A Straightforward Approach To Convert Covalent to Noncovalent Inhibitors" *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2612–2621.
4. Saturnino, C.; Fusco, B.; Saturnino, P.; De Martino, G.; Rocco, F.; Lancelot, J.-C. "Evaluation of Analgesic and Anti-inflammatory Activity of Novel β -Lactam Monocyclic Compounds" *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, 23, 654–656.
5. Goel, R. K.; Mahajan, M. P.; Kulkarni, S. K. "Evaluation of anti-hyperglycemic activity of some novel monocyclic beta-lactams" *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2004**, 7, 80–83.
6. Clader, J. W. "Ezetimibe and other Azetidinone Cholesterol Absorption Inhibitors" *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 243–256.
7. a) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Chen, B.; Cooper, S. L.; Mc Coull, W.; Pritchard, G. J.; Howe, T. J.; Becker, G. W.; Hermann, R. B.; McNulty, A. M.; Neubauer, B. L. "Design and Synthesis of Novel Monocyclic β -Lactam Inhibitors of Prostate Specific Antigen" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1689–1694. b) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A. "Efficient and Highly Stereoselective Synthesis of a β -Lactam Inhibitor of the Serine Protease Prostate-Specific Antigen" *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1813–1818.
8. a) Sperka, T.; Pitlik, J.; Bagossi, P.; Tözsér, J. "Beta-lactam compounds as apparently uncompetitive inhibitors of HIV-1 protease" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3086–3090. b) Imbach, P.; Lang, M.; García-Echeverría, C.; Guagnano, V.; Noorani, M.; Roesel, J.; Bitsch, F.; Rihs, G.; Furet, P. "Novel β -lactam derivatives: Potent and selective inhibitors of the chymotrypsin-like activity of the human 20S proteasome" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 358–362.
9. Ruhela, D.; Chatterjee, P.; Vishwakarma, R. A. "1-Oxabicyclic β -lactams as new inhibitors of elongating MPT-a key enzyme responsible for assembly of cell-surface phosphoglycans of *Leishmania* parasite" *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1043–1048.
10. a) Demain, A. L.; Elander, R. P. "The β -lactam antibiotics: past, present and future" *Ant. Van Leeuw.* **1999**, 75, 5–19. b) Singh, G. S. " β -Lactams in the New Millennium. Part-I: Monobactams and Carbapenems" *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 4, 69–92. c) Singh, G. S. " β -Lactams in the New Millennium. Part-II: Cephems, Oxacephems, Penams and Sulbactam" *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 4, 93–109.
11. a) Veinberg, G.; Vorona, M.; Shestakova, I.; Kanepe, I.; Zharkova, O.; Mezapuke, R.; Turovskis, I.; Kalvinsh, I.; Lukevics, E. "Synthesis and Antitumor Activity of Selected 7-Alkylidene Substituted Cephems" *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 1033–1040. b) Veinberg, G.; Bokaldere, R.; Dikovskaya, K.; Vorona, M.; Kanepe, I.; Shestakova, I.; Yashchenko, E.; Lukevics, E. "Synthesis of cytotoxic 1,3,4-Trisubstituted 2-Azetidinones" *Chem. Het. Comp.* **2003**, 39, 587–593. c) Banik, B. K.; Becker, F. F.; Banik, I. "Synthesis of anticancer β -lactams: mechanism of action" *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2523–2528. d) Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. "Stereocontrolled synthesis of anticancer β -lactams via the Staudinger reaction" *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3611–3622.
12. Martirosyan, A. O.; Gasparyan, S. P.; Oganessian, V. E.; Martirosyan, V. V.; Chachoyan, A. A.; Kazaryan, É. V.; Garibdzhanyan, B. T. "Synthesis, Antibacterial and Antitumor Activity of Semisynthetic Penicillins and Cephalosporins Based on New Sarcomycin Analogs" *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 67–69.
13. Nivsarkar, M.; Thavaselvam, D.; Prasanna, S.; Sharma, M.; Kaushik, M. P. "Design, synthesis and biological evaluation of novel bicyclic β -lactams as potential antimalarials" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1371–1373.
14. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. " β -Lactams: Versatile Building Blocks for the Stereoselective Synthesis of Non- β -Lactam Products" *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4437–4492.
15. a) Ojima, I.; Habus, I.; Zhao, M.; Georg, G. I.; Jayasinghe, L. R. "Efficient and Practical Asymmetric Synthesis of the Taxol C-13 Side Chain, N-Benzoyl-[2R,3S]-3-phenylisoserine, and its Analogs via Chiral 3-Hidroxy-4-aryl- β -Lactams through Chiral Ester Enolate-Imine Cyclocondensation" *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1681–1683. b) Srirajan, V.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. "An Efficient Synthesis of cis-3-Hidroxy-4-Phenyl- β -Lactams: Precursor for Taxol Side Chain" *Tetrahedron* **1996**, 52, 5585–5590.
16. Hatanaka, N.; Abe, R.; Ojima, I. "Synthesis of Optically Pure Eukephalin Analog, D-Ala²,Leu⁵-ol]eukephalin, Using Chiral β -Lactams as Synthetic Intermediates" *Chem. Lett.* **1982**, 11, 445–448.
17. Mandal, P. K.; Cabell, L. A.; McMurray, J. S. "The synthesis of 'tyrosyl' peptidomimetics by acid-catalyzed N(1)-C(4) ring opening of 4-(4'-hydroxyphenyl)-azetidine-2-ones" *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3715–3718.

18. Forró, E.; Fülöp, F. "Direct and Indirect Enzymatic Methods for the Preparation of Enantiopure Cyclic β -Amino Acids and Derivatives from β -Lactams" *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, 1, 93–102.
19. a) Sendai, M.; Miwa, T. "Tricyclic Carbapenem Compounds" EP 0 422 596 A2, **1991**; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 279692p. b) Mori, M.; Oida, S. "Piperidine Ring Condensed Carbapenem Compound" JP 10 310 582 A2, **1998**; *Chem. Abstr.* **1998**, 130, 52269s.
20. Marín, M.; Gudiol, F. "Antibióticos betalactámicos" *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2003**, 21, 42–55.
21. Fleming, A. "On the bacterial action of cultures of a *Penicillium*, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*" *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226–236.
22. Chain, E.; Florey, W. H.; Gardner, A. D.; Heatley, N. G.; Jennings, M. A.; Orr-Ewing, J.; Sanders, A. G. "Penicillin as a Chemotherapeutic Agent" *The Lancet* **1940**, 236, 226–228.
23. Abraham, E. P.; Chain, E.; Fletcher, C. M.; Florey, H. W.; Gardner, A. D.; Heatley, N. G.; Jennings, M. A. "Further observations on penicillin" *The Lancet* **1941**, 238, 177–205.
24. Howarth, T. T.; Brown, A. G.; King, T. J. "Clavulanic Acid, a Novel β -Lactam Isolated from *Streptomyces clavuligerus*; X-Ray Crystal Structure Analysis" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 266b–267b.
25. Hashimoto, M.; Komori, T.; Kamiya, T. "Nocardicins A and B, Novel Monocyclic β -Lactam Antibiotics from a *Nocardia* Species" *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3023–3025.
26. a) Kropp, H. 16th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Chicago, Illinois, **1976**, Abstr. pág. 228. b) Albers-Schönberg, G.; Arison, B. H.; Hensens, O. D.; Hirshfield, J.; Hoogsteen, K.; Kaczka, E. A.; Rhodes, R. E.; Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Ratcliffe, R. W.; Walton, E.; Ruswinkle, L. J.; Morin, R. B.; Christensen, B. G. "Structure and Absolute Configuration of Thienamycin" *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6491–6499.
27. Townsend, C. A. "New reactions in clavulanic acid biosynthesis" *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 583–589.
28. a) Nishida, M.; Mine, Y.; Nonoyama, S.; Kojo, H. "Nocardicin A, a New Monocyclic beta-Lactam Antibiotic III. *In vitro* Evaluation" *J. Antibiot.* **1997**, 30, 917–925. b) Sykes, R. B.; Cimarusti, C. M.; Bonner, O. P.; Bush, K.; Floyd, D. M.; Georgopapadakov, N. H.; Koster, W. H.; Liu, W. C.; Parker, W. L.; Principe, P. A.; Rathnum, M. L.; Slusarchyk, W. A.; Trejo, W. H.; Wells, J. S. "Monocyclic β -lactam Antibiotics Produced by Bacteria" *Nature* **1981**, 291, 489–491.
29. Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Goegelman, R.; Currie, S. A.; Jackson, M.; Stapley, E. O.; Miller, T. W.; Miller, A. K.; Hendlin, D.; Mochales, S.; Hernández, S.; Woodruff, H. B.; Birnbaum, J. "Thienamycin, a New β -Lactam Antibiotic. I, Discovery, Taxonomy, Isolation and Physical Properties" *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1–12.
30. a) Kropp, H.; Sundelof, J. G.; Kahan, J. S.; Kahan, F. M.; Birnbaum, J. "MK0787 (*N*-Formimidoyl Thienamycin): Evaluation of *in Vitro* and *in Vivo* Activities" *Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, 17, 993–1000. b) Nitani, Y.; Satow, Y.; Adachi, H.; Tsujimoto, M. "Crystal Structure of Human Renal Dipeptidase Involved in β -Lactam Hydrolysis" *J. Mol. Biol.* **2002**, 321, 177–184.
31. a) Asselineau, J.; Zalta, J.-P. en *Les antibiotiques, Structure et exemples de mode d'action*, Hermann, París, **1973**, pág. 15. b) Briand, M. en *Mécanisme moléculaire de l'action des antibiotiques*, Ed.: Masson. Y., Hermann, París, **1986**, pág. 1.
32. Poole, K. "Resistance to β -lactam antibiotics" *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, 61, 2200–2223.
33. Hoffman, A.; Horwitz, E.; Hess, S.; Cohen-Poradosu, R.; Kleinberg, L.; Edelberg, A.; Shapiro, M. "Implications on Emergence of Antimicrobial Resistance as a Critical Aspect in the Design of Oral Sustained Release Delivery Systems of Antimicrobials" *Pharm. Res.* **2007**, 25, 667–671.
34. Sánchez-Sancho, F.; Pérez-Inestrosa, E.; Suau, R.; Montañez, M. I.; Mayorga, C.; Torres, M. J.; Romano, A.; Blanca, M. "Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants" *J. Mol. Recognit.* **2003**, 16, 148–156.
35. a) Walsh, C. "Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance" *Nature* **2000**, 406, 775–781. b) Wilke, M. S.; Lovering, A. L.; Strynadka, N. C. J. " β -Lactam antibiotic resistance: a current structural perspective" *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, 8, 525–533.
36. Bryan, L. E. en *Antimicrobial Drug Resistance*, Ed.: Orlando, F. I., Academic Press, **1984**, págs. 241–247.
37. a) Matagne, A.; Dubus, A.; Galleni, M.; Frère, J.-M. "The β -lactamase cycle: a tale of selective pressure and bacterial ingenuity." *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 1–19. b) Fisher, J. F.; Meroueh, S. O.; Mobashery, S. "Bacterial Resistance to β -Lactam Antibiotics: Compelling Opportunism, Compelling Opportunity" *Chem. Rev.* **2005**, 105, 395–424.
38. a) Trépanier, S.; Knox, J. R.; Clairoux, N.; Sanschagrin, F.; Levesque, R. C.; Huletsky, A. "Structure-Function Studies of Ser-289 in the ClassC β -lactamase from *Enterobacter cloacae* P99" *Antimicrob. Agents Chemother.* **1999**, 43, 543–548. b) Pratt, R. F. "Functional evolution of the serine β -lactamase active site." *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 851–861.
39. Crowder, M. W.; Spencer, J.; Vila, A. J. "Metallo- β -lactamases: Novel Weaponry for Antibiotic Resistance in Bacteria" *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 721–728.

40. Garau, G.; Bebrone, C.; Anne, C.; Galleni, M.; Frère, J.-M.; Dideberg, O. "A Metallo- β -lactamase Enzyme in Action: Crystal Structures of the Monozinc Carbapenemase CphA and its Complex with Biapenem" *J. Mol. Biol.* **2005**, *345*, 785–795.
41. Díaz, N.; Sordo, T. L.; Suárez, D.; Méndez, R.; Martín-Villacorta, J. " Zn^{2+} catalysed hydrolysis of β -lactams: experimental and theoretical studies on the influence of the β -lactam structure" *New J. Chem.* **2004**, *28*, 15–25.
42. a) Shah, A. A.; Hasan, F.; Ahmed, S.; Hameed, A. "Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of Gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases" *Res. Microbiol.* **2004**, *155*, 409–421. b) Page, M. G. P. "Extended-spectrum β -lactamases: structure and kinetic mechanism" *Clin. Microbiol. Infect.* **2008**, *14*, 63–74.
43. Levy, S. B. en *Antibiotic Resistance: Origins, Solution, Selection and Spread*, Eds.: Chadwick, D. J.; Goode, J., Ciba Foundation Symposium 207, John Wiley & Sons, Chichester, **1997**, págs. 1–14.
44. a) Demain, A. L. "From natural products discovery to commercialization: a success story" *J. Ind. Microbiol. Biotech.* **2006**, *33*, 486–495. b) Projan, S. J.; Bradford, P. A. "Late stage antibacterial drugs in the clinical pipeline" *Curr. Opin. Microbiol.* **2007**, *10*, 441–446.
45. Giakkoupi, P.; Tzelepi, E.; Legakis, N. J.; Tzouveleakis, L. S. "Aspartic Acid for Asparagine Substitution at Position 276 Reduces Susceptibility to Mechanism-based Inhibitors in SHV-1 and SHV-5- β -Lactamases" *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *43*, 23–29.
46. Chan, E.; Zhou, S.; Srikumar, S.; Duan, W. "Use of *in Vitro* Critical Inhibitory Concentration, a Novel Approach to Predict *in Vivo* Synergistic Bactericidal Effect of Combined Amikacin and Piperacillin against *Pseudomonas aeruginosa* in a Systemic Rat Infection Model" *Pharm. Res.* **2006**, *23*, 729–741.
47. Medeiros, A. A. "Evolution and Dissemination of β -Lactamase Accelerated by Generation of β -Lactam Antibiotics" *Clin. Infect. Dis.* **1997**, *24*, S19–S45.
48. Maiti, S. N.; Kamalesh Babu, R. P.; Shan, R. "Overcoming Bacterial Resistance: Role of β -Lactamase Inhibitors" *Top. Het. Chem.* **2006**, *2*, 207–246.
49. Trehan, I.; Morandi, F.; Blaszcak, L. C.; Shoichet, B. K. "Using Steric Hindrance to Design New Inhibitors of Class C β -Lactamases" *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 971–980.
50. Venkatesan, A. M.; Agarwal, A.; Abe, T.; Ushirogouchi, H.; Yamamura, I.; Kumagai, T.; Petersen, P. J.; Weiss, W. J.; Lenoy, E.; Yang, Y.; Schlaes, D. M.; Ryan, J. L.; Mansour, T. S. "Novel imidazole substituted 6-methylidene-penems as broad-spectrum β -lactamase inhibitors" *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5807–5817.
51. Pratt, R. F. en *The Chemistry of β -Lactams: β -Lactamase Inhibition*, Ed.: Page, M. I., Chapman & Hall, Glasgow, **1992**, págs. 229–271.
52. a) Yamawaki, K.; Nomura, T.; Yasukata, T.; Uotani, K.; Miwa, H.; Takeda, K.; Nishitani, Y. "A novel series of parenteral cephalosporins exhibiting potent activities against *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative pathogens: Synthesis and structure-activity relationships" *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6716–6732. b) Yamawaki, K.; Nomura, T.; Yasukata, T.; Tanimoto, N.; Uotani, K.; Miwa, H.; Yamano, Y.; Takeda, K.; Nishitani, Y. "A novel series of parenteral cephalosporins exhibiting potent activities against both *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative pathogens. Part 2: Synthesis and structure-activity relationships" *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 1632–1647.
53. a) Oh, C.-H.; Cho, H.-W.; Baek, D.; Cho, J.-H. "Synthesis and antibacterial activity of 1 β -methyl-2-(5-substituted thiazolo pyrrolidin-3-ylthio)carbapenem derivatives" *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 743–754. b) Oh, C.-H.; Lee, S.-C.; Cho, J.-H. "Synthesis and antibacterial activity of 1 β -methyl-2-[5-(*N*-substituted-2-hydroxy imino-ethyl)pyrrolidin-3-ylthio]carbapenem derivatives" *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 751–758. c) Kim, J.-W.; Park, H. B.; Chung, B. Y.; Lee, J. B.; Cho, J.-H.; Oh, C.-H. "Synthesis and Antibacterial Activity of 1 β -Methyl-2-[5-(α,β -disubstituted ethyl)pyrrolidin-3-ylthio]carbapenem Derivatives. Part II" *Bull. Kor. Chem. Soc.* **2006**, *27*, 1164–1170. d) Maruyama, T.; Kano, Y.; Yamamoto, Y.; Kurazono, M.; Iwamatsu, K.; Atsumi, K.; Shitara, E. "Synthesis and SAR study of novel 7-(pyridinium-3-yl)-carbonyl imidazo[5,1-*b*]thiazol-2-yl carbapenems" *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 392–402.
54. Essack, S. Y. "The Development of β -Lactam Antibiotics in Response to the Evolution of β -Lactamases" *Pharm. Res.* **2001**, *18*, 1391–1399.
55. Buynak, J. D.; Ghadachanda, V. R.; Vogeti, L.; Zhang, H.; Chen, H. "Synthesis and Evaluation of 3-(Carboxymethylidene)- and 3-(Carboxymethyl)penicillinate as Inhibitors of β -Lactamase" *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4510–4513.
56. Blaszcak, L. C.; Brown, R. F.; Cook, G. K.; Hornback, W. J.; Hoying, R. C.; Indelicato, J. M.; Jordan, C. L.; Katner, A. S.; Kinnick, M. D.; McDonald III, J. H.; Morin, J. M. Jr.; Munroe, J. E.; Pasini, C. E. "Comparative Reactivity of 1-Carba-1-dethiacephalosporins with Cephalosporins" *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1656–1662.
57. Badarau, A.; Llinás, A.; Laws, A. P.; Damblon, C.; Page, M. I. "Inhibitors of Metallo- β -lactamase Generated from β -Lactam Antibiotics" *Biochem.* **2005**, *44*, 8578–8589.
58. a) Miyauchi, M.; Endo, R.; Hisaoka, M.; Yasuda, H.; Kawamoto, I. "Synthesis and Structure-activity Relationships of a Novel Oral Carbapenem, CS-834" *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 429–439. b) Kumagai, T.; Tamai, S.; Abe, T.; Hikida, M. "Current Status of Oral Carbapenem Development" *Curr. Med. Chem.-Anti-Infect. Agents* **2002**, *1*, 1–14.

59. Ge, Y.; Wikler, M. A.; Sahm, D. F.; Blosser-Middleton, R. S.; Karlowsky, J. A. "In Vitro Antimicrobial Activity of Doripenem, a New Carbapenem" *Antimicrob. Agents Chemother.* **2004**, *48*, 1384–1396.
60. Cottagnoud, P. "Cellular and molecular aspects of drugs of the future: meropenem" *Cell. Mol. Life Sci.* **2002**, *59*, 1928–1933.
61. Jackson, P. M.; Roberts, S. M.; Davalli, S.; Donati, D.; Marchioro, C.; Perboni, A.; Proviera, S.; Rossi, T. "Synthesis of Esters of the Potent Antibacterial Trinems and Analogues" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029–2039.
62. Ngo, J.; Castañer, J. "Sanfetrinem, Cilxetil. Trinem antibacterial" *Drugs of the Future* **1996**, *21*, 1238–1245.
63. a) Tranquillini, M. E.; Araldi, G. L.; Donati, D.; Pentassuglia, G.; Pezzoli, A.; Ursini, A. "Synthesis and Antimicrobial Activity of 4-Amino Trinems" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1683–1688. b) Andreotti, D.; Biondi, S.; Donati, D. "Synthesis and Antibacterial Activity of Trinems Bearing Nitrogen Derivatives at C(4)" *Chem. Het. Comp.* **1998**, *34*, 1324–1330.
64. Biondi, S.; Pecunioso, A.; Busi, F.; Contini, S. A.; Donati, D.; Maffei, M.; Pizzi, D. A.; Rossi, L.; Rossi, T.; Sabbatini, F. M. "Highly Diastereoselective Synthesis of 4-N-Methylformamidino Trinem (GV129606), a Potent Antibacterial Agent" *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5649–5655.
65. a) Schimdt, G.; Schrock, W.; Endermann, R. "Synthesis and Biological Activity of Tetracyclic Carbapenems" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2193–2198. b) Joshi, S. N.; Puranik, V. G.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. "Diastereospecific synthesis of novel tetracyclic β -lactams via 6-exo-trig radical cyclization" *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 3073–3076.
66. a) Mascaretti, O. A.; Boschetti, C. E.; Danelon, G. O.; Mata, E. G.; Roveri, O. A. " β -Lactam Compounds. Inhibitors of Transpeptidases, β -Lactamases and Elastases: A Review" *Curr. Med. Chem.* **1995**, *1*, 441–470. b) Veinberg, G.; Vorona, M.; Shestakova, I.; Kanepe, I.; Lukevics, E. "Design of beta-lactams with mechanism based nonantibacterial activities" *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1741–1757.
67. Hedstrom, L. "Introduction: Proteases" *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4429–4430.
68. Bieth, J. G. "The elastases" *J. Soc. Biol.* **2001**, *195*, 173–179.
69. a) Snider, G. L. "Protease-Antiprotease Imbalance in the Pathogenesis of Emphysema and Chronic Bronchial Injury: A potential target for Drug Development" *Drug Devel. Res.* **1987**, *10*, 235–253. b) Hilbert, N.; Schiller, J.; Arnold, J.; Arnold, K. "Cartilage Degradation by Stimulated Human Neutrophils: Elastase is Mainly Responsible for Cartilage Damage" *Bioorg. Chem.* **2002**, *30*, 119–132.
70. a) Janoff, A. "Elastases and emphysema. Current assessment of the protease-antiprotease hypothesis" *Am. Rev. Respir. Dis.* **1985**, *132*, 417–433. b) Lee, W. L.; Downey, G. P. "Leukocyte Elastase. Physiological Functions and Role in Acute Lung Injury" *Am J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *164*, 896–904.
71. Menninger, H.; Putzier, R.; Mohr, W.; Hering, B.; Mierau, H. D. en *Biological Functions of Proteases*, Eds.: Holizer, H.; Tschesche, H., Springer, Berlin, **1979**, págs. 196–206.
72. Briggaman, R. A.; Schechter, N. M.; Fraki, J.; Lazarus, G. S. "Degradation of the Epidermal-Dermal Junction by Proteolytic Enzymes from Human Skin and Human Polymorphonuclear Leukocytes" *J. Exp. Med.* **1984**, *160*, 1027–1042.
73. Dell'Aica, I.; Sartor, L.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Quintavalla, A.; Calabrese, F.; Giacometti, C.; Brunetta, E.; Piazza, F.; Agostini, C.; Garbisa, S. "Inhibition of Leukocyte Elastase, Polymorphonuclear Chemoinvasion, and Inflammation-Triggered Pulmonary Fibrosis by a 4-Alkyliden- β -Lactam with a Galloyl Moiety" *J. Phar. Exp. Ther.* **2006**, *316*, 539–546.
74. Parfrey, H.; Mahadeva, R.; Lomas, D. A. " α_1 -Antitrypsin deficiency, liver disease and emphysema" *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2003**, *35*, 1009–1014.
75. Sun, Z.; Yang, P. "Role of imbalance between neutrophil elastase and α_1 -antitrypsin in cancer development and progression" *The Lancet* **2004**, *5*, 182–190.
76. Lungarella, G.; Gardi, C.; De Santi, M. M.; Luzi, P. "Pulmonary Vascular Injury in Pancreatitis: Evidence for a Major Role Played by Pancreatic Elastase" *Exp. Mol. Path.* **1985**, *42*, 44–59.
77. a) Edwards, P. D.; Bernstein, P. R. "Synthetic inhibitors of elastase" *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 127–194. b) Tremblay, G. M.; Janelle, M. E.; Bourbonnais, Y. "Anti-inflammatory activity of neutrophil elastase inhibitors" *Curr. Opin. Invest. Drugs* **2003**, *4*, 556–565.
78. Navia, M. A.; McKeever, B. M.; Springer, J. P.; Lin, T.-Y.; Williams, H. R.; Fluder, E. M.; Dorn, C. P.; Hoogsteen, K. "Structure of human neutrophil elastase in complex with a peptide chloromethyl ketone inhibitor at 1.84-Å resolution" *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1989**, *86*, 7–11.
79. Hedstrom, E. "Serine Protease Mechanism and Specificity" *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4501–4524.
80. a) Walker, B.; Lynas, J. F. "Strategies for the inhibition of serine proteases" *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 596–624. b) Liu, B.; Schofield, C. J.; Wilmouth, R. C. "Structural Analyses on Intermediates in Serine Protease Catalysis" *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 24024–24035.
81. Firestone, R. A.; Barker, P. L.; Pisano, J. M.; Ashe, B. M.; Dahlgren, M. E. "Monocyclic β -Lactam Inhibitors of Human Leukocyte Elastase" *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7, 2255–2262.

82. Doherty, J. B.; Ashe, B. M.; Barker, P. L.; Blacklock, T. J.; Butcher, J. W.; Chandler, G. O.; Dahlgren, M. E.; Davies, P.; Dorn Jr., C. P.; Finke, P. E.; Firestone, R. A.; Hagmann, W. K.; Halgren, T.; Knight, W. B.; Maycock, A. L.; Navia, M. A.; O'Grady, L.; Pisano, J. M.; Shah, S. K.; Thompson, K. R.; Weston, H.; Zimmerman, M. "Inhibition of Human Leukocyte Elastase. 1. Inhibition by C-7-Substituted Cephalosporin *tert*-Butyl Esters" *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2513–2521.
83. a) Knight, W. B.; Chabin, R.; Green, B. "Inhibition of Human Serine Proteases by Substituted 2-Azetidinones" *Arch. Biochem. Biophys.* **1992**, *296*, 704–708. b) Beauve, C.; Bouche, M.; Touillaux, R.; Fastrez, J.; Marchand-Brynaert, J. "Synthesis, Reactivity and Biochemical Evaluation of 1,3-substituted Azetidin-2-ones as Enzyme Inhibitors" *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13301–13320.
84. Gérard, S.; Nollet, G.; Vande Put, J.; Marchand-Brynaert, J. "1-Alkoxy carbonyl-3-halogenoazetidin-2-ones as Elastase (PPE) Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3955–3964.
85. Alpegiani, M.; Bissolino, P.; Corigli, R.; Del Nero, S.; Perrone, E.; Rizzo, V.; Sacchi, N.; Cassinelli, G.; Franceschi, G. "Cephem Sulfones as Inactivators of Human Leukocyte Elastase. 5. 7 α -Methoxy and 7 α -Chloro-1,1-dioxocephem-4-ketones" *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4003–4019.
86. Finke, P. E.; Shah, S. K.; Fletcher, D. S.; Ashe, B. M.; Brause, K. A.; Chandler, G. O.; Dellea, P. S.; Hand, K. M.; Maycock, A. L.; Osinga, D. G.; Underwood, D. J.; Weston, H.; Davies, P.; Doherty, J. B. "Orally Active β -Lactam Inhibitors of Human Leukocyte Elastase. 3. Stereospecific Synthesis and Structure-Activity Relationship for 3,3-Dialkylazetidin-2-ones" *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2449–2462.
87. a) Thompson, K. R.; Finke, P. E.; Shah, S. K.; Ashe, B. M.; Dahlgren, M. E.; Maycock, A. L.; Doherty, J. B. "Inhibition of Human Leukocyte Elastase. 6. Inhibition by 6-Substituted Penicillin Esters" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2283–2288. b) Finke, P. E.; Dahlgren, M. E.; Weston, H.; Maycock, A. L.; Doherty, J. B. "Inhibition of Human Leukocyte Elastase 5. Inhibition by 6-Alkyl Substituted Penem Benzyl Esters" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 2277–2282. c) Maiti, S. N.; Czajkowski, D. P.; Reddy, N. A. V.; Spevak, P.; Kaleta, J.; Micetich, R. G. "Synthesis of 7 α -Methoxy-2-(1,3-dithiolan-2-ylidene)cephem Sulphones. A New Series of Human Leukocyte Elastase Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 823–826.
88. a) Maillard, J.-L.; Favreau, C.; Vergely, I.; Reboud-Ravaux, M.; Joyeau, R.; Kobaiter, R.; Wakselman, M. "Protection of vascular basement membrane and microcirculation from elastase-induced damage with a fluorinated β -lactam derivative" *Clin. Chim. Acta* **1992**, *213*, 75–86. b) Pitlik, J.; Townsend, C. A. "Solution-Phase Synthesis of a Combinatorial Monocyclic β -Lactam Library: Potential Protease Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3129–3134. c) Gérard, S.; Dive, G.; Clamot, B.; Touillaux, R.; Marchand-Brynaert, J. "Synthesis, hydrolysis, biochemical and theoretical evaluation of 1,4-bis(alkoxy carbonyl)azetidin-2-ones as potential elastase inhibitors" *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2423–2433. d) Moreira, R.; Santana, A. B.; Iley, J.; Neres, J.; Douglas, K. T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. "Design, Synthesis, and Enzymatic Evaluation of *N*¹-Acloxyalkyl- and *N*¹-Oxazolilidin-2,4-dion-5-yl-Substituted β -Lactams as Novel Inhibitors of Human Leukocyte Elastase" *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4861–4870.
89. a) Cainelli, G.; Galletti, P.; Garbisa, S.; Giacomini, D.; Sartor, L.; Quintavalla, A. "4-Alkyliden- β -lactams conjugated to polyphenols: Synthesis and inhibitory activity" *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6120–6132. b) Broccolo, F.; Cainelli, G.; Caltabiano, G.; Cocuzza, C. E. A.; Fortuna, C. G.; Galletti, P.; Giacomini, D.; Musumarra, G.; Musumeci, R.; Quintavalla, A. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 4-Alkyliden-beta Lactams: New Products with Promising Antibiotic Activity Against Resistant Bacteria" *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2804–2811.
90. Christenson, B. G.; Chan, K. K.; Cleeland, R.; Dix-Holzknecht, B.; Farrish, H. H.; Patel, I. H.; Specian, A. "Pharmacokinetics of Ro 23-9424, a Dual-Action Cephalosporin, in Animals" *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**, *34*, 1895–1900.
91. a) Shepherd, T. A.; Jungheim, L. N.; Meyer, D. L.; Starling, J. J. "A Novel Targeted Delivery System Utilizing a Cephalosporin-Oncolytic Prodrug Activated by an Antibody β -Lactamase Conjugate for the Treatment of Cancer" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 21–26. b) Smyth, T. P.; O'Donnell, M. E.; O'Connor, M. J.; St. Ledger, J. O. " β -Lactamase-Dependent Prodrugs-Recent Developments" *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5699–5707.
92. Svensson, H. P.; Frank, I. S.; Berri, K. K.; Senter, P. D. "Therapeutic Effects of Monoclonal Antibody- β -Lactamase Conjugates in Combination with a Nitrogen Mustard Anticancer Prodrug in Models of Human Renal Cell Carcinoma" *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1507–1512.
93. Vruthula, V. M.; Svensson, H. P.; Senter, P. D. "Cephalosporin Derivatives of Doxorubicin as Prodrugs for Activation by Monoclonal Antibody- β -Lactamase Conjugates" *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1380–1385.
94. Jungheim, L. N.; Shepherd, T. A.; Meyer, D. L. "Synthesis of Acylhydrazido-Substituted Cephems. Design of Cephalosporin-Vinca Alkaloid Prodrugs: Substrates for an Antibody-Targeted Enzyme" *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2334–2340.
95. Vruthula, V. M.; Svensson, H. P.; Senter, P. D. "Immunologically Specific Activation of a Cephalosporin Derivative of Mitomycin C by Monoclonal Antibody β -Lactamase Conjugates" *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2788–2792.
96. Hanessian, S.; Wang, J. "Design and synthesis of a cephalosporin-carboplatin prodrug activatable by a β -lactamase" *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 896–906.
97. Rodrigues, M. L.; Carter, P.; Wirth, C.; Mullins, S.; Lee, A.; Blackburn, B. K. "Synthesis and β -lactamase-mediated activation of a cephalosporin-taxol prodrug" *Chem. Biol.* **1995**, *2*, 223–227.
98. Tang, X.; Cai, T.; Wang, P. G. "Synthesis of Beta-Lactamase Activated Nitric Oxide Donors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1687–1690.

99. a) Veinberg, G.; Shestakova, I.; Petrulanis, L.; Grigan, N.; Musel, D.; Zeile, D.; Kanepe, I.; Domrachova, I.; Kalvinsh, I.; Strakovs, A.; Lukevics, E. "Synthesis and Evaluation of Dual Action Cephalosporins as Elastase Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 843–846. b) Grigan, N.; Veinberg, G.; Shestakova, I.; Kanepe, I.; Lukevics, E. "Synthesis and Biological Properties of 3-(Dihydroxybenzoyloxy)methyl- and 3-(diacetoxybenzoyloxy)-methyl-7 α -chlorocephalosporanate sulfones" *Chem. Het. Comp.* **2000**, 36, 1232–1236.
100. Konev, A. S.; Nivikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Tehrani, K. A. "A simple route to side-chain fluorinated β -lactams from ring-fluorinated aziridines" *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 114–119.
101. a) Thomas, R. C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G.; Ohno, M., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, págs. 533–725. b) Ternansky, R. J.; Morin, J. M. Jr. en *The Organic Chemistry of β -Lactams: Novel Methods for the Construction of the β -Lactam Ring*, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1993**, págs. 257–293. c) Singh, G. S. "Recent Progress in the Synthesis and Chemistry of Azetidinones" *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631–7649.
102. a) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon Press, **1991**, pág. 90. b) Ravikumar, V. T. en *The Organic Chemistry of β -Lactams. Stereocontrolled ketene-imine cycloaddition reactions*, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1992**, págs. 295–368. c) Fu, N.; Tidwell, T. T. "Preparation of β -lactams by [2+2] cycloaddition of ketenes and imines" *Tetrahedron* **2008**, 64, 10465–10496.
103. Staudinger, H. "Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketenen" *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51–123.
104. Hegedus, L. S.; Montgomery, J.; Narukawa, Y.; Snustad, D. C. "A Contribution to the Confusion Surrounding the Reaction of Ketenes with Imines to Produce β -Lactams. A Comparison of Stereoselectivity Dependence on the Method of Ketene Generation: Acid Chloride/Triethylamine vs Photolysis of Chromium-Carbene Complexes" *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5784–5791.
105. a) Linder, M. R.; Frey, W. U.; Podlech, J. "Diazoketones as precursors in β -lactam synthesis. New insights into the mechanism of the photochemically induced Staudinger reaction" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2566–2577. b) Linder, M. R.; Podlech, J. "Synthesis of β -Lactams from Diazoketones and Imines: The Use of Microwave Irradiation" *Org. Lett.* **2001**, 3, 1849–1849.
106. a) Krishnaswamy, D.; Govande, V. V.; Gumaste, V. K.; Bhawal, B. M.; Deshmukh, A.R.A.S. "Triphosgene: A versatile reagent for the synthesis of azetidin-2-ones" *Tetrahedron* **2002**, 58, 2215–2225. b) Nahmany, M.; Melman, A. "Simple Approach to β -Lactam Derivatives from *N*-Acylimidazoles" *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5804–5806. c) Jarrahpour, A.; Zarei, M. "DMF-dimethyl sulphate as a new reagent for the synthesis of β -lactams" *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1568–1570.
107. a) Arrieta, A.; Lecea, B.; Palomo, C. "Reagents and Synthetic Methods. Part 58. Synthesis of β -Lactams from Acetic Acids and Imines Promoted by Vilsmeier Type Reagents" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 845–850. b) Jarrahpour, A.; Zarei, M. "The Vilsmeier reagent: a useful and versatile reagent for the synthesis of 2-azetidinones" *Tetrahedron* **2009**, 65, 2927–2934.
108. a) Bose, A. K.; Chiang, Y. H.; Manhas, M. S. "Studies on the Mechanism of β -Lactam Formation" *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4091–4094. b) Sordo, J. A.; González, J.; Sordo, T. L. "An *ab Initio* Study on the Mechanism of the Ketene-Imine Cycloaddition Reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6249–6251. c) Cossío, F. P.; Ugalde, J. M.; López, X.; Lecea, B.; Palomo, C. "A Semiempirical Theoretical Study on the Formation of β -Lactams from Ketenes and Imines" *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 995–1004.
109. Barbaro, G.; Battaglia, A.; Bruno, C.; Giorgianni, P.; Guerrini, A. "Synthesis of 2-Azetidininium Salts. 1. Diastereoselectivity in Keteniminium Triflate/Imine Cycloadditions." *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8480–8488.
110. Lynch, J. E.; Riseman, S. M.; Laswell, W. L.; Tschaen, D. M.; Volante, R. P.; Smith, G. B.; Shinkay, I. "Mechanism of an Acid Chloride-Imine Reaction by Low-Temperature FT-IR: β -Lactam Formation Occurs Exclusively through a Ketene Intermediate" *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3792–3796.
111. Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Ugalde, J. M. "Chiral Control in the Staudinger Reaction between Ketenes and Imines. A Theoretical SCF-MO Study on Asymmetric Torquoselectivity" *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2085–2093. a) López, R.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A.; González, J. "Torquoelectronic Effects in the Control of the Stereoselectivity of Ketene-Imine Cycloaddition Reactions" *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7036–7037. b) Alajarin, M.; Vidal, A.; Tovar, F.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossío, F. P. "Surpassing Torquoelectronic Effects in Conrotatory Ring Closures: Origins of Stereocontrol in Intramolecular Ketenimine-Imine [2+2] Cycloadditions" *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1106–1117.
112. a) Patai, S. en *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, John Wiley and Sons, New York, **1970**. b) Guerra, A.; Lunazzi, L. "Conformational Studies by Dynamic NMR. 54. Trigonal Nitrogen Inversion and Enantiomerization Processes in the Stereolabile Chiral Isomers of *N*-Naphthylimines" *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7959–7965.
113. a) Bose, A. K.; Spiegelman, G.; Manhas, M. S. "Studies on Lactams. Part XVI. Stereochemistry of β -Lactam Formation" *Tetrahedron Lett.* **1971**, 12, 3167–3170. b) Bose, A. K.; Banik, B. K.; Manhas, M. S. "Stereocontrol of β -Lactam Formation Using Microwave Irradiation" *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 213–216. c) Bose, A. K.; Jayaraman, M.; Okawa, A.; Bari, S. S.; Robb, E. W.; Manhas, M. S. "Microwave-Assisted Rapid Synthesis of α -Amino- β -Lactams" *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6989–6992.
114. a) Arrieta, A.; Cossío, F. P. "New Insights on the Origins of the Stereocontrol of the Staudinger Reaction: [2+2] Cycloaddition between Ketenes and *N*-Silylimines" *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8458–8464. b) Liang, Y.; Jiao, L.; Zhang, S.; Xu, J. "Microwave- and Photoirradiation-Induced Staudinger Reactions of Cyclic Imines and Ketenes

- Generated from α -Diazoketones. A Further Investigation into the Stereochemical Process" *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 334–337. c) Jiao, L.; Liang, Y.; Xu, J. "Origin of the Relative Stereoselectivity of the β -Lactam Formation in the Staudinger Reaction" *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6060–6069.
115. a) Moore, H. W.; Hernández, L.; Chambers Jr., R. J. "Cyanoketenes. Mechanism of Cycloaddition of Chlorocyanoketene to Imidates" *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2245–2247. b) Just, G.; Ugolini, A.; Zamboni, R. " β -Lactams. IV. *cis*-Fused- β -Lactams from Substituted Cinnamylidene Anilines and Azidoacetyl Chloride: Scope and Limitations" *Synth. Commun.* **1979**, *9*, 117–121. c) Niwayama, S.; Kallel, E. A.; Spellmeyer, D. C.; Sheu, C.; Houk, K. N. "Substituent Effects on Rates and Stereoselectivities of Conrotatory Electrocyclic Reactions of Cyclobutenes. A Theoretical Study" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2813–2825. d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Legido, M.; Galarza, R.; Deya, P. M.; Dunogués, J.; Picard, J. P.; Ricci, A.; Seconi, G. "Imine Substituent Effects on [2+2] Cycloadditions with Ketenes" *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1239–1241.
 116. Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossío, F. P. "Origins of the Stereodivergent Outcome in the Staudinger Reaction between Acyl Chlorides and Imines" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5869–5876.
 117. Li, B.; Wang, Y.; Du, D.-H.; Xu, J. "Notable and Obvious Ketene-Substituent-Dependent Effect of Temperature on the Stereoselectivity in the Staudinger Reaction" *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 990–997.
 118. a) Assfeld, X.; Ruiz-López, M. F.; González, J.; López, R.; Sordo, J. A.; Sordo, T. L. "Theoretical analysis of the role of the solvent on the reaction mechanisms: One-step *versus* two-step ketene-imine cycloaddition" *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 479–487. b) Lecea, B.; Arrastia, I.; Arrieta, A.; Roa, G.; Lopez, X.; Arriortua, M. I.; Ugalde, J. M.; Cossío, F. P. "Solvent and Substituent Effects in the Periselectivity of the Staudinger Reaction between Ketenes and α,β -Unsaturated Imines. A theoretical and Experimental Study" *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3070–3079.
 119. Evans, D. A.; Sjögren, E. B. "The asymmetric synthesis of β -lactam antibiotics-I. Application of chiral oxazolidones in the Staudinger reaction" *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3783–3786.
 120. a) Ojima, I.; Chen, H.-J. C. "Novel and effective routes to optically pure amino acids, dipeptides, and their derivatives *via* β -lactams obtained through asymmetric cycloaddition" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 625–626. b) Boger, D. L.; Myers Jr., J. B. "Design and synthesis of a conformational analog of deoxybouvardin" *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5385–5390.
 121. a) Muller, M.; Bur, D.; Tschamber, T.; Streith, J. "Asymmetric synthesis of diazepino- β -lactams by [2+2] cycloaddition of an Evans-Sjögren ketene with 1*H*-1,2-diazepines" *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 767–773. b) Alcaide, B.; Rodríguez-Vicente, A. "A convenient *trans*-stereoselective synthesis of phenanthridine derived 2-azetidinones using the Staudinger ketene-imine cycloaddition" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2005–2006.
 122. Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. "Chiral control of the Staudinger reaction" *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 485–492.
 123. Ikota, N. "Synthetic studies on optically active β -lactams. II. Asymmetric synthesis of β -lactams by [2+2]cyclocondensation using heterocyclic compounds derived from L-(+)-tartaric acid, (S)- or (R)-glutamic acid, and (S)-serine as chiral auxiliaries" *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1601–1608.
 124. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Legido, M.; Mielgo, A.; Galarza, R. "A Contribution to the Asymmetric Synthesis of 3-Amino β -Lactams: The Diastereoselective [2+2] Cycloaddition Reaction of Chiral Aminoketene Equivalents with Enolizable Aldehyde-Derived Imines" *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1432–1441.
 125. Ikota, N.; Hanaki, A. "Synthetic studies on optically active β -lactams. Asymmetric synthesis of β -lactams by the cyclocondensation utilizing chiral heterocyclic compounds derived from L-(+)-tartaric acid (S)-glutamic acid" *Heterocycles* **1984**, *22*, 2227–2230.
 126. Betschart, C.; Hegedus, L. S. "Synthesis of azapenams, diazepinones, and dioxocyclams *via* the photolytic reaction of chromium alkoxycarbene complexes with imidazolines" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5010–5017.
 127. Hubschwerlen, C.; Schmid, G. "An Enantioselective β -Lactam Synthesis Starting from L-(S)-Glyceraldehyde Acetonide" *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 2206–2209.
 128. Michel, P.; Ley, S. V. "Butane-2,3-diacetals of Glyceraldehyde: A Stable Alternative to Glyceraldehyde Acetonide" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3898–3901.
 129. Palomo, C.; Cossío, F. P.; Ontoria, J. M.; Odriozola, J. M. "Preparation of chiral 3-unsubstituted β -lactams from 3-hydroxy β -lactams by using the alkoxyketene-imine cycloaddition reaction as an approach to the azetidinone ring: A formal synthesis of the carbapenem antibiotic (+)-PS-5" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3105–3108.
 130. Dunigan, J.; Weigel, L. O. "Synthesis of alkyl (2*S*,3*R*)-4-hydroxy-2,3-epoxybutyrates from sodium erythorbate" *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6225–6227.
 131. Palomo, C.; Cossío, F. P.; Cuevas, C. "Asymmetric synthesis of monocyclic β -lactams: application of imines derived from chiral N-protected α -amino aldehydes in the Staudinger reaction" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3109–3110.
 132. Díez, E.; Fernández, R.; Marqués-López, E.; Martín-Zamora, E.; Lassaletta, J. M. "Asymmetric Synthesis of *trans*-3-Amino-4-alkylazetidin-2-ones from Chiral *N,N*-Dialkylhydrazones" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2749–2752.
 133. Tenneson, S. M.; Belleau, B. "A highly asymmetric synthesis of the O-2-isocephem class of β -lactam antibiotics" *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 1605–1607.
 134. Nakaguchi, O.; Oku, T.; Takeno, H.; Hashimoto, M.; Kamiya, T. "Enantioselective synthesis of monocyclic β -lactams related to nocardicins *via* a [2+2] cycloaddition reaction" *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3985–3994.

135. Furman, B.; Kaluza, Z.; Stencel, A.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. "β-Lactams from Carbohydrates" *Top. Het. Chem.* **2007**, 7, 101–132.
136. a) Barton, D. H. R.; Gateau-Olesker, A.; Anaya-Mateos, J.; Cléopax, J.; Géro, S. D.; Chiaroni, A.; and Riche, C. "Asymmetric Synthesis of 1,3,4-Trisubstituted and 3,4-Disubstituted-2-Azetidinones. Strategy Based on Use of D-Glucosamine as a Chiral Auxiliary in the Staudinger Reaction" *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1990**, 3211–3212. b) Adonias, M.; Anaya, J.; Cámara, J.; Canet, E.; Gateau-Olesker, A.; Géro, S. G.; Grande, M.; Hernando, J. I. M. "Enantioselective Synthesis and Antielastase Activity of 1,3,4-Trisubstituted and 3,4-Disubstituted β-Lactam Antibiotics" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2547–2552. c) Anaya, J.; Géro, S. G.; Grande, M.; Hernando, J. I. M.; Laso, N. M. "D-Glucosamine Propanedithioacetal, an Efficient Chiral Auxiliary in β-Lactam Chemistry" *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 837–850.
137. Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. "Enantioselective Synthesis of 4-Unsubstituted 3-Alkoxy- and 3-Aminoazetidin-2-ones from Formaldehyde *N,N*-Dialkylhydrazones" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2893–2897.
138. Magriotis, P. A. "Recent Progress in the Enantioselective Synthesis of β-Lactams: Development of the First Catalytic Approaches" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4377–4379.
139. a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Drury III, W. J.; Lectka, T. "Catalytic, asymmetric synthesis of β-lactams" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7831–7832. a) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Wack, H.; Young, B.; Ferraris, D.; Lectka, T. "The Development of the First Catalyzed Reaction of Ketenes and Imines: Catalytic, Asymmetric Synthesis of β-Lactams" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6626–6635. c) Weatherwax, A.; Abraham, C. J.; Lectka, T. "An Anionic Nucleophilic Catalyst System for the Diastereoselective Synthesis of *trans*-β-Lactams" *Org. Lett.* **2005**, 7, 3461–3463.
140. a) Hodous, B. L.; Fu, G. C. "Enantioselective Staudinger Synthesis of β-Lactams Catalyzed by a Planar-Chiral Nucleophile" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1578–1579. b) Fu, G. C. "Asymmetric Catalysis with Planar-Chiral Derivatives of 4-(Dimethylamino)pyridine" *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 542–547. c) Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. "Catalytic Asymmetric Staudinger Reactions to Form β-Lactams: An Unanticipated Dependence of Diastereoselectivity on the Choice of the Nitrogen Substituent" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11586–11587.
141. Delpiccolo, C. M. L.; Fraga, M. A.; Mata, E. G. "An Efficient, Stereoselective Solid-Phase Synthesis of β-Lactams Using Mukaiyama's Salt for the Staudinger Reaction" *J. Comb. Chem.* **2003**, 5, 208–210.
142. a) Gilman, H.; Speeter, M. "The Reformatsky Reaction with Benzalaniline" *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2255–2256. b) Palomo, C.; Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. M. "The Reformatsky Type Reaction of Gilman and Speeter in the Preparation of Valuable β-Lactams in Carbapenem Synthesis: Scope and Synthetic Utility" *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5736–5745. c) Cossío, F. P.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Palomo, C. "The α-Bromoester-Imine Condensation promoted by Zinc-Trimethylchlorosilane: A Stereospecific Short Formal Synthesis of (±)-Carbapenem Antibiotics and Related Compounds" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 74–76.
143. a) Clauss, K.; Grim, D.; Prossel, G. "β-lactamase mit über Heteroatome gebundenen Substituenten" *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 539–560. b) Davies, D. E.; Starr, R. C.; Lwowski, W. en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7, Pergamon, New York, **1987**, págs. 237–284. c) Kobayashi, Y.; Ito, Y.; Terashima, S. "A Highly Stereoselective Synthesis of the 1β-Methylcarbapenem Key Intermediate from (*R*)-3-Hydroxybutyric Acid" *Tetrahedron* **1992**, 48, 55–66.
144. a) Hart, D. J.; Ha, D.-H. "The Ester Enolate-Imine Condensation Route to β-Lactams" *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1447–1465. b) Van der Steen, F.; Van Koten, G. "Syntheses of 3-amino-2-azetidinones: A literature survey" *Tetrahedron* **1991**, 47, 7503–7524. c) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. "The S-Thioester Enolate/Imine Condensation: A Shortcut to β-Lactams" *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563–572.
145. Braun, M.; Galle, D. "A Simple Stereoselective Synthesis of the Cholesterol Absorption Inhibitor (–)-SCH 48461" *Synthesis* **1996**, 819–820.
146. Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Gracenea, J. J. "Diastereoselective Conjugate Reduction and Enolate Trapping with Glyoxylate Imines. A Concise Approach to β-lactams than Involves a Ternary Combination of Components" *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1693–1698.
147. Shintani, R.; Fu, G. C. "Catalytic Enantioselective Synthesis of β-Lactams: Intramolecular Kinugasa Reactions and Interception of an Intermediate in the Reaction Cascade" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4082–4085.
148. a) Calet, S.; Urso, F.; Alper, H. "Enantiospecific and Stereospecific Rhodium (I)-Catalyzed Carbonylation and Ring Expansion of Aziridines. Asymmetric Synthesis of β-Lactams and the Kinetic Resolution of Aziridines" *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 931–934. b) Tanner, D.; Somfai, P. "Palladium-Catalyzed Transformation of a Chiral Vinylaziridine to a β-Lactam. An Enantioselective Route to the Carbapenem (+) PS-5" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2415–2418. c) Davoli, P.; Moretti, I.; Prati, F.; Alper, H. "Carbonylation of Silylated Hydroxymethyl Aziridines to β-Lactams" *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 518–521.
149. Kobayashi, Y.; Kamisaki, H.; Takeda, H.; Yasui, Y.; Yanada, R.; Takemoto, Y. "Intramolecular cyanoamidation of unsaturated cyanoformamides catalyzed by palladium: an efficient synthesis of multi-functionalized lactams" *Tetrahedron* **2007**, 63, 2978–2989.
150. a) Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. "Conversion of β-Amino Esters to β-Lactams via Tin (II) Amides" *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9417–9420. b) Escalante, J.; González-Tototzin, M. A.; Aviña, J.; Muñoz-Muñiz, O.; Juaristi, E. "Synthesis of β-Lactams and Cyclo-β-dipeptides from β-Aminoacids: Experimental Observations and Theoretical

- Analysis" *Tetrahedron* **2001**, 57, 1883–1890. c) Bonache, M. A.; Gerona-Navarro, G.; García-Aparicio, C.; Alías, M.; Martín-Martínez, M.; García-López, M. T.; López, P.; Cativiela, C.; González-Muñiz, R. "Memory of Chirality in the Stereoselective Synthesis of β -Lactams: Importance of the Starting Amino Acid Derivative" *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, 14, 2161–2169.
151. a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. "Stereocontrolled Mannich Reaction with Enolizable Imines using (S,S)-(+)-Pseudoephedrine as Chiral Auxiliary. Asymmetric Synthesis of α,β -Disubstituted β -Aminoesters and β -Lactams" *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9030–9032. b) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.-I.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. "The Direct Organocatalytic Asymmetric Mannich Reaction: Unmodified Aldehydes as Nucleophiles" *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9624–9634.
 152. Gedey, S.; Van der Eycken, J.; Fülöp, F. "Liquid-Phase Combinatorial Synthesis of Alicyclic β -Lactams via Ugi Four-Component Reaction" *Org. Lett.* **2002**, 4, 1967–1969.
 153. Miller, M. J. "Hydroxamate approach to the synthesis of β -lactam antibiotics" *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 49–56.
 154. Meloni, M. M.; Taddei, M. "Solid-Phase Synthesis of β -Lactams via The Miller Hydroxamate Approach" *Org. Lett.* **2001**, 3, 337–340.
 155. Deng, B.-L.; Demillequand, M.; Laurent, M.; Toullaux, R.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. "Preparation of (3S,4S)-1-Benzhydryl-3-[(5R)-1'-hydroxyethyl]-4-acyl-2-azetidinones from (2R,3R)-Epoxybutiramide Precursors" *Tetrahedron* **2000**, 56, 3209–3217.
 156. Watanabe, N.; Anada, M.; Hashimoto, S.-I.; Ikegami, S. "Enantioselective Intramolecular C-H Insertion Reactions of N-Alkyl-N-tert-Butyl- α -Methoxycarbonyl- α -Diazoacetamides Catalyzed by Dirhodium (II) Carboxylates: Catalytic, Asymmetric Construction of 2-Azetidinones" *Synlett* **1994**, 1031–1033.
 157. a) Fremont, S. L.; Belletire, J. L.; Ho, D. M. "Free Radical Cyclizations Leading to Four-membered Rings. I. Beta-lactam Production Using Tributyltin Hydride" *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2335–2338. b) Ishibashi, H.; Kodama, K.; Kameoka, C.; Kawanami, H.; Ikeda, M. "Radical Cyclization Approach to 4-Oxo-2-azetidineacetic Acids: Synthesis of a Chiral Key Intermediate for Carbapenem Antibiotic PS-5" *Synlett* **1995**, 912–914. c) Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Kodama, K.; Ikeda, H. "Asymmetric Radical Cyclization Leading to β -Lactams: Stereoselective Synthesis of Chiral Key Intermediates for Carbapenem Antibiotics PS-5 and Thienamycin" *Tetrahedron* **1996**, 52, 489–502. d) Ikeda, M.; Ohtani, S.; Yamamoto, T.; Sato, T.; Ishibashi, H. "Regiochemistry in radical cyclisations (4-exo-trig versus 5-endo-trig) of 2-halo-N-(3,4-dihydro-2-naphthyl)acetamides" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1763–1768.
 158. a) Forbes, J. E.; Tailhan, C.; Zard, S. Z. "Dithiocarbonate Group Transfer on Radical Chain Reactions" *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2565–2568. b) Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. " β -Lactams by a Nickel Powder/Acetic Acid Mediated Radical Cyclisation" *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1397–1400.
 159. a) Palomo, C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G.; Ohno, M., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, págs. 565–612. b) Kant, J.; Walker, D. G. en *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1993**, págs. 121–192. c) Southgate, R.; Branch, C.; Coulton, S.; Hunt, E. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products*, Vol. 2, Ed.: Lukacs, G., Springer-Verlag, Heidelberg, **1993**, págs. 621–703.
 160. **Carbapenémicos**: Huang, N. Z.; Kalish, V. J.; Miller, M. J. "Double Cyclization of Aminophosphonoacetate Derived β -Hydroxyacids to Bicyclic β -Lactams" *Tetrahedron* **1990**, 46, 8067–8074.
 161. **Carbapenémicos**: Alcaide, B.; Polanco, C.; Sáez, E.; Sierra, M. A. "The Intramolecular Aldol Condensation Route to Fused Bi- and Tricyclic β -Lactams" *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7125–7132. **Carbacefémicos**: Mochida, K.; Hirata, T. "Synthetic Studies on 1-Carbacephem Antibiotics: New Synthetic Approach to 3H-Carbacephems" *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 3642–3645.
 162. **Carbapenémicos**: Seki, M.; Kondo, K.; Iwasaki, T. "A Simple and Practical Synthesis of 1 β -Methylcarbapenems Based on the Counterattack Strategy" *Synlett* **1995**, 315–316. **Carbacefémicos**: Misner, J. W.; Fisher, J. W.; Gardner, J. P.; Pedersen, S. W.; Trinkle, K. L.; Jackson, B. G.; Zhang, T. Y. "Enantioselective synthesis of the carbacephem antibiotic loracarbef via Mitsunobu and Dieckmann cyclization from an unnatural amino acid" *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5991–5993.
 163. Sakurai, O.; Ogiku, T.; Takahashi, M.; Hayashi, M.; Yamanaka, T.; Horikawa, H.; Iwasaki, T. "A New Synthesis of 1 β -Alkylcarbapenems Utilizing Eschenmoser Sulfide Contraction of the Novel Thiazinone Intermediates" *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7889–7894.
 164. Metals, E.; Overman, L. E.; Rodríguez, M. I.; Stearns, B. A. "Halide-Terminated N-Acyliminium Ion-Alkyne Cyclizations: A New Construction of Carbacephem Antibiotics" *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9210–9216.
 165. **Carbapenémicos**: a) Ratcliffe, R. W.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G. "A novel synthesis of the carbapen-2-em ring system" *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 31–34. b) Kume, M.; Ooka, H.; Ishitobi, H. "Efficient and Practical Synthesis of 1 β -Methylcarbapenems" *Tetrahedron* **1997**, 5, 1635–1646. **Carbacefémicos**: Bodurow, C. C.; Boyer, B. D.; Brennan, J.; Bunnell, C. A.; Burks, J. E.; Carr, M. A.; Doecke, C. W.; Eckrich, T. M.; Fisher, J. W.; Gardner, J. P.; Graves, B. J.; Hines, P.; Hoying, R. C.; Jackson, B. G.; Kinnick, M. D.; Kochert, C. D.; Lewis, J. S.; Luke, W. D.; Moore, L. L.; Morin Jr., J. M.; Nist, R. L.; Prather, D. E.; Sparks, D. L.; Vladuchick, W. T. "An enantioselective synthesis of loracarbef (LY163892/KT3777)" *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2321–2324.
 166. Wasserman, H. H.; Han, W. T. "Vicinal Tricarbonyl Products from Singlet Oxygen Reactions. Application to the Synthesis of Carbacephams" *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3743–3746.

167. a) Roland, S.; Durand, J. O.; Savignac, M.; Genet, J. P. " π -Allyl Palladium Ring Closure Strategy for the Synthesis of a β -Methylcarbapenem Intermediate" *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3007–3010. b) Galland, J.-C.; Roland, S.; Malpart, J.; Savignac, M.; Genet, J.-P. "Synthesis of β -Methylcarbapenem Antibiotic Precursors by Cyclization Using π -Allylpalladium Complexes" *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 621–626.
168. Eudaly, J. A.; Hornback, W. J.; Johnson, R. J.; Jordan, C. L.; Munroe, J. E.; Wright, W. E.; Wu, C. Y. E. en *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Cap. 22, Eds.: Bentley, P. H.; Southgate, R., Spec. Pub. N° 70, Roy. Soc. Chem., London, **1989**.
169. a) Martel, S. R.; Wisedale, R.; Gallagher, T.; Hall, L. D.; Mahon, M. F.; Bradbury, R. H.; Hales, N. J. " β -Lactam-Based Azomethine Ylide Reactivity. Expedient Synthesis of Carbapenams and Carbapenems" *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2309–2310. b) Arumugam, N.; Jayashankaran, J.; Manian, R. D. R. S.; Raghunathan, R. "A novel access to highly functionalised β -lactams by regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition reaction" *Tetrahedron* **2005**, 61, 8512–8516.
170. a) Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. " β - γ - and δ -Lactams as conformational constraints in ring-closing metathesis" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1695–1702. b) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A. "Alkene metathesis in the synthesis of novel β -lactams" *Chem. Commun.* **1996**, 2231–2232.
171. a) Mori, M.; Kozawa, Y.; Nishida, M.; Kanamaru, M.; Onozuka, K.; Takimoto, M. "Synthesis of Carbapenam Skeletons Using a Ruthenium-Catalyzed Cyclization" *Org. Lett.* **2000**, 2, 3245–3247. b) Campomanes, P.; Menéndez, M. I.; Sordo, T. L. "A Theoretical Proposal for the Synthesis of Carbapenems from 4-(2-Propynyl)azetidinones Promoted by $[W(CO)_5]$ as an Alternative to the Ag^+ -Assisted Process" *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7929–7934.
172. Sakurai, O.; Horikawa, H.; Iwasaki, T. "Novel Synthetic Approach to Carbapenems Utilizing Aza-Cope Mannich Cyclization" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2527–2528.
173. Vaid, R. K.; Hopkins, T. E. "Use of an Iodonium Ylide in the Synthesis of *p*-Nitrobenzyl (6*R*,7*S*) 3-hidroxy-8-oxo-7-phenoxyacetamido-1-azabicyclo [4.2.0]octa-2-ene-2-carboxylate" *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6981–6984.
174. Alcaide, B.; Pardo, C.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente A. "Rapid Entry to Enantiopure Carbacephem Derivatives via Lewis Acid Promoted Carbonyl-Ene Cyclization of 2-Azetidinone-Tethered Alkenylaldehydes" *Org. Lett.* **2001**, 3, 4205–4208.
175. Gilchrist, T. L.; Lemos, A.; Ottaway, C. J. "Azabicyclo[3.2.0]heptan-7-ones (carbapenams) from pyrrole" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3005–3012.
176. Kozawa, Y.; Mori, M. "Novel Synthesis of Carbapenam by Intramolecular Attack of Lactam Nitrogen toward η^1 -Allenyl and η^3 -Propargylpalladium Complex" *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8068–8074.
177. a) Gómez-Gallego, M.; Mancheño, M. J.; Sierra, M. A. "Non-classical Polycyclic β -Lactams" *Tetrahedron* **2000**, 56, 5743–5774. b) Alcaide, B.; Almendros, P. "Recent Advances in the Stereocontrolled Synthesis of Bi- and Tricyclic β -Lactams with Non-Classical Structure" *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 245–264.
178. a) Ruano, G.; Anaya, J.; Grande, M. "A Regio and Stereospecific Synthesis of Carbacephem Antibiotics" *Synlett* **1999**, 1441–1443. b) M^a Rosario Domínguez Méndez "Síntesis quiral de β -lactamas bicíclicas mediante reacciones de adición conjugada". Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca **1999**. c) Gema Ruano Plaza "Síntesis Estereoselectiva de Compuestos β -Lactámicos". Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca **2002**.
179. Avenzo, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Corzana, F.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. "Asymmetric Hetero Diels-Alder as an Access to Carbacephams" *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 598–601.
180. a) Hanessian, S.; Rozema, M. J.; Reddy, G. B.; Braganza, J. F. "Tricyclic β -Lactams: Total Synthesis and Antibacterial Activity of 5 α - and 5 β -Methoxy-Tribactams" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2535–2540. b) Andreotti, D.; Biondi, S.; Di Fabio, R.; Donati, D.; Piga, E.; Rossi, T. "Synthesis and Biological Evaluation of 4-Alkoxy Substituted Trinems. Part I" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2019–2024. c) Di Fabio, R.; Andreotti, D.; Biondi, S.; Gaviraghi, G.; Rossi, T. "Synthesis and Biological Evaluation of 4-Alkoxy Substituted Trinems. Part II" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2025–2030. d) Hanessian, S.; Griffin, A. M.; Rozema, M. J. "Tricyclic β -Lactams: Total Synthesis and Antibacterial Activity of 5 α -Methoxyethyl and 5 α -Hydroxyethyl Trinems" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1857–1862. e) Ghiron, C.; Rossi, T. "The Chemistry of Trinems" *Targets Heterocyclic Systems-Chemistry and Properties*, Vol. 1, Eds.: Attanasi, O. A.; Spinelli, D., Società Chimica Italiana, Roma, **1997**, págs. 161–186. f) Hanessian, S.; Reddy, B. "Total Synthesis of Tricyclic β -Lactams" *Tetrahedron* **1999**, 55, 3427–3443. g) Kanno, O.; Kawamoto, I. "Stereoselective Synthesis of Novel anti-MRSA (*Staphylococcus aureus*) Tricyclic Carbapenems (Trinems)" *Tetrahedron* **2000**, 56, 5639–5648.
181. Perboni, A.; Tamburini, B.; Rossi, T.; Donati, D.; Tarzia, G.; Gaviraghi, G. en *Recent Advances in Chemistry of Anti-Infective Agents*, Eds.: Bentley, P.H.; Ponsford, R., Cambridge, **1992**, págs. 21–35.
182. a) Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. "Reaction of Chromium Carbene Complexes with Imines. Synthesis of β -Lactams" *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2680–2687. b) Gilchrist, T. L.; Rahman, A. "Benzocarbacephems from quinolines" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1203–1207.
183. Joyeau, R.; Yadav, L. D. S.; Wakselman M. "Synthesis of benzocarbacephem and benzocarapenem derivatives by copper-promoted intramolecular aromatic substitution" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1899–1907.
184. Gilchrist, T. L.; Graham, K. "Benzocarapenems From Ethyl Indole-2-Acetate" *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8693–8696.

185. Alcaide, B.; Rodríguez-Campos, I. M.; Rodríguez-López, J.; Rodríguez-Vicente, A. "Stereoselective Synthesis of Fused Bicyclic β -Lactams through Radical Cyclization of Enyne-2-azetidinones." *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5377–5387.
186. Hanessian, S.; Reddy, G. B. "Synthesis of tricyclic β -lactams-functionally and topologically novel carbacephems" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2285–2290.
187. Heck, J. V.; Szymonifka, M. J.; Christensen, B. G. "Nuclear analogs of β -lactam antibiotics II. The synthesis of 6α -(1-hydroxyethyl)-cyclonocardicins" *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1519–1522.
188. Alcaide, B.; Rodríguez-Vicente, A. "New intramolecular cyclization and rearrangement processes based on the radical aryl-aryl coupling of arylsubstituted 2-azetidinones" *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6589–6592.
189. Jackson, P. M.; Roberts, S. M.; Davalli, S.; Donati, D.; Marchioro, C. A.; Perboni, S.; Proviera, T. R. "Synthesis of esters of the potent anti-bacterial trinemins and analogues" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029–2039.
190. Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. "A Three-Step General Synthesis of 2-Azetidinones Bearing N-Dehydroamino Acid Side Chains" *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2913–2921.
191. Burwood, M.; Davies, B.; Díaz, I.; Grigg, R.; Molina, P.; Sridharan, V.; Hughes, M. "Sequential and cascade [2+2]-cycloaddition-palladium catalysed cyclisation: Bicyclic β -lactams" *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9053–9056.
192. a) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. "Synthesis of fused tricyclic β -lactams by the Pauson-Khand cyclization of enyne-2-azetidinones" *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6901–6904. b) Alcaide, B.; Polanco, C.; Sierra, M. A. "Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ Complexes in the Synthesis of Fused Tricyclic β -Lactam and Azetidine Systems" *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6786–6796.
193. Alcaide, B.; Almendros, P.; Salgado, N. R. "Stereoselective Allylation of 4-Oxoazetidine-2-carbaldehydes. Application to the Stereocontrolled Synthesis of Fused Tricyclic β -Lactams via Intramolecular Diels-Alder Reaction of 2-Azetidinone-Tethered Trienes" *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3310–3321.
194. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C. "New domino transposition/intramolecular Diels-Alder reaction in monocyclic allenols: a general strategy for tricyclic compounds" *Chem. Commun.* **2002**, 1472–1473.
195. Wee, A. G. H.; Liu, B.; Zhang, L. "Dirhodium tetraacetate catalyzed carbon-hydrogen insertion reaction in *N*-substituted α -carbomethoxy- α -diazoacetanilides and structural analogs. Substituent and conformational effects" *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4404–4414.
196. Morin, R. B.; Gorman, M. en *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Vols.1–3, Academic Press, New York, **1982**.
197. a) Hrytsak, M.; Durts, T. "Intermolecular Rhodium Carbenoid Insertions into the *N-H* Bond and β -Lactams. Synthesis of O-2-Isocephems" *Heterocycles* **1987**, *26*, 2393–2409. b) Barton, D. H. R.; Anaya, J.; Gateau-Olesker, A.; Géro, S. D. "Enantioselective Synthesis of 2-Isocephem and 2-Oxa-isocephem Antibiotics" *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6641–6642. c) Santa, Z.; Nagy, J.; Párkányi, L.; Nyitrai, J. "Synthesis of Enantiomerically Pure 2-Isooxacephems" *Monat. Chem. (Chem. Month.)* **2004**, *135*, 671–684.
198. Hakmelahi, G. H.; Tsay, S.-C.; Ramezani, Z.; Hwu, J. R. "Synthesis of New Isocephems and Isodethiaoxacephems as Antimicrobial Agents" *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 813–819.
199. Hernando, J. I. M.; Laso, N. M.; Anaya, J.; Géro, S. D.; Grande, M. "Stereoselective Synthesis of Unnatural 6α -trans-2-Oxaisocepham and $\Delta^{1,6}$ -2-Oxaisocephem" *Synlett* **1997**, 281–282.
200. Hakmelahi, G. H.; Li, P.-C.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Chamani, J.; Khodarahmi, G. A.; Ly, T. W.; Valiyev, F.; Leong, M. K.; Hakmelahi, S.; Shia, K.-S.; Chao, I. "Application of the Barton photochemical reaction in the synthesis of 1-dethia-3-aza-1-carba-2-oxacephem: a novel agent against resistant pathogenic microorganisms" *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2461–2467.
201. a) Planchenault, D.; Wisedale, R.; Gallagher, T.; Hales, N. J. "A Direct and Convergent Approach to Penams and Penems" *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3438–3439. b) Andrews, M. D.; Brown, G. A.; Charmant, J. P. H.; Peakman, T. M.; Rebello, A.; Walsh, K. E.; Gallagher, T.; Hales, N. J. "Aldehydes and ketones as dipolarophiles: application to the synthesis of oxapenams" *Chem. Commun.* **1999**, 249–250.
202. a) Barret, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A. "Highly functionalised monocyclic and bicyclic β -lactams via alkene metathesis" *Chem. Commun.* **1997**, 155–156. b) Barret, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Procopiou, P. A. "Enyne metathesis for the facile synthesis of highly functionalised novel bicyclic β -lactams" *Chem. Commun.* **1997**, 1375–1376. c) Barret, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. "Rapid Entry into Mono-, Bi-, and Tricyclic β -Lactam Arrays via Alkene Metathesis." *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7893–7907. d) Barret, A. G. M.; Ahmed, M.; Baker, S. P.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. "Tandem Ireland-Claisen Rearrangement Ring-Closing Alkene Metathesis in the Construction of Bicyclic β -Lactam Carboxylic Esters." *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3716–3721.
203. Elliott, R. L.; Nicholson, N. H.; Peaker, F. E.; Takle, A. K.; Richardson, C. M.; Tyler, J. W.; White, J.; Pearson, M. J.; Eggleston, D. S.; Haltiwanger, R. C. "Cycloadditions of Cephalosporins. A Comprehensive Study of the Reaction of Cephalosporin Triflates with Olefins, Acetylenes, and Dienes To Form [2 + 2] and [4 + 2] Adducts" *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4998–5016.
204. Alpegiani, M.; Bissolino, P.; Corigli, R.; Rizzo, V.; Perrone, E. "Tricyclic cepheems as inhibitors of human leukocyte elastase. Furo[3,4-*c*]cepham sulfones" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 687–690.

205. Alcaide, B.; Alonso, J. M.; Aly, M. F.; Sáez, E.; Martínez-Alcázar, M. P.; Hernández-Cano, F. "Rapid entry to enantiopure polycyclic β -lactams via intramolecular nitron-alkene cycloaddition of 2-azetidinone-tethered alkenylaldehydes" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5391–5394.
206. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. "Additions of Allenyl/Propargyl Organometallic Reagents to 4-Oxo-azetidine-2-carbaldehydes: Novel Palladium-Catalyzed Domino Reactions in Allenynes." *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719–1729.
207. a) Giese, B. en *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon, Oxford, **1986**. b) Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. en *Stereochemistry of Radical Reactions*, VCH Publishers, New York, **1996**. c) RajanBabu, T. V. en *Radicals in Organic Synthesis*, Vols. 1 y 2, Eds.: Renaud, P.; Sibi, M. P., Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. d) Zard, S. Z. en *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford University Press, New York, **2003**.
208. Bachi, M. D. en *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Cap. 6, Eds.: Bentley, P. H.; Southgate, R., Spec. Pub. N° 70, Roy. Soc. Chem., London, **1989**.
209. a) Anaya, J.; Barton, D. H. R.; Géro, S. D.; Grande, M.; Martín, N. M.; Tachdjian, C. "The Use of Radical Cyclization in the Preparation of Substituted Methyl Carbapenem Antibiotics Precursors" *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 867–869. b) Anaya, J.; Barton, D. H. R.; Géro, S. D.; Grande, M.; Hernando, J. I. M.; Laso, N. M. "Different Approaches to the Asymmetric Synthesis of 1,3,6-Trisubstituted and 1,2,3,6-Tetrasubstituted Carbapenems from D-Glucosamine" *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 609–624.
210. Anaya, J.; Barton, D. H. R.; Caballero, M. C.; Géro, S. D.; Grande, M.; Laso, N. M. "The Use of Radical Decarboxylation in the Preparation of 1-Methylcarbapenem Antibiotic Precursors from D-Glucosamine" *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2137–2140.
211. a) Alcaide, B.; Rodríguez-Campos, I. M.; Rodríguez-López, J.; Rodríguez-Vicente, A. "Stereoselective Synthesis of Fused Bicyclic β -Lactams through Radical Cyclization of Enyne-2-azetidinones" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5377–5387. b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. "Structurally Novel Bi- and Tricyclic β -Lactams via [2+2] Cycloaddition or Radical Reactions in 2-Azetidinone-Tethered Enallenes and Allenynes" *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3795–3798.
212. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. "Straightforward Asymmetric Entry to Highly Functionalized Medium-Sized Rings Fused to β -Lactams via Chemo- and Stereocontrolled Divergent Radical Cyclization of Baylis-Hillman Adducts Derived from 4-Oxoazetidine-2-carbaldehydes" *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1612–1620.
213. Alcaide, B.; Almendros, P.; Rodríguez-Vicente, A.; Ruiz, M. P. "Free radical synthesis of benzofused tricyclic β -lactams by intramolecular cyclization of 2-azetidinone-tethered haloarenes" *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2767–2778.
214. Penfold, D. J.; Pike, K.; Genge, A.; Anson, M.; Kitteringham, J.; Kilburn, J. D. "Radical cyclisations of methylenecyclopropyl azetidinones: synthesis of novel tricyclic β -lactams" *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10347–10351.
215. Bachi, M. D.; Frolow, F.; Hoornaert, C. "Free Radical Annelation in the Synthesis of Bicyclic β -Lactams. 4. *Exo* vs. *Endo* Cyclations in the Construction of the ($\pm$)-1-Oxacepham and ($\pm$)-1-Oxahomocepham Systems" *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1841–1849.
216. a) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. "Radical Reactions in Natural Product Synthesis" *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237–1286. b) Molander, G. A.; Harris, C. R. "Sequencing Reactions with Samarium (II) Iodide" *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307–338. c) Snider, B. B. "Manganese (III)-Based Oxidative Free-Radical Cyclizations" *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339–364. d) Skrydstrup, T. "New Sequential Reactions with Single-Electron-Donating Agents" *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 345–347. e) Gansäuer, A.; Bluhm, A. "Reagent-Controlled Transition-Metal-Catalyzed Radical Reactions" *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771–2788. f) Kagan, H. B. "Twenty-five years of organic chemistry with diiodosamarium: an overview" *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351–10372.
217. Udding, J. H.; Hiemstra, H.; Van Zanden, M. N. A.; Speckamp, W. N. "Copper Catalyzed Chlorine Transfer Cyclizations of Glycine and Glycolic Acid Derivatives" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3123–3126.
218. Crocker, P. J.; Miller, M. J. "Oxidative Free-Radical Cyclizations as a Method for Annulating β -Lactams: Syntheses of Functionalized Carbacephams" *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6176–6179.
219. a) Ruano, G.; Grande, A.; Anaya, J. "Stereospecific Synthesis of Highly Functionalized Tricyclic β -Lactams by Radical Cyclizations Using Titanocene Monochloride" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8243–8246. b) Anaya, J.; Fernández Mateos, A.; Grande, M.; Martiáñez, J.; Ruano, G.; Rubio González, M. R. "Cyclization and rearrangement of 4-(2-methyloxiranyl)- β -lactams promoted by titanocene dichloride/ Zn^{0n} " *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241–248. c) Ruano, G.; Martiáñez, J.; Grande, M.; Anaya, J. "Stereospecific Synthesis of Polyfunctionalized Carbacephams Induced by Titanocene (III) Chloride" *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024–2027.
220. Green, M. L. H.; Lucas, C. R. "Some *d* bis- π -Cyclopentadienyl Titanium Complexes with Nitrogen or Phosphorus Ligands" *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 1000–1003.
221. Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. "Transition-Metal-Centered Radicals in Organic Synthesis. Titanium (III)-Induced Cyclization of Epoxyolefins" *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561–8562.
222. Rajan Babu, T. V.; Nugent, W. A. "Selective Generation of Free Radicals from Epoxides Using a Transition-Metal Radical. A Powerful New Tool for Organic Synthesis" *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 986–997.

223. a) Gansäuer, A. "Titanocenes as Electron Transfer Catalysts: Reagent Controlled Catalytic Radical Reactions" *Synlett* **1998**, 801–809. b) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Pierobon, M. "Emergence of a Novel Catalytic Radical Reaction: Titanocene-Catalyzed Reductive Opening of Epoxides" *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12849–12859. c) Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. "Catalytic, Highly Regio- and Chemoselective Generation of Radicals from Epoxides: Titanocene Dichloride as an Electron Transfer Catalyst in Transition Metal Catalyzed Radical Reactions" *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 101–103. d) Gansäuer, A.; Bluhm, H. "Dramatic rate acceleration in titanocene catalyzed epoxide openings: cofactors and Lewis acid cocatalysis" *Chem. Commun.* **1998**, 2143–2144.
224. Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. "Titanocene-Catalyzed Reductive Epoxide Opening: The Quest for Novel Hydrogen Atom Donors" *Synthesis* **2004**, 2567–2573.
225. Gansäuer, A.; Pierobon, M.; Bluhm, H. "Stereoselective Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Olefins by Tandem Cyclization Addition Reactions Featuring Vinyl Radicals" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3206–3208.
226. a) Rana, K. K.; Guin, C.; Roy, S. C. "A short and stereoselective total synthesis of (±)-sesamin by radical cyclisation of an epoxide using a transition-metal radical source" *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9337–9338. b) Roy, S. C.; Rana, K. K.; Guin, C. "Short and Stereoselective Total Synthesis of Furano Lignans (±)-Dihydrosesamin, (±)-Lariciresinol Dimethyl Ether, (±)-Acuminatin Methyl Ether, (±)-Sanshodiol Methyl Ether, (±)-Lariciresinol, (±)-Acuminatin, and (±)-Lariciresinol Monomethyl Ether and Furofuran Lignans (±)-Sesamin, (±)-Eudesmin, (±)-Piperitol Methyl Ether, (±)-Pinoresinol, (±)-Piperitol, and (±)-Pinoresinol Monomethyl Ether by Radical Cyclization of Epoxides Using a Transition-Metal Radical Source" *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3242–3248.
227. a) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Surivet, J.-P. "An Enantioselective Biomimetic Total Synthesis of (–)-Siccanin" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3943–3947. b) Trost, B. M.; Shen, H. C.; Surivet, J.-P. "Biomimetic Enantioselective Total Synthesis of (–)-Siccanin via the Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation (AAA) and Sequential Radical Cyclizations" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12565–12579.
228. Haruo, Y.; Hasegawa, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. "Total Synthesis of (±)-Smenospondiol by Titanium(III)-Mediated Tandem Radical Cyclization" *Synlett* **2001**, 1935–1937.
229. Barrero, A. F.; Cuerva, J. M.; Herrador, M. M.; Valdivia, M. V. "A New Strategy for the Synthesis of Cyclic Terpenoids Based on the Radical Opening of Acyclic Epoxypolyenes" *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074–4078.
230. a) Fernández Mateos, A.; Martín de la Nava, E. M.; Pascual Coca, G.; Ramos Silvo, A.; Rubio González, R. "Radicals from Epoxides Intramolecular Addition to Aldehyde and Ketone Carbonyls" *Org. Lett.* **1999**, *1*, 607–610. b) Fernández Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Martín de la Nava, E. M.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz González, F. "Effect of Tether Length on Ti(III)-Mediated Cyclization of Epoxyalkenes and Unsaturated Epoxyketones" *Synlett* **2004**, 2553–2557.
231. Fernández Mateos, A.; Mateos Burón, L.; Rabanedo Clemente, R.; Ramos Silvo, A. I.; Rubio González, R. "Radical Cyclization of Epoxynitriles Mediated by Titanocene Chloride" *Synlett* **2004**, 1011–1014.
232. Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Mateos Burón, L.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R. "On the Mechanism and Kinetics of Radical Reactions of Epoxyketones and Epoxynitriles Induced by Titanocene Chloride." *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9973–9982.
233. Ana Isabel Ramos Silvo en *Reacciones Radicalarias Inducidas por Cloruro de Titanoceno. Aplicaciones a la Síntesis de Limonoides Plaguicidas*. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca **1999**.
234. Fernández Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz González, F. "Stereoselective Radical Cascade Cyclizations of Unsaturated Epoxynitriles: Quadruple Radical Cyclization Terminated by a 4-exo Process onto Nitriles" *Synlett* **2007**, 2718–2722.
235. Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R. "Radical reactions of epoxy esters induced by titanocene chloride" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7755–7758.
236. Bermejo, F.; Sandoval, C. "Cp₂TiCl-Promoted Isomerization of Trisubstituted Epoxides to exo-Methylene Allylic Alcohols on Carvone Derivatives" *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275–5280.
237. a) Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J. "Radical Cyclisation of epoxynitrile-2-azetidinones mediated by Cp₂TiCl" *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3017–3025. b) Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J. "Approach to Substituted Methyl-carbapenems and Benzocarbacephems by Radical Cyclization using Cp₂TiCl" *Synlett* **2007**, 1243–1246.
238. a) Mandal, S. K.; Jana, S.; Roy, S. C. "Free radical-promoted conjugated addition of activated bromo compounds using titanocene (III) chloride as the radical initiator" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6115–6117. b) Jana, S.; Roy, S. C. "Radical promoted cyclizations of aromatic carbonyl compounds to benzopyrans using titanocene (III) chloride" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5949–5951.
239. a) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Arteaga, J. F.; Piedra, M.; Sánchez, E. M. "Reductive Coupling of Terpenic Allylic Halides Catalyzed by Cp₂TiCl: A Short and Efficient Asymmetric Synthesis of Onocerane Triterpenes" *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2301–2304. b) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Akssira, M.; El Hanbali, F.; Arteaga, J. F.; Diéguez, H. R.; Sánchez, E. M. "Couplings of Benzylic Halides Mediated by Titanocene Chloride: Synthesis of Bibenzyl Derivatives" *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2251–2254.
240. Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. "Regio- and Diastereoselective Reductive Coupling of Vinyloxyepoxides Catalyzed by Titanocene Chloride" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 669–672.
241. a) Campaña, A. G.; Bazdi, B.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.; Porcel, S.; Echavarren, A. M. "Divergent Titanium-Mediated Allylations with Modulation by Nickel or Palladium" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515–7519. b) Estévez, R. E.; Paradas, M.; Millán, A.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E.

- "Ti-Catalyzed Reformatsky-Type Coupling between α -Halo Ketones and Aldehydes" *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1616–1619.
242. a) Barrero, A. F.; Rosales, A.; Cuerva, J. M.; Gansäuer, A.; Oltra, J. E. "Titanocene-catalysed, selective reduction of ketones in aqueous media. A safe, mild, inexpensive procedure for the synthesis of secondary alcohols *via* radical chemistry" *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079–1082. b) Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Fuentes, N.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D.; Oltra, J. E. "Unprecedented Hydrogen Transfer from Water to Alkenes and Alkynes Mediated by Ti^{III} and Late Transition Metals" *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195–2198.
243. a) Enemærke, R. J.; Hjøllund, G. H.; Daasbjerg, K.; Skrydstrup, T. "Is the trinuclear complex the true reducing species in the Cp_2TiCl_2 / Mn- and Cp_2TiCl_2 / Zn-promoted pinacol coupling?" *C. R. Acad. Sci. Ser. IIC* **2001**, *4*, 435–438. b) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. "Revelation of the Nature of the Reducing Species in Titanocene Halide-Promoted Reductions" *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7853–7864. c) Enemærke, R. J.; Larsen, J.; Hjøllund, G. H.; Skrydstrup, T.; Daasbjerg, K. "Influence of the Halogen in Titanocene Halide Promoted Reductions" *Organomet.* **2005**, *24*, 1252–1262.
244. a) Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. "Titanocene-Mediated Radical Cyclization: An Emergent Method Towards the Synthesis of Natural Products." *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1627–1641. b) Cuerva, J. M.; Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Bazdi, B.; Oltra, J. E. "The Growing Impact of Titanocene(III)-Mediated Radical Epoxide Opening on the Synthesis of Natural Products" *Mini-Rev. Org. Chem.* **2006**, *3*, 23–35. c) Gansäuer, A.; Justicia, J.; Fan, C.-A.; Worgull, D.; Piester, F. "Reductive C–C Bond Formation after Epoxide Opening *via* Electron Transfer" *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25–52.
- ### MÉTODOS Y RESULTADOS.
245. Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. "Magnesium Perchlorate as an efficient catalyst for the synthesis of imines and phenylhydrazones" *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641–7644.
246. a) Banik, B. K.; Becker, F. F. "Unprecedented stereoselectivity in the Staudinger reaction with polycyclic aromatic imines" *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6551–6554. b) Banik, I.; Hackfeld, L.; Banik, B. K. "Cycloaddition of Naphthalenyl and Anthracenyl Imines: Interesting Aspects of the Staudinger Reaction" *Heterocycles* **2003**, *59*, 505–508.
247. Banik, B. K.; Lecea, B.; Arrieta, A.; de Cózar, A.; Cossío, F. P. "On the Stereodivergent Behavior Observed in the Staudinger Reaction between Methoxyketene and (*E*)-*N*-Benzylidenearyl Amines" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3028–3032.
248. Cossío, F. P.; Arrieta, A.; Sierra, M. A. "The Mechanism of the Ketene-Imine (Staudinger) Reaction in Its Centennial: Still an Unsolved Problem?" *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 925–936.
249. Mínimos conformacionales derivados del análisis con el Software *CS Chem3D Pro 5.0*; CambridgeSoft: Cambridge, MA, **1999**; utilizando cálculos MM2.
250. a) Middleton, W. J. "Trifluoroacetonitrile Oxide" *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 919–922. b) Capdevielle, P.; Lavigne, A.; Maumy, M. "Simple and Efficient Copper-Catalyzed One-Pot Conversion of Aldehydes into Nitriles" *Synthesis* **1989**, 451–452.
251. Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J.-M.; Llera, J.-M.; Vázquez, J. "Simple and Efficient Conversion of *N,N*-Dimethylhydrazones and Aldehydes to Nitriles" *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 141–144.
252. a) Corey, P. F.; Ward, F. E. "Buffered Potassium Peroxymonosulfate-Acetone Epoxidation of α,β -Unsaturated Acids" *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1925–1926. b) Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, A. J.; Sanderson, W. R. "Oxidation Reactions Using Urea-Hydrogen Peroxide; A Safe Alternative to Anhydrous Hydrogen Peroxide" *Synlett* **1990**, 533–535. c) Heaney, H. "Oxidation Reactions Using Magnesium Monoperphthalate and Urea Hydrogen Peroxide" *Aldrichim. Acta* **1993**, *26*, 35–45.
253. a) Nemoto, T.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. "Catalytic Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy Esters, Aldehydes, Amides and γ,δ -Epoxy β -Keto Esters: Unique Reactivity of α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Imidazolides" *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9474–9475. b) Nemoto, T.; Tosaki, S.-Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. "Unique Reactivity of α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Imidazolides: Catalytic Asymmetric Synthesis of α,β -Epoxy Esters and α,β -Epoxy Carboxylic Acid Derivatives" *Chirality* **2003**, *15*, 306–311.
254. Justicia, J.; Rosales, A.; Buñuel, E.; Oller-López, J. L.; Valdivia, M.; Haïdur, A.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Cárdenas, D. J.; Cuerva, J. M. "Titanocene-Catalyzed Cascade Cyclization of Epoxypolyprenes: Straightforward Synthesis of Terpenoids by Free-Radical Chemistry" *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1778–1788.
255. a) Bowman, W. R.; Bridge, C. F.; Brookes, P. "Radical cyclisation onto nitriles" *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8989–8994. b) Zhou, L.; Hirao, T. "Stereoselective reductive radical cyclization of ketonitriles catalyzed by Cp_2TiCl_2 in the presence of chlorosilane and zinc" *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6927–6933.
256. a) Jana, S.; Guin, C.; Roy, S. C. "Titanocene (III) mediated radical cyclization of α -bromo carbonyl compounds: synthesis of trisubstituted tetrahydrofurans" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1155–1157. b) Mandal, S. K.; Roy, S. C. "Titanocene(III) mediated 8-*endo* radical cyclizations for the synthesis of eight membered cyclic ethers" *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1599–1601. c) Banarjee, B.; Roy, S. C. "Stereoselective Synthesis of Polysubstituted Tetrahydropyrans by Radical Cyclization of Epoxides using a Transition-Metal Radical Source" *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 489–497.

257. Justicia, J.; Oltra, J. E.; Barrero, A. F.; Guadaño, A.; González-Coloma, A.; Cuerva, J. M. "Total Synthesis of 3-Hydroxydrimanes Mediated by Titanocene (III). Evaluation of their Antifeedant Activity" *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 712–718.
258. a) Justicia, J.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M. "Exploiting Pd^{II} and Ti^{III} Chemistry to Obtain γ -Dioxygenated Terpenoids: Synthesis of Rostratone and Novel Approaches to Aphidicolin and Pypripropene A" *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8265–8272. b) Justicia, J.; Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. "7-endo Radical Cyclizations Catalyzed by Titanocene (III). Straightforward Synthesis of Terpenoids with Seven-Membered Carbocycles" *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 14911–14921.
259. Gansäuer, A.; Rinker, B.; Ndene-Schiffer, N.; Pierobon, M.; Grimme, S.; Gerenkamp, M.; Mück-Lichtenfeld, C. "A Radical Roundabout for an Unprecedented Tandem Reaction Including a Homolytic Substitution with a Titanium-Oxygen Bond" *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2337–2351.
260. Yamamoto, Y.; Matsumi, D.; Hattori, R.; Itoh, K. "The Cp₂TiPh-Mediated Reductive Radical Cyclization of Cyanoketones and Related Reactions. Efficient Trapping of Ketyl Radicals by Cp₂TiPh-Coordinated Polar Multiple Bonds" *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3224–3229.
261. a) Cuerva, J. M.; Campaña, A. G.; Justicia, J.; Rosales, A.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Cárdenas, D. J.; Buñuel, E.; Oltra, J. E. "Water: The Ideal Hydrogen-Atom Source in Free-Radical Chemistry Mediated by Ti^{III} and Other Single-Electron-Transfer Metals?" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 5522–5526. b) Justicia, J.; Jiménez, T.; Morcillo, S. P.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. "Mixed disproportionation versus radical trapping in titanocene(III)-promoted epoxide openings" *Tetrahedron* **2009**, 65, 10837–10841.
262. Roberto Rabanado Clemente en *Reacciones Radicalarias de Epoxinitrilos con Cloruro de Titanoceno*. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca **2008**, págs. 99–115.
263. a) Rickborn, B.; Thummel, R. P. "Stereoselectivity on the Base-Induced Conversion of Epoxides into Allylic Alcohols" *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 3583–3586. b) Corey, E. J.; Marfat, A.; Falck, J. R.; Albright, J. O. "Controlled Chemical Synthesis of the Enzymatically Produced Eicosanoids 11-, 12- and 15-HETE from Arachidonic Acid and Conversion into the Corresponding Hydroperoxides (HPETE)" *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1433–1435.
264. Roberto Rabanado Clemente en *Reacciones Radicalarias de Epoxinitrilos con Cloruro de Titanoceno*. Tesis Doctoral, Universidad de Salamanca **2008**, págs. 66–67.
265. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C. en "Carbonyl Allenylation/Free Radical Cyclization Sequence as a New Regio- and Stereocontrolled Access to Bi- and Tricyclic β -Lactams" *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1604–1608.
266. Fernández-Mateos, A.; Herrero Teijón, P.; Rabanado Clemente, R.; Rubio González, R. en "A Radical Clock for Reactions of Epoxy Derivatives Induced by Titanocene Chloride" *Synlett* **2008**, 3208–3212.
267. a) Gansäuer, A. "Pinacol coupling of aromatic aldehydes catalysed by a titanocene complex: a transition metal catalysed radical reaction" *Chem. Commun.* **1997**, 457–458. b) Gansäuer, A.; Bauer, D. "Novel Concept for Efficient Transition-Metal-Catalyzed Reactions: A Highly Diastereoselective Titanocene-Catalyzed Pinacol Coupling under Buffered Protic Conditions" *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2070–2071. c) Dunlap, M. S.; Nicholas, K. M. "Catalyst structural effects in titanocene-catalyzed pinacol coupling: activity, stereoselectivity and mechanistic implications" *J. Organomet. Chem.* **2001**, 630, 125–131. d) Oller-López, J. L.; Campaña, A. G.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. "Aromatic Carbonyl Compound Reduction and Pinacol Coupling Processes Mediated by Titanocene(III)/Zn in Water" *Synthesis* **2005**, 2619–2622. e) Estévez, R. E.; Oller-López, J. L.; Robles, R.; Melgarejo, C. R.; Gansäuer, A.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. "Stereocontrolled Coupling between Aldehydes and Conjugated Alkenals Mediated by Ti^{III}/H₂O" *Org. Lett.* **2006**, 8, 5433–5436. f) Hirao, T. "Catalytic Reductive Coupling of Carbonyl Compounds-The Pinacol Coupling Reaction and Beyond" *Top. Curr. Chem.* **2007**, 279, 53–75.
268. a) Westwood, N. J.; Claridge, T. D. W.; Edwards, P. N.; Schofield, C. J. "Reversible Acylation of Elastase by γ -Lactam Analogues of β -Lactam Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2973–2978. b) Wilmouth, R. C.; Kassamally, S.; Westwood, N. J.; Sheppard, R. J.; Claridge, T. D. W.; Aplin, R. T.; Wright, P. A.; Pritchard, G. J.; Schofield, C. J. "Mechanistic Insights into the Inhibition of Serine Proteases by Monocyclic Lactams" *Biochemistry* **1999**, 38, 7989–7998. c) Gein, V. L.; Kasimova, N. N.; Voronina, É. V.; Gein, L. F. "Synthesis and Antimicrobial Activity of 5-Aryl-4-acyl-1-(N,N-dimethylaminoethyl)-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones" *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 151–154. d) Gein, V. L.; Platonov, V. S.; Voronina, É. V. "Synthesis and Antimicrobial Activity of 1,5-Diaryl-4-heteroyl-3-hydroxy-3-pyrrolin-2-ones" *Pharm. Chem. J.* **2004**, 38, 316–318.
269. Ritter, T. K.; Wong, C.-H. "Carbohydrate-Based Antibiotics: A New Approach to Tackling the Problem of Resistance" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3508–3533.
270. Fernando Díez García en *Análisis de la Inhibición de la Elastasa Leucocitaria Humana (HLE) por distintos Inhibidores β -Lactámicos*. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca **2007**. Resultados sin publicar.
271. a) Narender Reddy, A. V.; Fiakpui, C. Y.; Czajkowski, D. P.; Kaleta, J.; Micetich, R. G.; Maiti, S. N. "7 α -Methoxy-2-[(substituted)methylene]cephem Sulfones as Inhibitors of Human Leukocyte Elastase and Thrombin" *Chem. Het. Comp.* **1998**, 34, 1282–1288. b) Cainelli, G.; Galletti, P.; Garbisa, S.; Giacomini, D.; Sartor, L.; Quintavalla, A. "4-Alkylidene-azetidin-2-ones: Novel Inhibitors of Leukocyte Elastase and Gelatinase" *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5391–5399.
272. Ramón Martín Sánchez en *Síntesis de β -lactamas monocíclicas inhibidoras de serín-proteasas*. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca **2007**. Resultados sin publicar.

273. Héctor Zamora Carreras en *Análisis in vitro de la Inhibición de Serín Hidrolasas por distintos Compuestos β -Lactámicos*. Trabajo de Grado, Universidad de Salamanca **2010**. Resultados sin publicar.
274. a) Doherty, J. B.; Shah, S. K.; Finke, P. E.; Dorn, C. P. Jr.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J.; Kissinger, A. L.; Thompson, K. R.; Brause, K.; Chandler, G. O.; Knight, W. B.; Maycock, A. L.; Ashe, B. M.; Weston, H.; Gale, P.; Mumford, R. A.; Andersen, F.; Williams, H. R.; Nolan, T. E.; Frankenfield, D. L.; Underwood, D.; Vyas, K. P.; Kari, P. H.; Dahlgren, M. E.; Mao, J.; Fletcher, D. S.; Dellea, P. S.; Hand, K. M.; Osinga, D. G.; Peterson, L. B.; Williams, D. T.; Metzger, J. M.; Bonney, R. J.; Humes, J. L.; Pacholok, S. P.; Hanlon, W. A.; Opas, E.; Stolk, J.; Davies, P. "Chemical, biochemical, pharmacokinetic, and biological properties of L-680,833: A potent, orally active monocyclic β -lactam inhibitor of human polymorphonuclear leukocyte elastase" *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1993**, 90, 8727–8731. b) Siedle, B.; Hrenn, A.; Merfort, I. "Natural Compounds as Inhibitors of Human Neutrophil Elastase" *Planta Med.* **2007**, 73, 401–420.

EXPERIMENTAL.

275. Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. "Effects of Solvents and Water in Ti(III)-Mediated Radical Cyclizations of Epoxygermacrolides. Straightforward Synthesis and Absolute Stereochemistry of (+)-3 α -Hydroxyreynosin and Related Eudesmanolides" *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2566–2571.
276. a) Teshima, T.; Griffin, J. C.; Powers, J. C. "A New Class of Heterocyclic Serine Protease Inhibitors" *J. Biol. Chem.* **1982**, 257, 5085–5091. b) Kapui, Z.; Varga, M.; Urban-Szabó, K.; Mikus, E.; Szabó, T.; Szeredi, J.; Bátori, S.; Finance, O.; Arányi, P. "Biochemical and Pharmacological Characterization of 2-(9-(2-Piperidinoethoxy)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-yl)methyl-4-(1-methylethyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide (SSR-69071), a Novel, Orally Active Elastase Inhibitor" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, 305, 451–459.

DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL.

277. Bose, A. K.; Anjaneyulu, B.; Bhattacharya, S. K.; Manhas, M. S. "Studies on Lactams-V. 3-Azido-2-azetidinones" *Tetrahedron* **1967**, 23, 4769–4776.
278. Breitmaier, E.; Voelter, W. en *Carbon-13 NMR Spectroscopy. High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*. Third, completely revised version. VCH Publishers Inc., New York, **1987**, pág. 327.
279. Chiaroni, A.; Riche, C.; Anaya, J.; Gateau-Olesker, A.; Gero, S. D.; Hernando, J. I. M. "Three 1,3,4-Trisubstituted β -Lactam Antibiotics" *Acta Cryst.* **1994**, C50, 1474–1480.
280. Just, G.; Liak, T.-J. "The Synthesis of D,L-*cis*-N-oxalamido-3-N-phenylacetamido-4-methoxymethyl-2-azetidinone" *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 211–217.
281. Ravikumar, V. T. en *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Cap. 4, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1992**.
282. Haasnoot, C. A. G.; De Leeuw, F. A. A. M.; Altona, C. "The relationship between proton-proton NMR coupling constants and substituent electronegativities-I" *Tetrahedron* **1980**, 36, 2783–2792.
283. Chiaroni, A.; Riche, C.; Adonias, M.; Anaya, J.; Gero, S. D.; Tachdjian, C. "Two Methyl-Substituted Carbapenem Antibiotic Precursors" *Acta Cryst.* **1995**, C51, 1306–1310.

HLE

TEM-BL