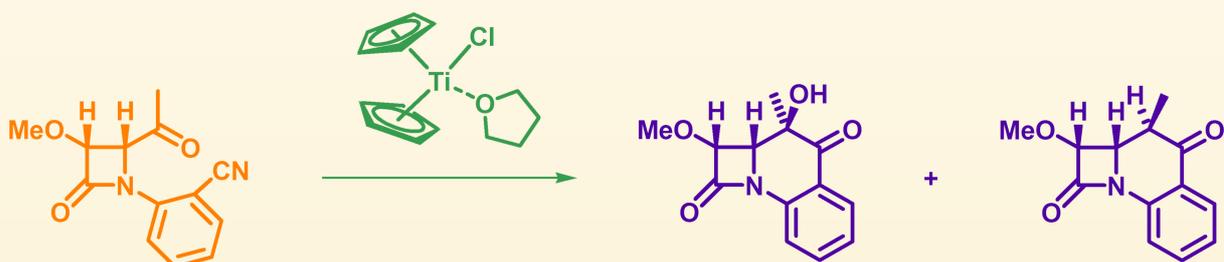
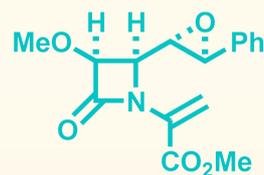
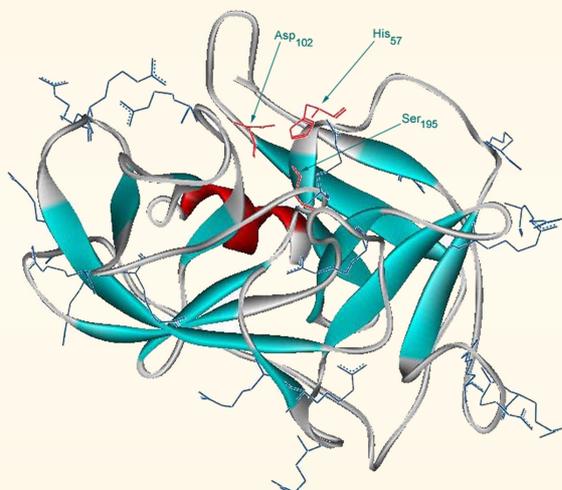




UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica

SÍNTESIS Y ACTIVIDAD ANTELASTASA DE β -LACTAMAS.

ADICIÓN DE RADICALES TITANIOIMIDOÍLO A ENLACES MÚLTIPLES POLARIZADOS



Ramón Martín Sánchez
2015

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



**“Síntesis y actividad antielastasa de β -lactamas.
Adición de radicales titanioimidoílo
a enlaces múltiples polarizados”**

MEMORIA

Ramón Martín Sánchez
2015

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica



**“Síntesis y actividad antielastasa de β -lactamas.
Adición de radicales titanioimidoílo
a enlaces múltiples polarizados”**

Memoria presentada por Ramón Martín Sánchez para optar al Título de Doctor.

En Salamanca, a 11 de septiembre de 2015

Fdo.: Ramón Martín Sánchez



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 Química Orgánica, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca,

CERTIFICAN:

Que el Ingeniero Químico y Licenciado en Química Ramón Martín Sánchez ha realizado, en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Salamanca, el trabajo titulado "Síntesis y actividad antielastasa de β -lactamas. Adición de radicales titanioimidoílo a enlaces múltiples polarizados", que presenta para optar al Título de Doctor.

Y para que así conste, firman el presente certificado en Salamanca, a 11 de septiembre de 2015.

Fdo.: Dr. D. Manuel Grande Benito

Fdo.: Dra. D.^a Josefa Anaya Mateos

ACTA DE TESIS

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

“Síntesis y actividad antielastasa de β -lactamas.

Adición de radicales titanioimidoílo a enlaces múltiples polarizados”

dirigida por los Doctores D. Manuel Grande Benito y D.^a 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 Ramón Martín Sánchez y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado,

ha otorgado por _____ la calificación de:

--

En Salamanca, a ____ de _____ de 2015

El Presidente,

El Vocal

El Secretario,

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 **D. Manuel Grande Benito** y **D.ª Josefa Anaya Mateos**, a quienes deseo expresar mi más sincero y profundo agradecimiento por sus enseñanzas, consejos, dedicación, ayuda y orientación, así como por su afecto y amistad.*

Agradecimientos

Quiero hacer constar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido, de muy diversas maneras, a la realización exitosa de este trabajo:

A mis padres, Ramón y María José, por su enorme ayuda, apoyo y estímulo, y por estar siempre a mi lado dándome su cariño y sus buenos consejos.

A mi mujer, Olga, por estar siempre a mi lado, ofreciéndome su ayuda, su compañía, su cariño, su comprensión, su escucha, su paciencia y sus ánimos para continuar a pesar de las dificultades.

A mis hijas, Esther e Irene, porque gracias a su sonrisa cada mañana he tenido el mejor estímulo para seguir adelante.

A Josefa, por su enorme dedicación y su gran trabajo, y por todas esas horas que pasó conmigo en el laboratorio.

A Manolo, por sus buenos consejos, su orientación y su dedicación.

A los profesores Quino, Bermejo, Alfonso, Rosa, Cruz, Simón y a los doctores César, Paqui y Anna, por su disponibilidad, ayuda y amabilidad.

A todos los compañeros de laboratorio que me han acompañado a lo largo de estos años, por su simpatía, su ayuda en muchos momentos y sus consejos.



*A mi mujer, Olga,
y a mis hijas, Esther e Irene*

*“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto,
y pensar lo que nadie más ha pensado”
(Albert Szent-Györgyi)*

CONTENIDOS

	<i>Pág.</i>
1.- INTRODUCCIÓN	1
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	8
1.2.4.- LUCHA CONTRA LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS	9
1.3.- ACTIVIDAD ANTELASTASA DE LAS β -LACTAMAS	10
1.3.1.- PROTEOLISIS: GENERALIDADES	10
1.3.2.- ELASTINA, ELASTASAS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA	11
1.3.3.- DISEÑO DE INHIBIDORES DE LA ELASTASA LEUCOCITARIA HUMANA	12
1.3.4.- INHIBIDORES DE BAJO PESO MOLECULAR: COMPUESTOS β -LACTÁMICOS ...	14
1.4.- SÍNTESIS DE COMPUESTOS β -LACTÁMICOS	17
1.4.1.- PREPARACIÓN DEL ANILLO β -LACTÁMICO	17
1.4.1.1.- Síntesis asimétrica de β -lactamas por reacción de Staudinger	21
1.4.2.- PREPARACIÓN DE β -LACTAMAS BICÍCLICAS Y POLICÍCLICAS	26
1.4.2.1.- Sistemas carbocíclicos	26
1.4.2.2.- Sistemas heterocíclicos	30
1.4.2.3.- Vía radicalaria	32
1.5.- QUÍMICA RADICALARIA DEL CLORURO DE TITANOCENO	36
2.- PLAN DE TRABAJO	41
2.1.- ANTECEDENTES	43
2.2.- OBJETIVOS CONCRETOS	46
2.2.1.- DESARROLLO Y METODOLOGÍA	47
3.- MÉTODOS Y RESULTADOS	49
3.1.- PREPARACIÓN DE β -LACTAMAS MONOCÍCLICAS	51
3.1.1.- FORMACIÓN DEL ANILLO β -LACTÁMICO	51
3.1.2.- SÍNTESIS DE EPOXIMONOLACTAMAS	55
3.1.3.- PREPARACIÓN DE β -LACTAMAS INSATURADAS EN C1' (Monolactamas C) ...	57
3.1.4.- PREPARACIÓN DE CIANOCARBONIL- β -LACTAMAS	61
3.2.- REACCIONES RADICALARIAS	65
3.2.1.- REACCIONES DE EPOXIMONOLACTAMAS CON Cp_2TiCl	65
3.2.2.- REACCIONES DE CIANOCARBONILOS CON Cp_2TiCl	69
3.2.2.1.- Reacciones de cianocarbonilos lineales y monocíclicos	69

3.2.2.2.- Reacciones de cianocarbonil-2-azetidionas	72
3.3.- DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS POLICÍCLICOS PREPARADOS EN LAS REACCIONES CON Cp₂TiCl	80
3.3.1.- BILACTAMAS 58 Y 59	80
3.3.2.- COMPUESTOS MONO- Y BICÍCLICOS 68, 69 Y 71	82
3.3.3.- BILACTAMAS 73 Y 75	83
3.3.4.- TRILACTAMAS 76, 77, 78 Y 79	84
3.4.- ACTIVIDAD ANTIELASTASA	86
4.- RESUMEN Y CONCLUSIONES	89
5.- EXPERIMENTAL	97
5.1.- PROPIEDADES FÍSICAS	99
5.2.- TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS	100
5.3.- REACTIVOS Y DISOLVENTES	101
5.4.- PROCEDIMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES MÁS UTILIZADAS	101
5.5.- PROTOCOLOS Y DESCRIPCIÓN DE COMPUESTOS SINTETIZADOS	104
5.5.1.- PREPARACIÓN DE LOS MATERIALES DE PARTIDA	104
5.5.2.- FORMACIÓN DEL ANILLO β-LACTÁMICO POR REACCIÓN DE STAUDINGER	107
5.5.3.- SÍNTESIS DE EPOXIMONOLACTAMAS	115
5.5.4.- PREPARACIÓN DE β-LACTAMAS INSATURADAS EN C ₁₇	117
5.5.5.- PREPARACIÓN DE CIANOCARBONIL-β-LACTAMAS	124
5.5.6.- REACCIONES DE EPOXIMONOLACTAMAS CON Cp ₂ TiCl	134
5.5.7.- PREPARACIÓN DE CIANOCARBONILOS LINEALES	137
5.5.8.- REACCIONES DE CIANOCARBONILOS LINEALES Y MONOCÍCLICOS CON Cp ₂ TiCl	138
5.5.9.- REACCIONES DE CIANOCARBONILOS-2-AZETIDINONAS CON Cp ₂ TiCl	139
5.5.10.- PROTOCOLO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA ANTI-HLE <i>IN VITRO</i>	144
6.- TABLAS Y GRÁFICAS EXPERIMENTALES	149
6.1.- CORRELACIONES C/H	151
6.2.- RAYOS X (Compuestos 13a, 14b, 29, 78ca, 78ta, 79cb)	171
6.3.- ESPECTROS SELECCIONADOS	197
7.- BIBLIOGRAFÍA	345

ABREVIATURAS

Ac: acetilo	HIV: virus de inmunodeficiencia humana
AcOEt: acetato de etilo	HLE: elastasa leucocitaria humana
AIBN: azabisobutironitrilo	HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
Ala: alanina	HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
anh.: anhidro	HPE: elastasa pancreática humana
Ar: arilo	IC₅₀: concentración de muestra que inhibe el 50% de la acción enzimática
Asp: ácido aspártico	Im: imidazol
Az: 1,2;3,4-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -arabino- 1,2,3,4-tetrahidroxibutilo	IR: espectroscopía de infrarrojo
Ben: benceno	LiHMDS: hexametildisilazano de litio
bipir: 2,2'-bipiridina	Lys: lisina
Bn: bencilo	MMPP: monoperoxifalato de magnesio
Boc: <i>tert</i> -butiloxicarbonilo	MPT: α - <i>D</i> -manosil-fosfato-transferasa
Bu^t: <i>tert</i> -butilo	Ms: mesilo (metanosulfonilo)
Bz: benzoílo	nOe: efecto nuclear Overhauser
CC: cromatografía de columna	PDC: dicromato de piridinio
CCF: cromatografía de capa fina	pir: piridina
COSY: Correlation Spectroscopy	PMB: <i>p</i> -metoxibencilo
Cp: ciclopentadienilo	PMP: <i>p</i> -metoxifenilo
<i>m</i>-CPBA: ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico	Q-TOF: Quadrupole orthogonal acceleration Time-Of-Flight tandem
Cy: ciclohexilo	r.d.: relación diastereoisomérica
DEAD: azadicarboxilato de dietilo	RMN: resonancia magnética nuclear
DEPT: Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer	Ser: serina
DHP-I: deshidropeptidasa renal humana-I	ta: temperatura ambiente
DIEA: diisopropiletilamina	TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
DMAP: 4-dimetilaminopiridina	TBDMS ó TBS: <i>tert</i> -butildimetilsililo
DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida	TBDPS: <i>tert</i> -butildidifenilsililo
DMSO: dimetilsulfóxido	TEA: trietilamina
e.d.: exceso diastereoisomérico	Tf.: triflilo (trifluorometanosulfonilo)
e.e.: exceso enantiomérico	TGF: transformación de grupos funcionales
ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay	THF: tetrahidrofurano
EM: espectrometría de masas	TMS: trimetilsililo
GAE: grupo aceptor de electrones	Tol.: tolueno
Glu: ácido glutámico	TS: estado de Transición
Gly: glicina	Ts: tosilo (<i>p</i> -toluensulfonilo)
GS: grupo saliente	
hex.: hexano	
His: histidina	



1.- INTRODUCCIÓN

Los compuestos β -lactámicos son los agentes antimicrobianos por excelencia. Se han venido utilizando como antibacterianos a partir de la Segunda Guerra Mundial. Presentan, junto a su notable actividad antibiótica frente a un amplio espectro de bacterias, una gran seguridad de uso debido a su baja toxicidad. Además, desde la década de los ochenta, se sabe que estos compuestos pueden actuar también como potentes inhibidores de enzimas serín-proteasas de mamíferos, tales como la elastasa leucocitaria humana (HLE),¹ la trombina² o la proteasa citomegalovírica humana;³ actividad interesante por abrirse un nuevo tratamiento a determinados procesos patológicos ligados a la degradación de la elastina, de la fibronectina o del colágeno humanos, como son la artritis reumatoide, el enfisema pulmonar, la fibrosis cística y el desarrollo tumoral.⁴

Asimismo, se ha comprobado que las β -lactamas pueden actuar también como analgésicos y antiinflamatorios,⁵ como reguladores de la glucosa⁶ y de los niveles de colesterol sérico,⁷ como antagonistas de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante),⁸ como inhibidores del antígeno prostático específico (PSA, un marcador del cáncer de próstata que se utiliza en clínica para seguir su evolución),⁹ de la proteasa HIV-1 y del proteasoma 20S humano,¹⁰ así como del factor de crecimiento MPT del parásito *Leishmania*.¹¹

Las propiedades biológicas¹² 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, cáncer de colon y otros tipos de cáncer,¹³ β -lactamas con propiedad antiparkinsoniana,¹⁴ así como penicilinas y cefalosporinas con fragmentos de sarcomicina, que manteniendo sus propiedades antibióticas, actúan como antitumorales¹⁵ y antimaláricos.¹⁶

-
- 1 (a) Doherty, J. B. y col. *Nature* **1986**, 322, 192. (b) Firestone, R. A. y col. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2255. (c) Maillard, J. L. y col. *Eur. J. Cell. Biology* **1990**, 52, 213. (d) Mascaretti, O. A. y col. *Current Med. Chem.* **1995**, 1, 441. (e) Buynak, J. D. y col. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3423. (f) Reddy, A. V. N. y col. *Chem. Heter. Comp.* **1998**, 34, 1282.
 - 2 Han, W. T. 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 (a) Balckwill, F. y col. *The Lancet* **2001**, 357, 539. (b) Dell'Aica, I. y col. *Pharmacol. Exper. Therapeutics* **2006**, 316, 539.
 - 5 Rocco, F. y col. *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, 23, 654.
 - 6 Goel, R. K. y col. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2004**, 7, 80.
 - 7 Para una revisión reciente ver: Clader, J. W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, 5, 243.
 - 8 Guillon, C.D. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2054.
 - 9 (a) Adlington, R. M. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1689. (b) Benaglia, M. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1813.
 - 10 (a) Tözsér, J. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3086. (b) Imbach, P. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 358.
 - 11 Vishwakarma, R. A. y col. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1043.
 - 12 Para revisiones recientes veáanse: (a) Singh, G. S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, 4, 69. (b) Galletti, P. y col. *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 4265. (c) Jain, K. S. y col. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 74, 619.
 - 13 (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. (e) Banik, B. K. y col. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 846. (f) Meegan, M. J. y col. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5752. (g) O'Boyle, N. M. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 2306. (h) Pagliarin, R. y col. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2112.
 - 14 Kumar, A. y col. *Arab. J. Chem.* **2012**, 5, 475.
 - 15 Martirosyan, A. O. y col. *Pharm. Chem. J.* **2005**, 39, 67.
 - 16 Kaushik, M. P. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1371.

Por otra parte, el gran desarrollo alcanzado en la preparación enantioselectiva de 2-azetidionas ha dado lugar a que estos compuestos sean utilizados como sintones quirales¹⁷ en la preparación de otras familias de medicamentos como por ejemplo: el taxol,¹⁸ análogos de encefalinas,¹⁹ miméticos de tirosina²⁰ y β -aminoácidos.²¹

Las β -lactamas, por tanto, constituyen una de las familias químicas más estudiadas y por ello no cesan de aparecer novedades sobre estas sustancias.

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-azetidiona.

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:

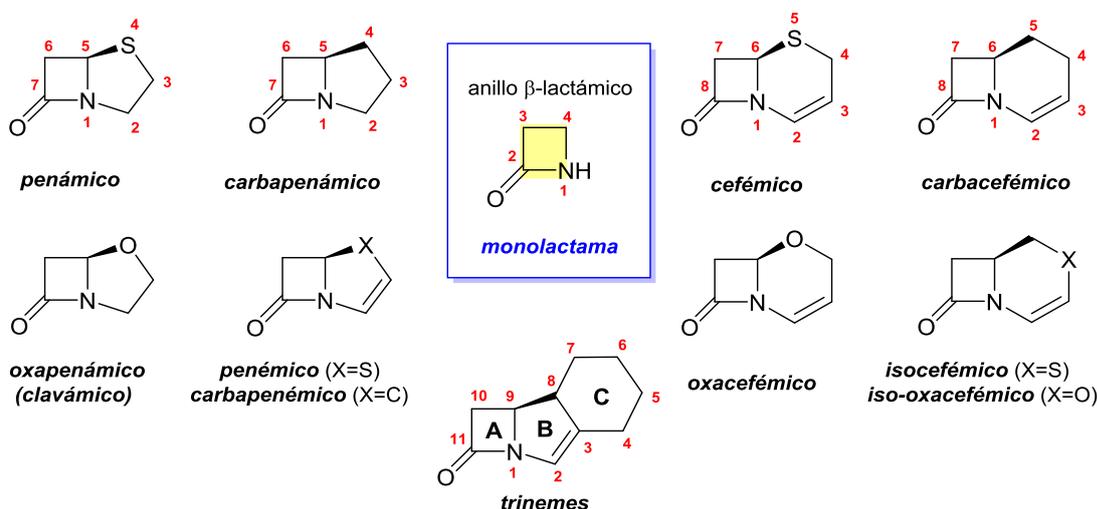


Figura 1.1

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, por analogía con la penicilina: **penámicos** si contienen azufre; **oxapenámicos** o **clavámicos** si hay oxígeno; **carbapenámicos** si el segundo anillo es carbocíclico; y **penémicos** (con S) o **carbapenémicos** (carbonados) cuando el segundo anillo es insaturado.

17 Para revisiones recientes ver: (a) Alcaide, B. y col. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437. (b) Ojima, I. y col. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10640.

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

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

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

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

♦ 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.

- Si el segundo anillo es de seis miembros se denominan, por analogía con la cefalosporina: **cefémicos** e **isocéfémicos** si contienen azufre; **oxacéfémicos** e **iso-oxacéfémicos** con oxígeno; y **carbacefémicos** si no hay heteroátomo en el segundo anillo.

Los compuestos β -lactámicos tricíclicos, se conocen como trinemes. 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 cinco²² o siete²³ eslabones, normalmente es de seis miembros,²⁴ pudiendo contener heteroátomos y estar sustituida la posición C4.

1.2.- ACTIVIDAD ANTIBIÓTICA DE LOS COMPUESTOS β -LACTÁMICOS ²⁵

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 1929,²⁶ la actividad antibiótica de este compuesto no fue puesta de manifiesto hasta 1940.²⁷ Durante esta década se aisló y se purificó la **cefalosporina C**, y más tarde se encontraron, o se prepararon por semisíntesis,²⁸ 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,²⁹ la nocardicina³⁰ y la tienamicina.³¹

El **ácido clavulánico**³² 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**³³ es un compuesto β -lactámico monocíclico con una potente actividad antibiótica frente a organismos Gram (-) y es estable a las β -lactamasas bacterianas.

La **tienamicina**³⁴ 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

-
- 22 (a) DiFabio, R. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1235. (b) Biondi, S. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 51, 525. (c) Kawamoto, I. y col. *Chem. Abstr.* **1998**, 130, 252193z. (d) Copar, A. y col. *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 124904v.
- 23 Sendai, M. y col. *Eur. Patent Applic.* EP 0 422 596 A2, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, 115, 279692p.
- 24 (a) Andreotti, D. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2589. (b) Biondi, S. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2061. (c) Mori, M. y col. Patent JP 10 310 582 A2, 1998; *Chem. Abstr.* **1998**, 130, 52269s.
- 25 Para una revisión reciente ver: Marín, M. y col. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2003**, 21, 42.
- 26 Fleming, A. *Brit. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 226.
- 27 Chain, E. y col. *The Lancet* **1940**, 236, 226.
- 28 Abraham, E. P. y col. *The Lancet* **1941**, 238, 177.
- 29 Howarth, T. T. y col. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 266b.
- 30 Hashimoto, M. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3023.
- 31 (a) Kropp, H. en *16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: Chicago, Illinois, **1976**, Abstr. pág. 228. (b) Albers-Schönberg, G. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6491.
- 32 Townsend, C. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, 6, 583.
- 33 (a) Nishida, M. y col. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 917. (b) Sykes, R. B. y col. *Nature* **1981**, 291, 489.
- 34 Kahan, J. S. y col. *J. Antibiot.* **1979**, 32, 1.

frente a *Pseudomonas* y estable a las β -lactamasas bacterianas. Sin embargo, este compuesto no puede ser utilizado en clínica porque la deshidropeptidasa renal I humana (DHP-I) la hidroliza produciendo sustancias nefrotóxicas.³⁵ 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.

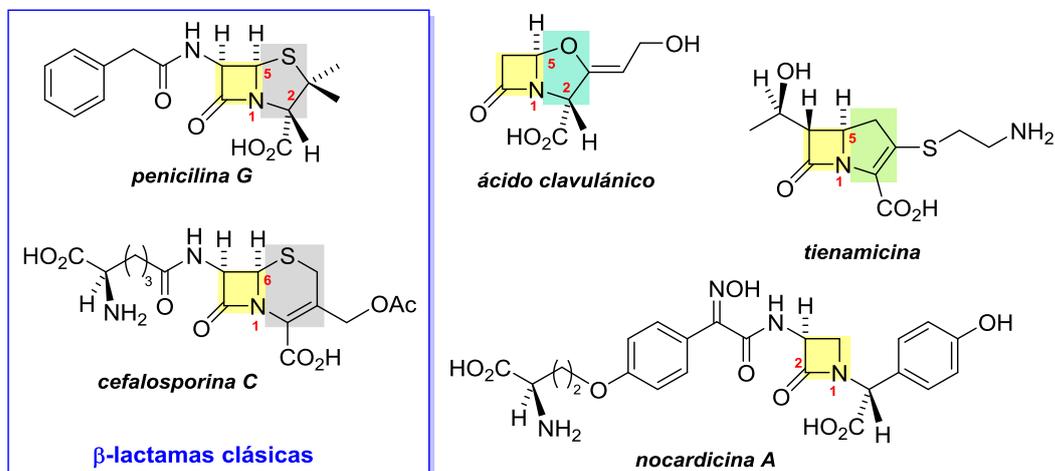


Figura 1.2

Las estructuras químicas de estos tres nuevos compuestos sólo mantienen en común con los antibióticos β -lactámicos clásicos el anillo de 2-azetidiona, 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-azetidiona, o anillo β -lactámico el cual dio el nombre a esta familia de medicamentos.

1.2.2.- MECANISMO DE ACCIÓN ANTIBIÓTICA

Se ha comprobado³⁶ 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.

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

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

36 (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.

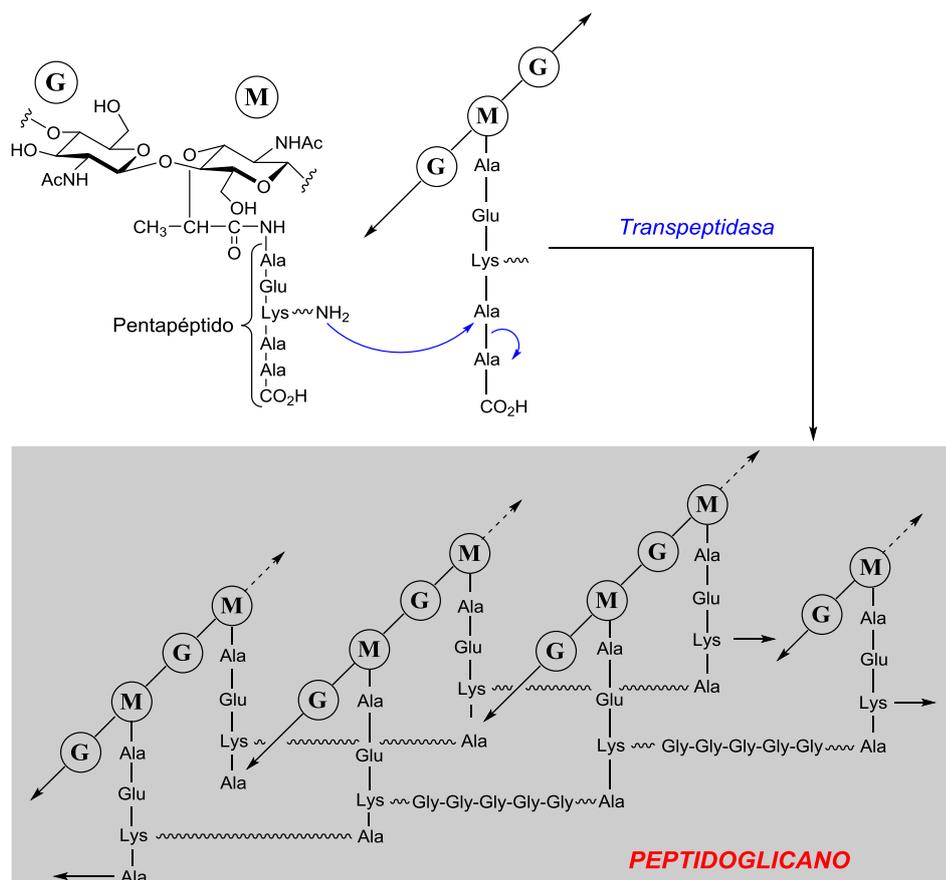


Figura 1.3

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).

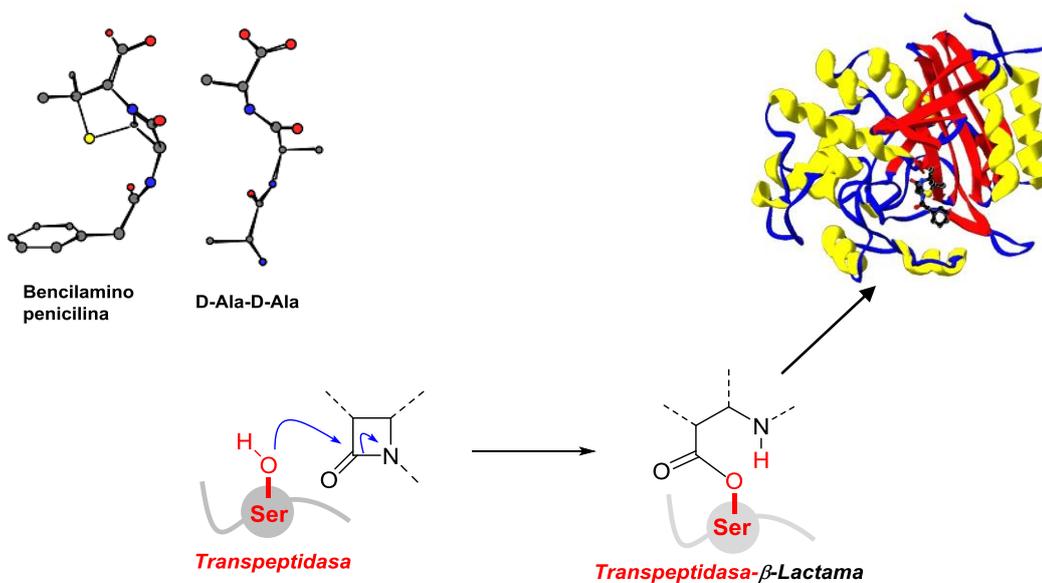


Figura 1.4

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 1.4 se incluye la estructura cristalina del complejo transpeptidasa-bencilpenicilina). La formación de este complejo inactiva irreversiblemente a la enzima y hace que la bacteria no pueda crecer normalmente, lo cual constituye el efecto bacteriostático 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 BACTERIANAS³⁷

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 fármaco³⁸ o por la aparición de mecanismos inmunológicos³⁹ que provocan respuestas alérgicas. Pero se ha comprobado que también 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:⁴⁰

- 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.**⁴¹ 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.

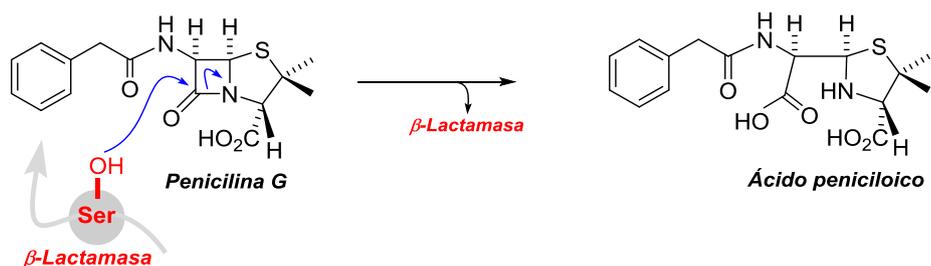


Figura 1.5

- 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+} .

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

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

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

40 (a) Walsh, C. *Nature* **2000**, 406, 775. (b) Wilke, M. S. y col. *Curr. Opin. Microbiol.* **2005**, 8, 525.

41 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.

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.⁴²

1.2.4.- LUCHA CONTRA LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS⁴³

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: 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, \blacklozenge son poco activos frente a bacterias portadoras de β -lactamasas de las clases B ó C⁴⁷ y frente a las β -lactamasas resistentes a los inhibidores denominadas IRT (*inhibitor-resistant TEM mutant*).
- 4.- **Diseño de nuevos inhibidores de β -lactamasas.**⁴⁸ Se ha comprobado que las β -lactamasas que dificultan la formación del complejo transpeptidasa-antibiótico β -lactámico por impedimento estérico para adoptar una conformación adecuada desde el punto de vista catalítico pueden ser inhibidores de las β -lactamasas.⁴⁹ En este sentido, se prepararon compuestos benzocarbapenémicos y, posteriormente, la penicilina de la figura 1.6,⁵⁰ con el grupo 2-amino-4-tiazolmetoxiimino (ATMO), fragmento estructural muy común entre las cefalosporinas de tercera generación.

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

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. y col. *J. Antimicrob. Chemother.* 1999, 43, 23.

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

\blacklozenge Según la clasificación de Ambler basada en la estructura molecular: Las de las clases A, C y D son serina- β -lactamasas e hidrolizan penicilinas y cefalosporinas (A), cefalosporinas y cefamicinas (C), y penicilinas y cloxacilina (D); y las de la clase B son metalo- β -lactamasas dependientes de cinc e hidrolizan carbapenémicos.

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

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

49 Blaszcak, L. C. y col. *Chem. Biol.* 2002, 9, 971.

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

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.

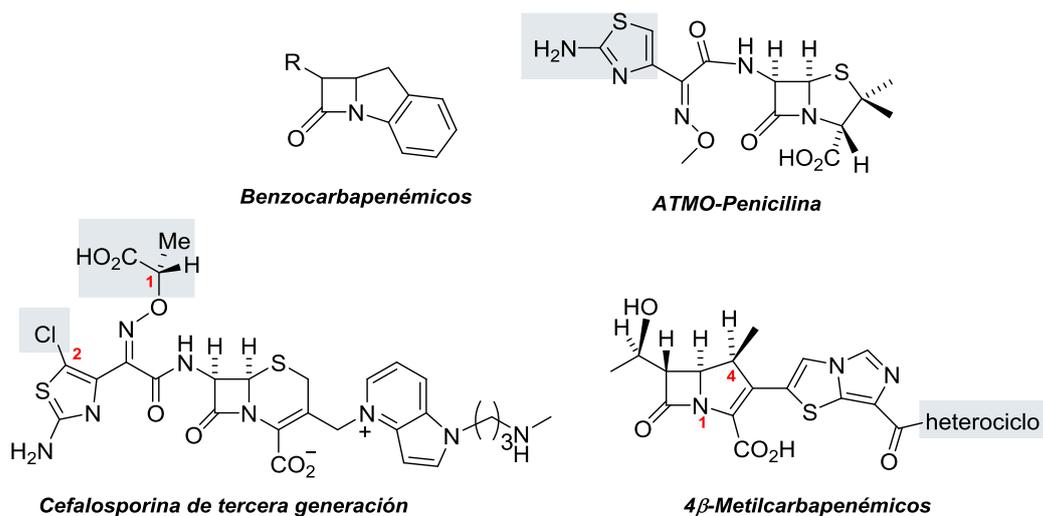


Figura 1.6

1.3.- ACTIVIDAD ANTIELASTASA DE LAS β -LACTAMAS⁵⁴

1.3.1.- PROTEOLISIS: GENERALIDADES

La proteólisis o hidrólisis de enlaces peptídicos, catalizada por enzimas denominadas proteasas,⁵⁵ es un fenómeno vital para la biología celular. Ya en 1942, Schoenheimer reconoció el papel central de los enzimas proteolíticos en el mantenimiento de los niveles proteicos intracelulares. Sin embargo, se ha puesto de manifiesto posteriormente que la proteólisis juega un papel clave, no solamente en el recambio de proteínas endógenas, sino también en el control de diversas funciones fisiológicas como: digestión de proteínas, maduración de hormonas, respuesta inmune, inflamación, coagulación sanguínea, fertilización, esporulación, germinación y otros procesos morfogénicos.⁵⁶

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 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.

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

56 Holzer, H. y col. *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 63.

Según las recomendaciones de la Comisión de Nomenclatura y Clasificación de los Enzimas,⁵⁷ las proteasas se clasifican en dos grandes grupos: exopeptidasas y endopeptidasas, de acuerdo con la posición del enlace a escindir. Las exopeptidasas hidrolizan exclusivamente enlaces peptídicos situados en los extremos de la cadena polipeptídica, ya que necesitan la presencia de funciones amino o carboxilo libres, mientras que las endopeptidasas catalizan la escisión de enlaces peptídicos situados preferentemente en el interior de una cadena polipeptídica.

Estos dos grupos están subdivididos en otros, tal y como se recoge en la tabla 1.1.

Tabla 1.1.- Clasificación de proteasas.

Exopeptidasas	Endopeptidasas
Aminopeptidasas liberan aminoácidos del extremo amino terminal	Serín-proteasas tienen el aminoácido serina en su centro activo
Carboxipeptidasas liberan aminoácidos del extremo carboxilo terminal	Cisteín-proteasas tienen el aminoácido cisteína en su centro catalítico.
Dipeptidasas hidrolizan dipéptidos, pero requieren de un grupo amino libre próximo al enlace peptídico a escindir	Aspártico-proteasas tienen el aminoácido ácido aspártico en su centro activo.
	Metaloproteínas actividad debida a la presencia de cationes divalentes, se inactivan por diálisis o por agentes quelatantes

1.3.2.- ELASTINA, ELASTASAS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

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,⁵⁸ enzimas que pertenecen a la familia de las serín-proteasas. Entre las elastasas más destructivas de la elastina humana destacan la elastasa leucocitaria polimorfonuclear (HLE) y la elastasa pancreática (HPE).

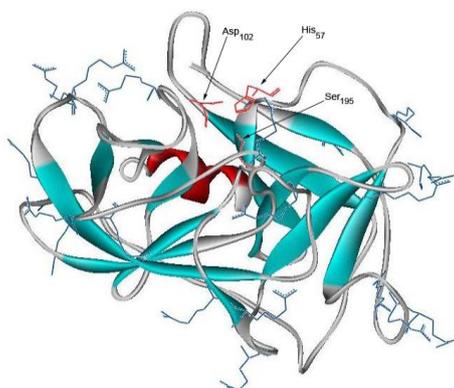


Figura 1.7

La HLE ó EC 3.4.21.37 (Figura 1.7) se almacena en gránulos densos dentro de los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos)⁵⁹ y es esencial para la fagocitosis y para la defensa del organismo contra las infecciones microbianas. Pero 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

57 International Union of Biochemistry, 1984. "Hydrolases: Acting on peptide bonds", p.330. Enzyme nomenclature. Academic Press; London.
 58 Bieth, J. G. J. Soc. Biol. 2001, 195, 173.
 59 Powers, J.C. y col. Am. Rev. Respir. Dis. 1986, 134, 1097.

enzima está regulada por los inhibidores endógenos⁶⁰ (α_1 -inhibidor de proteasas y α_2 -macroglobulina), y el inhibidor secretor de leucoproteasa⁶¹, 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,⁶² tales como el enfisema pulmonar,⁶³ la artritis reumatoide,⁶⁴ la psoriasis,⁶⁵ el síndrome de distress respiratorio⁷⁷ o la fibrosis quística.⁶⁶

Entre todos los inhibidores de proteasas, el más abundante es el α_1 -inhibidor de proteasas o α_1 -antitripsina,⁶⁷ 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 endoplasmático 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 -antitripsina⁶⁸ pueden facilitar la apoptosis neuronal (E. Alzheimer),⁶⁹ 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.

Por lo que respecta a 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.⁷⁰

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

1.3.3.- DISEÑO DE INHIBIDORES DE LA ELASTASA LEUCOCITARIA HUMANA ⁷¹

Desde que los inhibidores sintéticos de elastasas (particularmente de HLE) han mostrado tener un potencial terapéutico considerable, se ha realizado un gran esfuerzo en diseñar nuevos inhibidores para estas enzimas. 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 β -hidroxilo actúa como nucleófilo durante el proceso hidrolítico. Otros

60 Lee, W. L. y col. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, 164, 896.

61 Rice, W. G. y col. *Science (Wash DC)* **1990**, 249, 178.

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

63 (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.

64 Menninger, H. y col. en *Biological Functions of Proteinases*, Holzer, H. y Tschesche, H. (eds.), Springer, Berlín Heidelberg New York **1979**, pág. 196.

65 Briggaman, R. A. y col. *J. Exp. Med.* **1984**, 160, 1027.

66 Dell'Aica, I. y col. *J. Phar. Exp. Ther.* **2006**, 316, 539.

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

68 Sun, Z. y col. *The Lancet* **2004**, 5, 182.

69 Palazzo, R. E. y col. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 37681.

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

71 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.

dos residuos de aminoácidos, aparte de la serina, están directamente involucrados en el mecanismo catalítico. Éstos son histidina-57, un catalizador ácido/base general, y ácido aspártico-102, el cual se cree que influye en la orientación de la histidina.⁷² Además de esta triada catalítica, el enzima posee un centro para la unión de un oxoanión.⁷³ Dicho centro lo constituyen los grupos NH peptídicos de la serina-195 y de la glicina-193 y cómo podemos observar en la figura 1.8 este centro activo tiene forma cóncava y su naturaleza determina la especificidad de sustrato de la enzima.

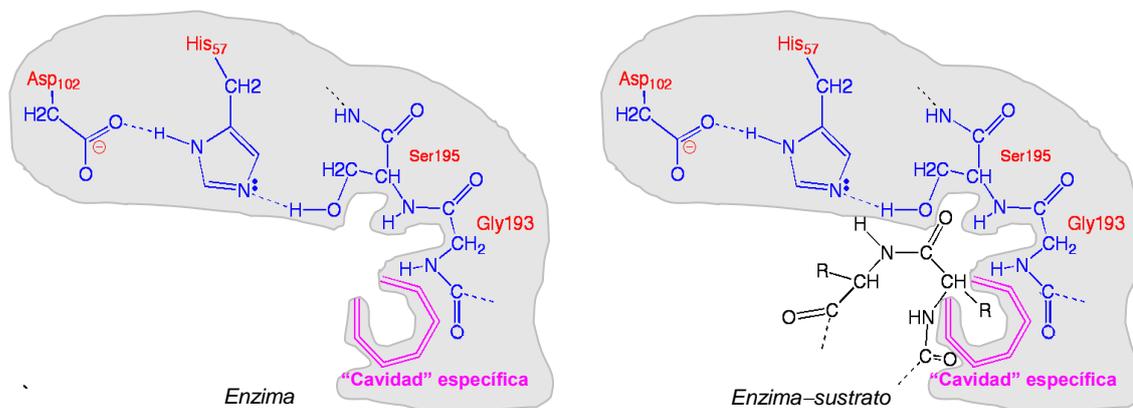


Figura 1.8

El mecanismo que se describe a continuación se puede aplicar, con pequeñas variaciones, a todos los tipos de serín proteasas.⁷⁴

En primer lugar, el sustrato se coordina al centro activo de la enzima para dar un complejo enzima-sustrato (Figura 1.8) 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 de la glicina-193 (Figura 1.9). 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 1.10).

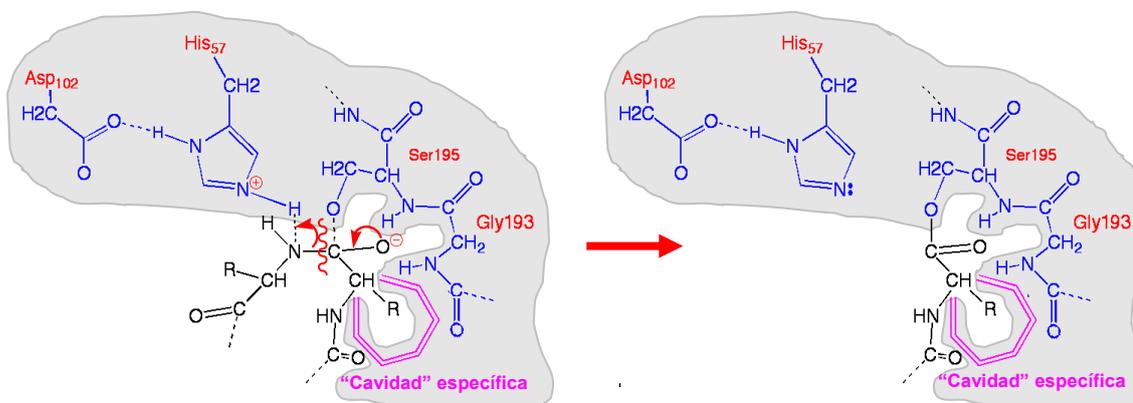


Figura 1.9

Figura 1.10

72 Navia, M. A. y col. *Natl. Acad. Sci.* **1989**, 86, 7.

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

74 (a) Topf, M. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14780. (b) Zhou, Y. y col. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1577.

El complejo acil-enzima es atacado 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 1.11).

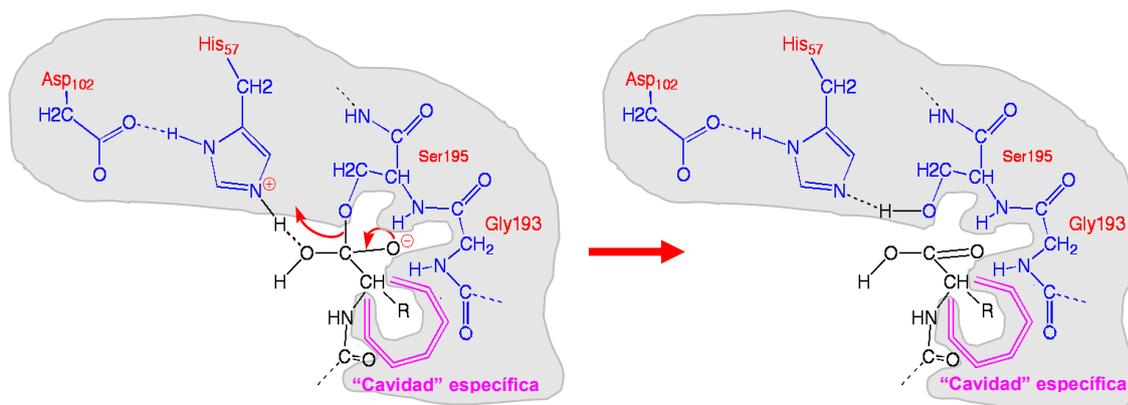


Figura 1.11

Generalmente, los inhibidores sintéticos de elastasas, como la HLE, se diseñan para que interfieran con la formación del aducto tetraédrico mostrado en la Figura 1.9; y pueden unirse al enzima de un modo reversible (covalente o no covalente) o irreversible (inhibidores suicidas).⁷⁵

Dichos inhibidores pueden agruparse en dos tipos estructurales:⁷⁶

- Peptídicos: ácidos borónicos, trifluorometilcetona (TFMK), aldehídos y α -cetoésteres (reversibles); clorometilcetona, sales sulfónicas e isocianatos latentes (irreversibles).
- Heterocíclicos: 3,4-dicloroisocumarina, 2-piranonas y benzoxazinonas (reversibles); isocumarinas, inenol lactonas y compuestos β -lactámicos (irreversibles).

1.3.4.- INHIBIDORES DE BAJO PESO MOLECULAR: COMPUESTOS β -LACTÁMICOS

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 peptidoglucano 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 actividad antielastasa se observó en muchos compuestos β -lactámicos; un estudio sistemático de diferentes sustituyentes les permitió conocer las funciones que favorecen la inhibición.¹

⁷⁵ (a) Walker, B. y col. *Cell. Mol. Life Sci.* **2001**, *58*, 596. (b) Wilmouth, R. C. y col. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 24024. (c) Powers, J. C. *Am. Rev. Respir. Dis.* **1983**, *127*, S54.

⁷⁶ Trainor, D. A. *TIPS* **1987**, *8*, 303.

Firestone y col.,^{1b} basándose en el mecanismo de inhibición de la HLE por sulfonas de cefalosporinas,⁷⁷ propusieron que quizás β -lactamas monocíclicas, convenientemente funcionalizadas, podrían actuar como inhibidores de esta enzima. Con esta idea, prepararon las monolactamas **A** y **B** de la figura 1.12 y muchas de ellas presentaron importantes inhibiciones a la HLE.

Los mecanismos de inhibición enzimática propuestos por los autores para los dos tipos de compuestos se esquematizan en la misma figura 1.12.

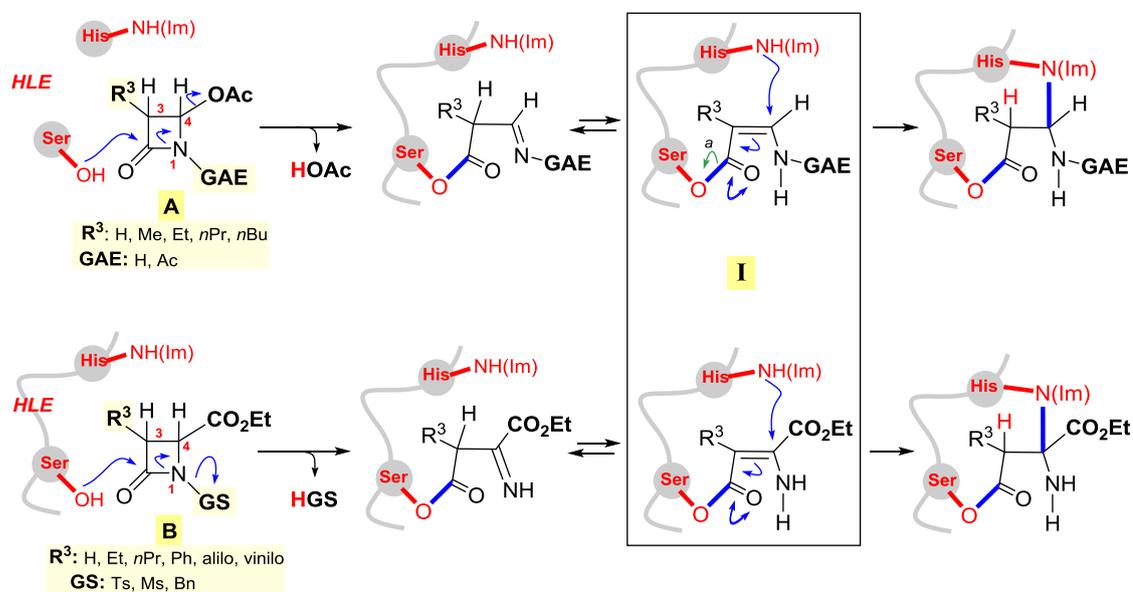


Figura 1.12

Estos estudios permitieron dar los primeros pasos sobre la relación estructura-actividad antielastasa de los compuestos β -lactámicos monocíclicos, que pueden concretarse como sigue:⁷⁸ 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 fuerte.⁷⁹ 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 (CO₂Et) sobre la enamina **I**.

Otros compuestos β -lactámicos con importantes propiedades antielastasa desarrollados por la Sociedad Merck (Figura 1.13), fueron el cefémico L-659,286⁸⁰ y las monolactamas L-680,833⁸¹ y L-694,458.⁸²

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

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

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

80 Alpegiani, M. y col. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 4003.

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

82 Luffer-Atlas, D. y col. *Drug. Metab. Disp.* **1997**, 25, 940.

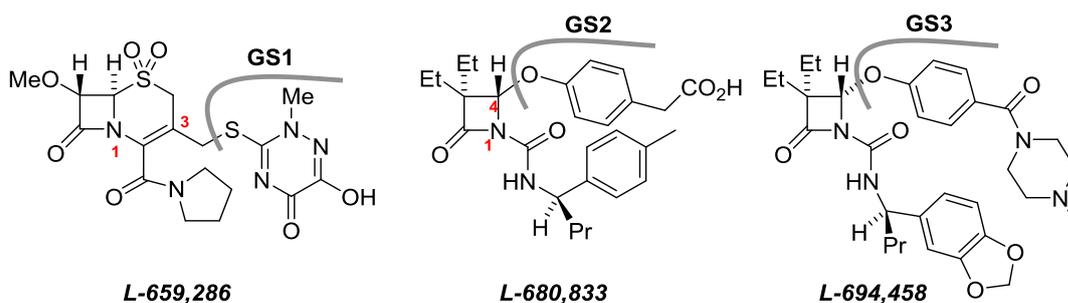


Figura 1.13

En estos compuestos hay un grupo nucleóforo (GS1, GS2 y GS3) que puede ser eliminado por el ataque nucleófilo de la serina al carbono carbonílico de la β -lactama, generándose una imina (conjugada con un metileno terminal en C3 en el compuesto L-659,286). Seguidamente, la histidina se debe adicionar a la imina generada y que en el caso de la cefemicina será mediante una reacción tipo Michael.

Desde el descubrimiento de la actividad antielastasa de los compuestos β -lactámicos, un amplio número de β -lactamas mono- y bicíclicas fueron sintetizadas y evaluadas como potenciales inhibidores de la HLE.^{1b-f,77,83,84,85} Muchos de los compuestos monocíclicos sintetizados presentaron fuertes inhibiciones de la HLE, pero en los ensayos clínicos resultaron ser tóxicos.⁸⁶ Sin embargo, las 4-alkiliden-2-azetidonas⁸⁷ que se indican en la figura 1.14, con el grupo 3 α -hidroxietilo en sus estructuras, resultaron ser potentes inhibidores de la HLE no tóxicos y diferentes ésteres *Z/E* de la clase **A** presentaron además, una importante actividad frente a dos metalo- β -lactamasas implicadas en procesos tumorales.

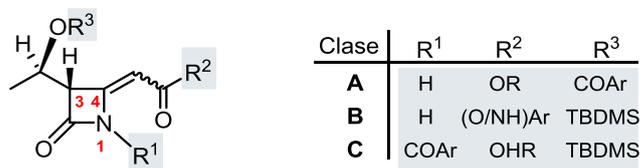


Figura 1.14

- 83 (a) Chabin, R. y col. *Biochemistry* **1993**, 32, 8970. (b) Faraci, W. S. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2271. (c) Anaya, J. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2547. (d) Anaya, J. y col. *Synlett* **1997**, 281.
- 84 (a) Finke, P. E. y col. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2522. (b) Alpegiani, M. y col. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 875. (c) Alpegiani, M. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2259. (d) Maiti, S. N. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 823.
- 85 Finke, P. E. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2277.
- 86 (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.
- 87 (a) Garbisa, S. y col. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 6120. (b) Cainelli, G. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2804.

1.4.- SÍNTESIS DE COMPUESTOS β -LACTÁMICOS

Las estrategias sintéticas para la preparación de compuestos β -lactámicos son muchas y muy diversas, pero todas mantienen en común (Figura 1.15) 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.

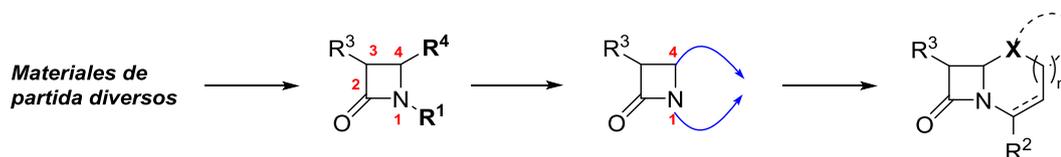


Figura 1.15

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-azetidionas y en las reacciones de ciclación radicalaria para la formación de β -lactamas policíclicas, que son las estrategias sintéticas desarrolladas en este trabajo.

1.4.1.- PREPARACIÓN DEL ANILLO β -LACTÁMICO ⁸⁸

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], estrategias (a) y (b); carbonilaciones, (c); reacciones iónicas, (d)-(f); reacciones radicalarias (f); y reacciones con organometálicos, (f).

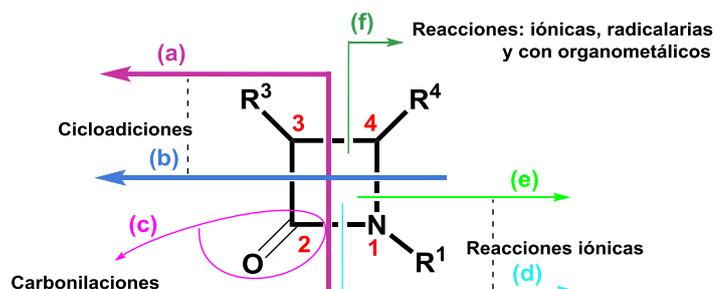


Figura 1.16

El método más utilizado para la síntesis de 2-azetidionas 1,3,4-trisustituidas, basado en la formación simultánea de los enlaces N1-C2 y C3-C4, estrategia (a), es la reacción de cicloadición [2+2] cetenammina⁸⁹ (Figura 1.17), también llamada **reacción de Staudinger** en honor al primer químico que las

⁸⁸ Para revisiones sobre síntesis de 2-azetidionas véanse: (a) Thomas, R. C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G. y col., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, pp. 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**, pp. 257-293. (c) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631. (d) Brandi, A. y col. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988. (e) Aranda, M. T. y col. *Adv. Org. Synth.* **2013**, *6*, 296.

⁸⁹ 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. y col. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465.

sintetizó.⁹⁰ Consiste en hacer reaccionar un cloruro de ácido con una imina, en presencia de una amina terciaria.



Figura 1.17

Normalmente la reacción se lleva a cabo térmicamente y en disolución, empleando cloruros de ácido en presencia de trietilamina para generar *in situ* las cetenas. También se han descrito reacciones fotoquímicas de cloruros de ácido con complejos de cromo⁹¹ y la utilización de α -diazocetonas⁹² 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 desarrollado de diversos agentes activantes de ácidos carboxílicos⁹³ para generar cetenas, y también el reactivo de Vilsmeier⁹⁴ $[(\text{Me})_2\text{N}^+=\text{CH}(\text{Cl})\text{Cl}^-]$ 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.⁹⁵ En general, cuando el cloruro del ácido se adiciona lentamente sobre una disolución que contiene la imina junto con una amina terciaria, los cicloadductos *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 cicloadductos *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.⁹⁶

Con objeto de interpretar los resultados experimentales se han propuesto varios mecanismos para la reacción de Staudinger (Figura 1.18). Después del estudio crucial de Lynch y col.⁹⁷ 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, ruta **a**), 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**↔**5'**. Este mecanismo es el que dará lugar preferentemente a la formación de *cis*-2-azetidiononas. Los equipos de Cossío y Sordo^{98,99} han postulado que este resultado estereoquímico puede ser entendido en base a los efectos torquoelectrónicos¹⁰⁰ que están presentes en la estructura del estado de transición

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

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

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

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

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

95 (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. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 995. (d) Wang, Y. y col. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6983.

96 Barbaro, G. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8480.

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

98 (a) Cossío, F. P. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2085. (b) Cossío, F. P. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3070.

99 Sordo, T. L. y col. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7036.

100 Cossío, F. P. y col. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1106.

(TS) asociado con la electrociclación conrotatoria. La estereoselección está determinada por la geometría *E* de la imina¹⁰¹ y por su limitada torsión en el estado de transición conrotatorio.

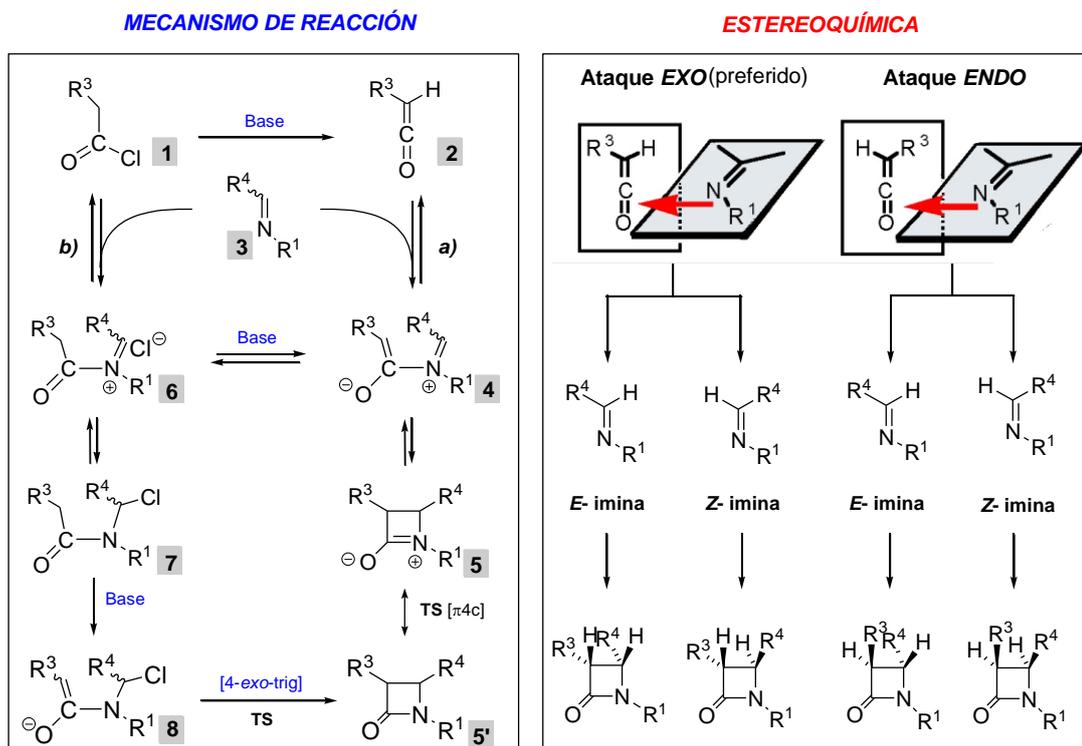


Figura 1.18

En ausencia de base, la imina **3** puede reaccionar directamente con el cloruro del ácido **1** para dar el aducto **6**, ruta **b**), que por adición de cloruro, conduce a la amida **7**, intermedio que ha sido aislado en algunos casos.¹⁰² 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 favorecido¹⁰³ 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*.

Estudios recientes indican que la estereoselectividad relativa (*cis/trans*) en la ruta **a**) se produce como resultado de la competición entre el cierre directo del anillo y la isomerización de la función imina en el intermedio zwitteriónico **4**.¹⁰⁴ Así, cuando el cierre directo del anillo del intermedio zwitteriónico es suficientemente rápido, el producto final es *cis*, mientras que si el cierre del anillo no es tan rápido, se produce la isomerización de la función imina en el intermedio zwitteriónico para formar un intermedio estéricamente más favorecido, que conduce finalmente a la β -lactama *trans* (Figura 1.19). En general, una combinación de sustituyentes dadores de electrones en la cetena y atractores de electrones en la imina favorecen un cierre rápido del anillo, formando preferentemente *cis*- β -lactamas. Por el contrario,

101 (a) Patai, S. en *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, John Wiley and Sons, New York, 1970.

(b) Guerra, A. y col. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 7959.

102 (a) Bose, A. K. y col. *Tetrahedron Lett.* 1971, 12, 3167. (b) Bose, A. K. y col. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 213. (c) Bose, A. K. y col. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 6989.

103 Baldwin, J. E. *Further Perspectives in Organic Chemistry*, CIBA Foundation Symposium 53, Elsevier-NorthHolland, Amsterdam 1978.

104 Xu, J. y col. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 6060.

sustituyentes atractores de electrones en la cetena y dadores en la imina ralentizan el cierre del anillo, conduciendo preferentemente a *trans*-β-lactamas.

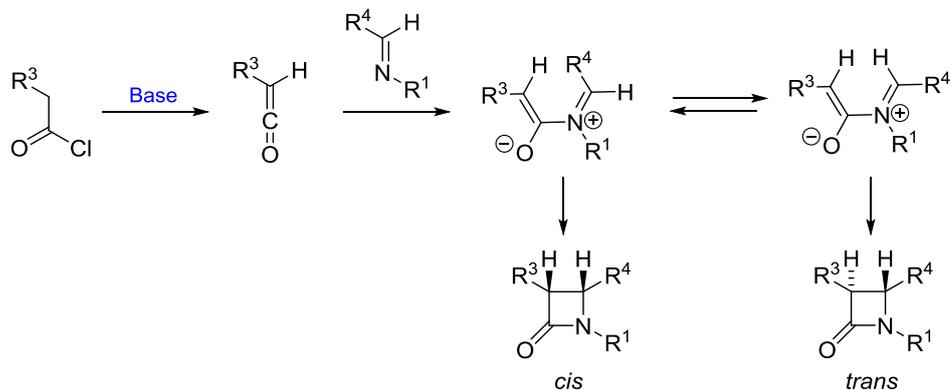


Figura 1.19

Por tanto, 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,^{104,105} el tamaño de los sustituyentes sobre la cetena y la imina,¹⁰⁶ la secuencia de adición de los reactivos,¹⁰⁷ el disolvente utilizado^{98b,108} y la temperatura.¹⁰⁹

Por lo que respecta al efecto del disolvente, como las estructuras de los estados de transición que conducen a los isómeros *cis* son más polares que las correspondientes para dar los *trans*, se pensaba que los disolventes polares deberían incrementar las diferencias de energía a favor de la formación de los cicloaductos *cis*^{95b}. Sin embargo, estudios recientes¹⁰⁴ han demostrado que esta diferencia de energía entre estos dos tipos de estructuras de transición no es el principal factor que determina el efecto del disolvente en la estereoselectividad. Así, contrariamente a lo que se pensaba, las cantidades de *cis*-β-lactamas se incrementan en disolventes no polares, ya que no pueden estabilizar el intermedio zwitteriónico, facilitando el cierre directo del anillo para dar productos *cis* (Figura 1.19), mientras que los disolventes polares pueden estabilizar los intermedios zwitteriónicos e incrementar su vida media, promoviendo la isomerización de la función imina hasta el intermedio más estable energéticamente, (*Z*)-imina, antes del cierre conrotatorio del anillo, para generar productos *trans*. (Figura 1.19).

En el caso de la influencia de la temperatura, se ha comprobado que la selectividad *cis* disminuye con el incremento de la temperatura (a excepción de aquellas reacciones de Staudinger que impliquen interacciones intramoleculares $p-\pi$ y $\pi-\pi$). En este caso, la estereoselectividad provocada por la variación de la temperatura se debe a los diferentes incrementos de la velocidad de cierre directo del anillo (*cis*-β-lactama) y de la isomerización del intermedio zwitteriónico (*trans* β-lactama), y no a la competencia entre los ataques *exo* y *endo* de la imina a la cetena.

105 Cossío, F. P. y col. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8458.

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

107 (a) Bose, A. K. y col. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4769. (b) Cossío, F. P. y col. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5869.

108 (a) Georg, G. I. y col. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 381. (b) Assfeld, X. y col. *J. Comput. Chem.* **1994**, *15*, 479.

109 Li, B. y col. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 990.

1.4.1.1.- Síntesis asimétrica de β -lactamas por reacción de Staudinger¹¹⁰

La síntesis de β -lactamas enantioméricamente puras requiere la presencia de al menos un sustituyente quiral. 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, por último, catálisis quiral.

Cetenas quirales. El primer auxiliar quiral eficiente se debe a Evans y Sjögren, quienes desarrollaron el cloruro de (S)-(4-fenil-2-oxo-oxazolidin-3-il)acetilo, que puede reaccionar con iminas para obtener *cis*- β -lactamas con excelente control de la diastereoselectividad (Figura 1.20).¹¹¹

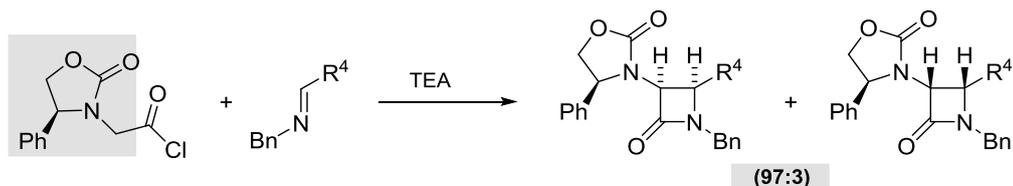


Figura 1.20

Varios grupos desarrollaron posteriormente esta metodología con diferentes iminas¹¹² e incluso con iminas de geometría *Z*.¹¹³ Con la oxazolidinona derivada de norefedrina¹¹⁴ se obtuvieron excesos diastereoisoméricos superiores al 95%, pero con la tartaramida de la figura 1.21, cuyo centro quiral está en β respecto del nitrógeno amídico, se obtuvieron excesos diastereoisoméricos más modestos.

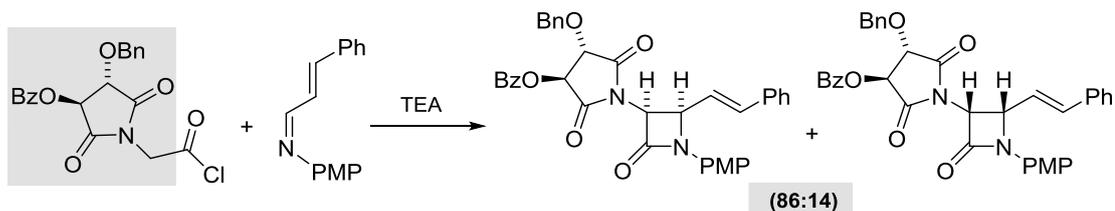


Figura 1.21

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 1.22,¹¹⁵ 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.

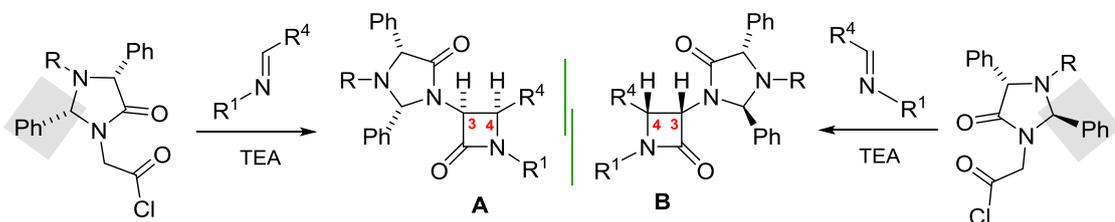


Figura 1.22

110 Konaklieva, M. I. y col. en *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*. Vol.4 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, pp. 293-319.

111 Evans, D. A. y col. *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3783.

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

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

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

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

Posteriormente, se han utilizado otros auxiliares quirales, la oxazolidinona que proviene del (1*R*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletanol proporciona excesos diastereoisoméricos excelentes y elimina fácilmente por hidrogenación utilizando el catalizador de Perlman.¹¹⁶ Los auxiliares quirales derivados de los ácidos L-(+)-tartárico, L-(+)-glutárico o (S)-serina, producen resultados estereoquímicos inferiores.¹¹⁷

Por otra parte, Hegedus ha desarrollado complejos cromocarbénoides ópticamente activos (Figura 1.23), para obtener β-lactamas con excelentes rendimientos tanto químicos como ópticos.¹¹⁸

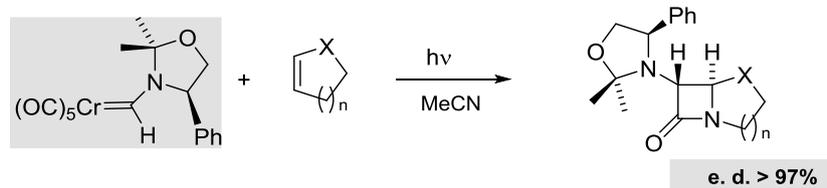


Figura 1.23

Iminas derivadas de aldehídos quirales. Con esta aproximación el centro quiral director está situado más próximo al centro reactivo, por lo que la inducción asimétrica que se consigue es generalmente muy buena. La primera síntesis asimétrica de β-lactamas con aldehídos quirales se debe a Hubschwerlen y Schmid,¹¹⁹ quienes consiguieron excesos enantioméricos superiores al 95% con iminas derivadas del acetónido del D-gliceraldehído. Otros autores utilizando tanto D- como L-gliceraldehído han obtenido, en la mayoría de los casos, total diastereoselectividad *cis* y con muy buenos rendimientos ópticos y químicos.¹²⁰ Y también se han obtenido 2-azetidionas con estereoselectividades prácticamente totales (Figura 1.24) desde iminas derivadas de (S)-lactaldehído¹²¹ y L-serinal.¹²²

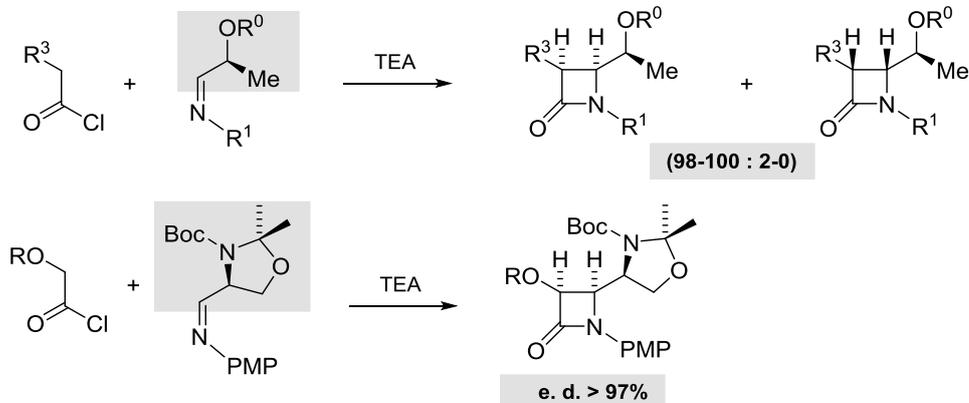


Figura 1.24

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.,¹²³ con iminas derivadas de hidrazonas quirales (Figura 1.25) han sido excelentes.

116 Ver por ejemplo: Palomo, C. y col. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1432 y referencias allí citadas.

117 Ver por ejemplo: Ikota, N. y col. *Heterocycles* **1984**, 22, 2227 y referencias allí citadas.

118 Ver por ejemplo: Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5010 y referencias allí citadas.

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

120 Para una síntesis a escala de multigramos de ambos enantiómeros del acetónido, véase: Ley, S. V. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3898.

121 Ver por ejemplo: Palomo, C. y col. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3105.

122 Ver por ejemplo: Palomo, C. y col. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3109.

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

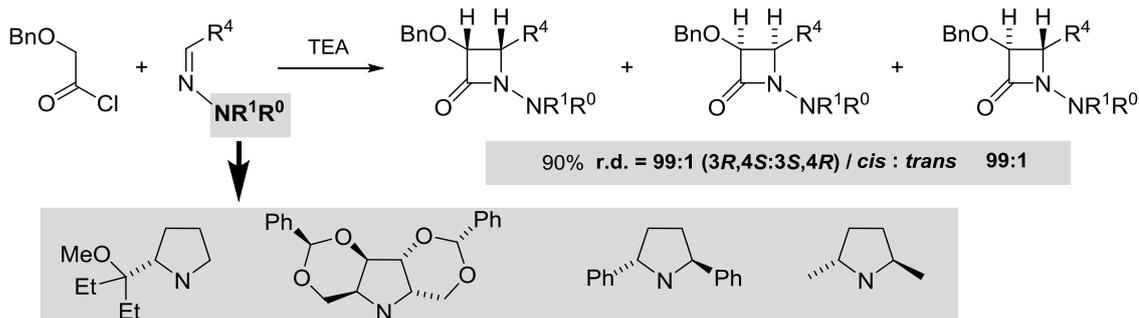


Figura 1.25

Desde aminoácidos, en los mejores casos, sólo se han obtenido mezclas diastereoisoméricas de *cis*-monolactamas¹²⁴ en proporción 9:1, o de *trans*-monolactamas¹²⁵ en relación 10:1.

En esta aproximación, también se han utilizado diferentes aminas derivadas de carbohidratos.¹²⁶ En general, han proporcionado bajos resultados estereoquímicos pero como son fáciles de eliminar, se han utilizado con frecuencia para acceder a las 2-azetidionas no sustituidas en N1, que han servido, entre otras aplicaciones, para preparar monolactamas inhibidoras 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 1.26) como inductor quiral en la reacción de Staudinger.^{83c,127} Siempre hemos obtenido *cis*-2-azetidionas 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 diastereoisomérica 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 ftalimido¹²⁷ y butilo.^{83c}

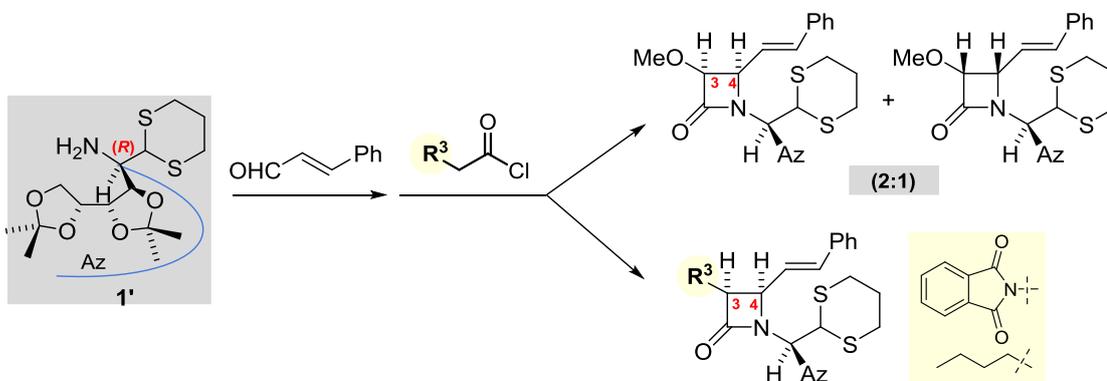


Figura 1.26

Bases quirales. Existen pocos estudios que intenten inducir quiralidad en la reacción de Staudinger por esta aproximación. Cooper¹¹⁴ supuso que el complejo formado por el cloruro de ácido y una base quiral podría atacar a la imina para dar una sal de acilmonio 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 1.27) donde la quiralidad se induce a través de dos componentes: el precursor ceténico y la imina.¹²⁸ La reacción

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

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

126 Para una revisión reciente ver: Furman, B. y col. *Top. Het. Chem.* **2007**, *7*, 101.

127 Anaya, J. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 3211.

128 Lassaletta, J. M. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2893.

transcurre casi con total enantioselectividad y con excelentes rendimientos para dar monolactamas no sustituidas en C4.

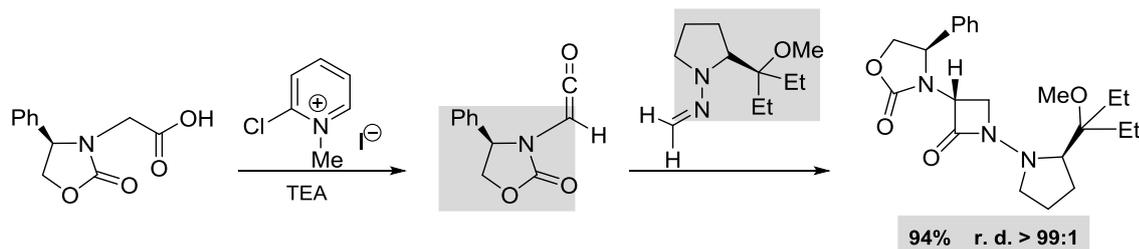


Figura 1.27

Catálisis quiral.¹²⁹ En esta aproximación se usan aminas quirales como catalizadores en la reacción de Staudinger, requiriéndose iminas fuertemente electrofílicas (con grupos *N*-tosilo o alcoxicarbonilo). El mecanismo parece implicar el ataque nucleofílico de la amina catalítica (NR_3) al carbono sp de la cetena (ciclo **A**, Figura 1.28) o al carbono sp^2 de la imina (ciclo **B**), conduciendo a la formación de un enolato o amiduro (zwitterión), respectivamente. El enolato ataca a la imina en una reacción tipo Mannich, la cual permite transferir la quiralidad de la amina al nuevo enlace C-C formado. Finalmente, la ciclación hasta el anillo β -lactámico permite regenerar el catalizador. Este mecanismo se conoce también como “reacción de Staudinger con inversión de la polaridad”, ya que involucra la adición nucleófila de un ceteno-enolato a una imina electrofílica, en lugar de la típica adición nucleófila de una imina sobre una cetena.

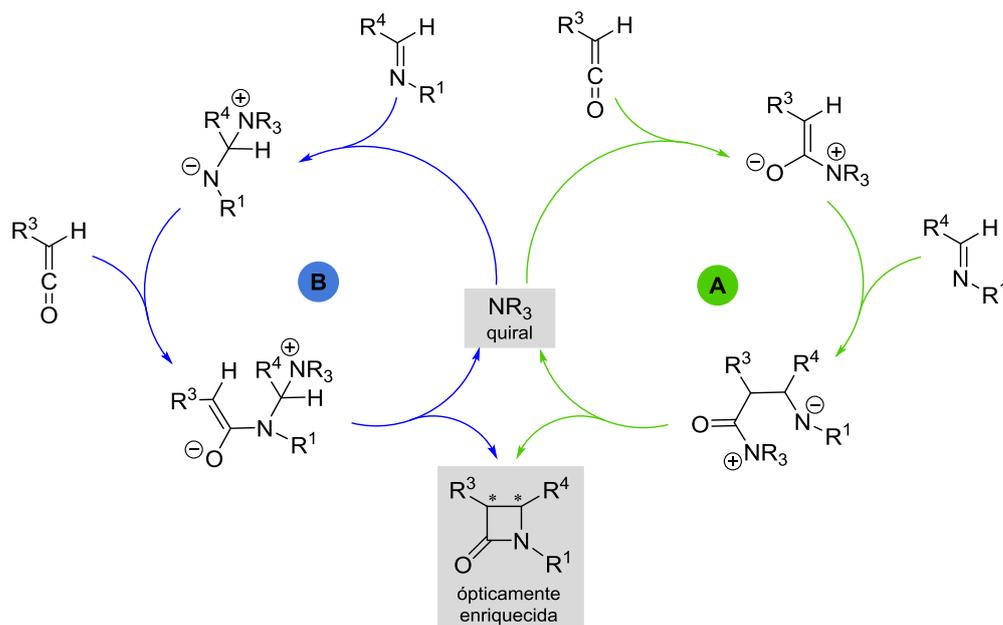


Figura 1.28

Lectka y col. fueron los primeros en describir una reacción de Staudinger enantioselectiva catalítica para la síntesis de *cis*-monolactamas con buenos rendimientos y muy buenos excesos enantioméricos.¹³⁰ La reacción (Figura 1.29) se llevó a cabo utilizando benzoilquinina (**I**) como catalizador en presencia de esponja protónica.

129 (a) Lectka, T. y col. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930. (b) Magriotis, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2647.

130 (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.

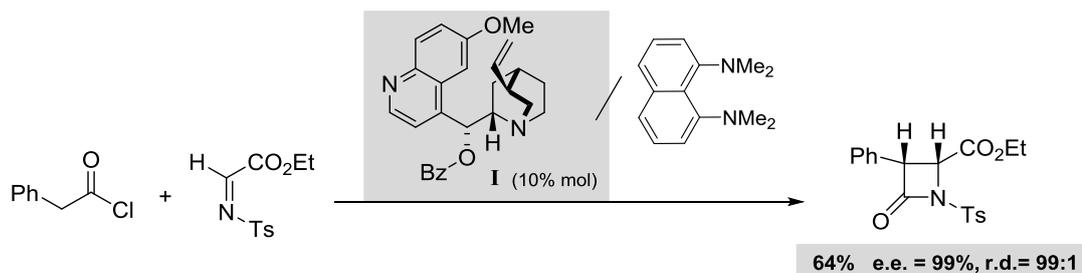


Figura 1.29

En un esfuerzo por aumentar los rendimientos, exploraron diferentes ácidos de Lewis aquilares como efectivos co-catalizadores para activar adicionalmente las iminas, encontrándose que la sal metálica $\text{In}(\text{OTf})_3$ incrementa eficazmente los rendimientos en relación 1.5 a 2 con respecto al sistema original.

El grupo de Fu expandió la estrategia original de Lectka aplicando un catalizador quiral plano (azaferroceno derivado de la 4-pirrolidinopiridina, Figura 1.30).¹³¹

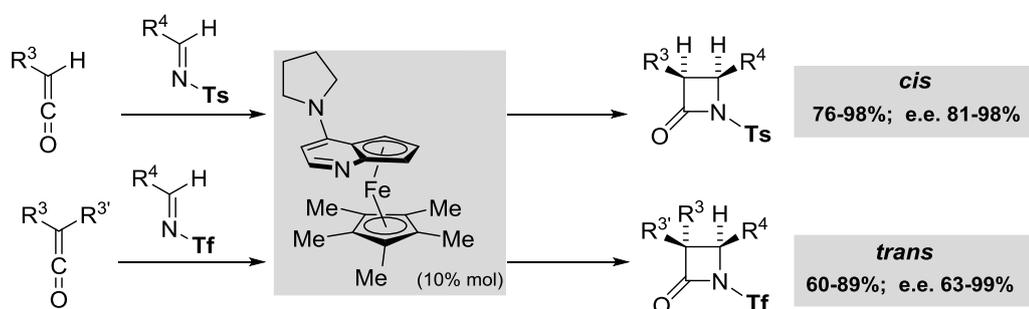


Figura 1.30

El mecanismo propuesto para la formación de *cis*-2-zetidinonas desde *N*-tosil iminas está de acuerdo con la catálisis quiral representada en la figura 1.28 para el ciclo **A**, mientras que para *N*-trifilil iminas, que conducen a β -lactamas *trans*, el mecanismo que se propone está más de acuerdo con el del ciclo **B**, que implica la activación de la imina, dada la mayor electrofilia de la imina inducida por el grupo trifililo.

Los grupos de Ye¹³² y Smith¹³³ también mostraron que carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) quirales podían catalizar la reacción de Staudinger de *N*-Boc y *N*-tosil aminas, favoreciendo la formación del diastereoisómero *cis* y más recientemente, el grupo de Kerrigan¹³⁴ ha publicado la preparación de *trans* β -lactamas (Figura 1.31) desde *N*-tosil aminas, más baratas que las *N*-trifilil aminas utilizadas por el grupo de Fu, utilizando como catalizador (*R*)-binafano.

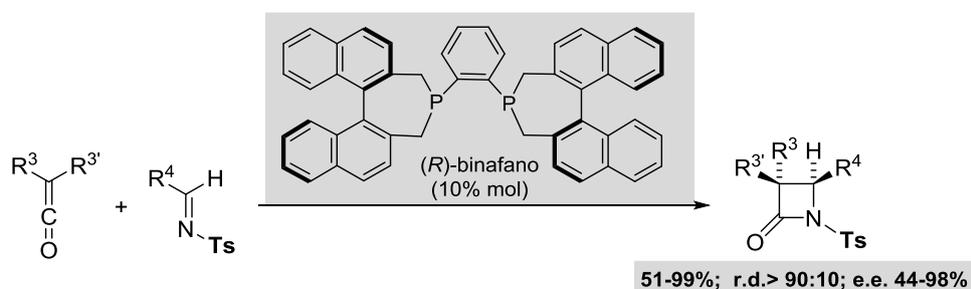


Figura 1.31

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

132 Ye, S. y col. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277.

133 Smith, A. D. y col. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108.

134 Kerrigan, N. y col. *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, 1784.

1.4.2.- PREPARACIÓN DE β -LACTAMAS BICÍCLICAS Y POLICÍCLICAS ¹³⁵

1.4.2.1.- 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 1.32, se resumen algunos de los métodos más significativos para la síntesis de estos sistemas bicíclicos.

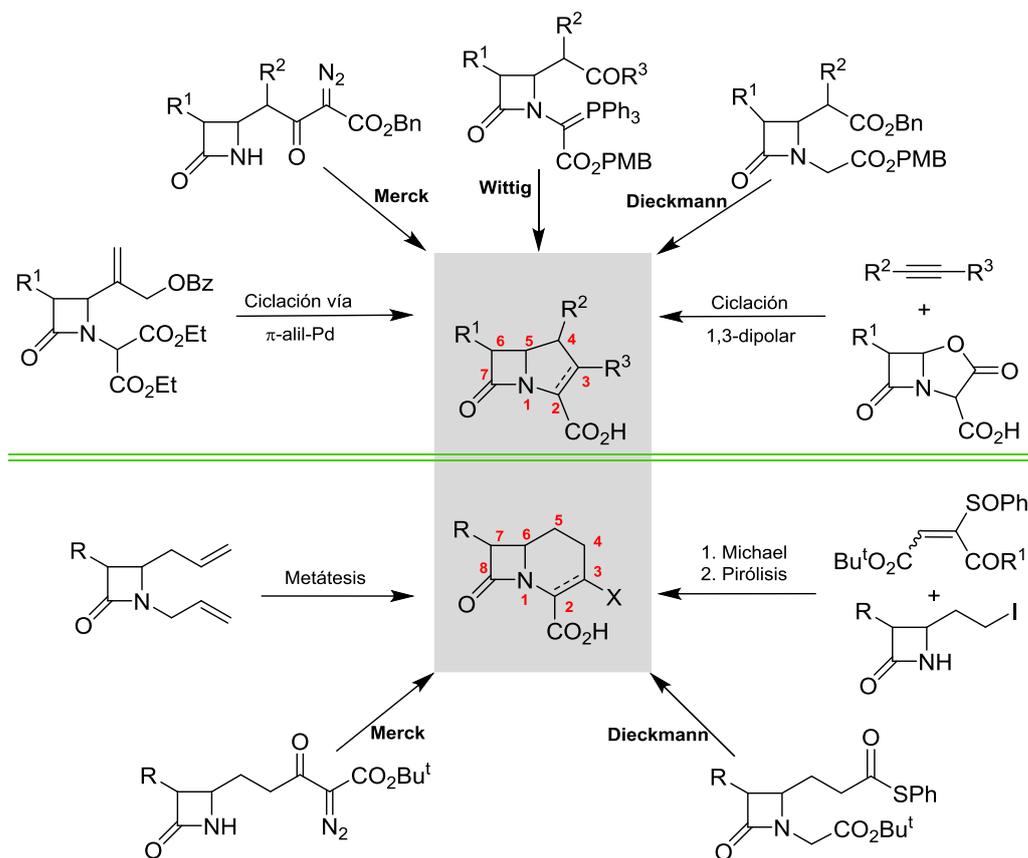


Figura 1.32

La mayoría de los métodos utilizados van dirigidos hacia la formación del **enlace C2–C3**, y están basados principalmente en las reacciones intramoleculares tipo Wittig,¹³⁶ aldólica,¹³⁷ condensación de Dieckmann,¹³⁸ contracción de sulfuro de Eschenmoser¹³⁹ y la ciclación alquino-ion aciliminio.¹⁴⁰ Otros métodos de ciclación implican la formación del **enlace N1–C2** en ambos sistemas. Ejemplos de esta

135 Para revisiones véanse: (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**, pp. 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**, pp. 621-703.

136 Carbapenémicos, ver por ejemplo: Huang, N. Z. y col. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 8067.

137 Carbapenémicos, ver por ejemplo: Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7125. Carbacefámicos, ver por ejemplo: Mochida, K. y col. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3642.

138 Carbapenémicos, ver por ejemplo: Seki, M.; y col. *Synlett* **1995**, 315. Carbacefámicos, ver por ejemplo: Zhang, T. Y. y col. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5991.

139 Sakurai, O. y col. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7889.

140 Metais, E; y col. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9210.

aproximación son: la inserción carbenoide con catalizadores de rodio (protocolo Merck),¹⁴¹ la ciclación de compuestos tricarbónicos¹⁴² y la ciclación vía complejos π -alil-Pd.¹⁴³ 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**,¹⁴⁴ 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.¹⁴⁵

Los procesos de metátesis¹⁴⁶ en dienos y eninos catalizados por Mo y Ru se han aplicado en la síntesis de carbacefémicos y homólogos superiores; mientras que la ciclación intramolecular de eninos¹⁴⁷ 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/ Mannich¹⁴⁸ y la ciclación de iluro de yodonio catalizada por Rh(II) o por ácido.¹⁴⁹ Así mismo, la ciclación carbonil-énica estereoselectiva promovida por ácidos de Lewis¹⁵⁰ 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 pirroles¹⁵¹ y por ataque intramolecular del nitrógeno N1 sobre complejos η^1 -alilil-Pd y η^3 -propargil-Pd.¹⁵²

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.¹⁵³

Nuestro grupo de trabajo, estudiando el comportamiento de las monolactamas **A** y **B** (Figura 1.33) frente a diferentes nucleófilos, ha preparado el carbacefámico **C** y el carbacefámico **C1**, altamente funcionalizados y enantioméricamente puros.¹⁵⁴

141 Carbapenémicos, ver por ejemplo: (a) Christensen, B. G. y col. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 31. (b) Kume, M. y col. *Tetrahedron* **1997**, 5, 1635. Carbacefémicos, ver por ejemplo: Moore, L. L. y col. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2321.

142 Wasserman, H. H. y col. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3743.

143 (a) Roland, S. y col. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3007. (b) Genet, J.-P. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 621.

144 Eudaly, J. A. y col. en *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Cap. 22, Eds.: Bentley, P. H. y col., Spec. Pub. N.º 70, Roy. Soc. Chem., London, **1989**.

145 (a) Gallagher, T. y col. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2309. (b) Arumugam, N. y col. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8512.

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

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

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

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

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

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

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

153 Para revisiones sobre la síntesis de β -lactamas bi- y tricíclicas fusionadas de estructura no convencional veáanse: (a) Gómez-Gallego, M. y col. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5743. (b) Alcaide, B. y col. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 245.

154 (a) Anaya; J. 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**.

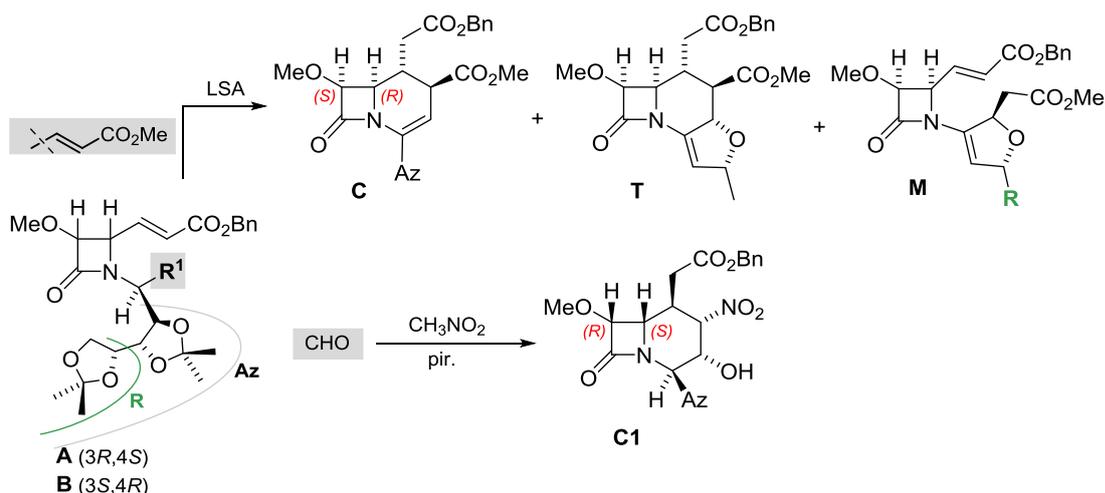


Figura 1.33

Los dos procesos de ciclación mostrados fueron estereoespecíficos y el proceso tándem 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**.^{154a,c}

Se ha descrito una síntesis asimétrica¹⁵⁵ 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 1.34). 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.

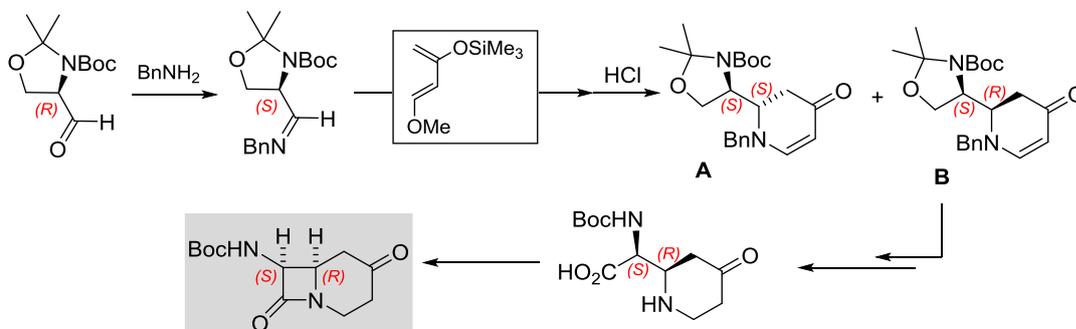


Figura 1.34

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 trinemes¹⁵⁶ han sido objeto de especial interés debido a las importantes propiedades biológicas de estos compuestos.¹⁵⁷ Los métodos desarrollados para la preparación de trilactamas están dirigidos hacia la obtención del sanfetrinem (GV 104326) y la primera

155 Avenzoa, A. y col. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 598.

156 (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. 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**, pp. 161-186. (f) Hannesian, S. y col. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3427. (g) Kanno, O. y col. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5639.

157 (a) Jackson, P. M. y col. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029. (b) Ngo, J. y col. *Drugs of the Future* **1996**, *21*, 1238. (c) Tranquillini, M. E. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1683. (d) Biondi, S. y col. *Chem. Het. Comp.* **1998**, *34*, 1324. (e) Biondi, S. y col. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5649.

síntesis descrita para este compuesto (Figura 1.35) se fundamenta en una reacción de tipo Mukaiyama entre el 1-trimetil-siloxiciclohexeno y una 4-acetoxi-2-azetidiona.¹⁵⁸

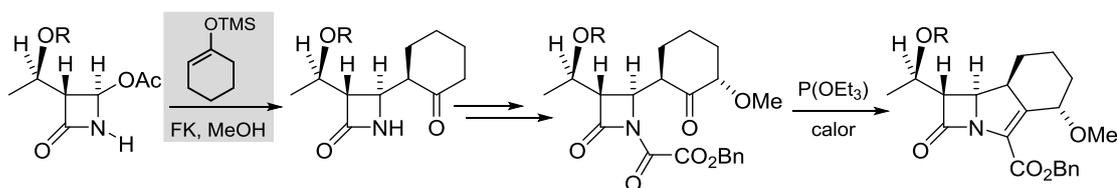


Figura 1.35

En cuanto a los sistemas benzocondensados, los benzocarbacefémicos son los que mayor atención han recibido,¹⁵⁹ pero sólo hemos encontrado dos antecedentes, ambos en forma racémica, para la síntesis de 2,3-benzocarbapenémicos por vía iónica. Uno de ellos debido a Wakselman,¹⁶⁰ 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.¹⁶¹

La síntesis de otras estructuras tricíclicas es un campo en expansión y son muchas las metodologías desarrolladas para acceder a estos sistemas.¹⁶² Las más utilizadas por vía iónica son aquellas que implican la formación del anillo central **B**, ya sea por el método de la oxalimida,¹⁶³ por el protocolo Merck¹⁶⁴ o mediante las reacciones de condensación aldólica¹⁶⁵ y de tipo Wittig.^{167a}

Alcaide y col.¹⁶⁶ han descrito la preparación de un 4,5-benzocarbacefémico desde una 4-(*o*-bromofenil)-2-azetidiona por reacción de Heck (Figura 1.36) y el equipo de Grigg,¹⁶⁷ ha preparado dos homólogos de dicho sistema desde una yodoaril-monolactama por una ciclación catalizada por paladio.

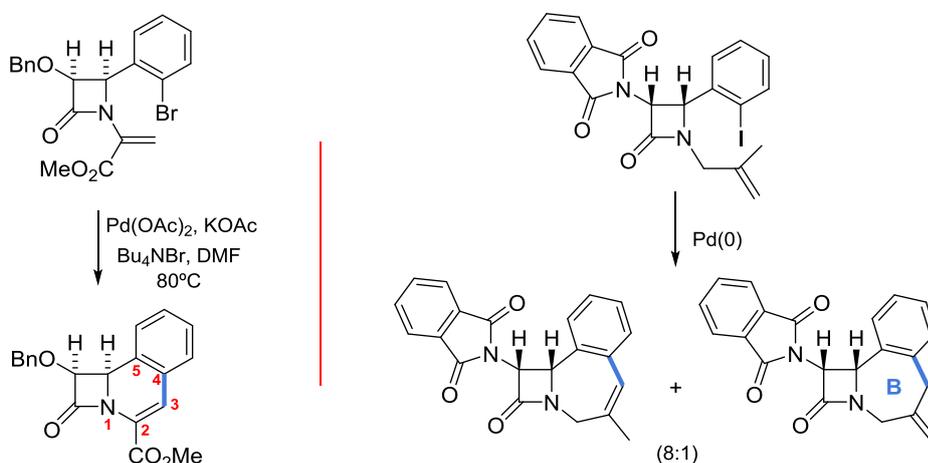


Figura 1.36

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

159 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.

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

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

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

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

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

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

166 Alcaide, B. y col. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2913.

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

La preparación simultánea de los anillos **B** y **C** se ha llevado a cabo, entre otros métodos, mediante las reacciones de Pauson-Khand¹⁶⁸ y de Diels-Alder intramolecular.¹⁶⁹ Un método muy interesante de esta aproximación, lo ha desarrollado el grupo de Gallagher^{145a} a través de una cicloadición 1,3-dipolar en iluros de azometino (Figura 1.37). Los 1,3-dipolos se generan por descarboxilación de oxazolidinonas fusionadas al anillo β-lactámico, los cuales experimentan una reacción de cicloadición [3+2] con diferentes dipolarófilos cíclicos.

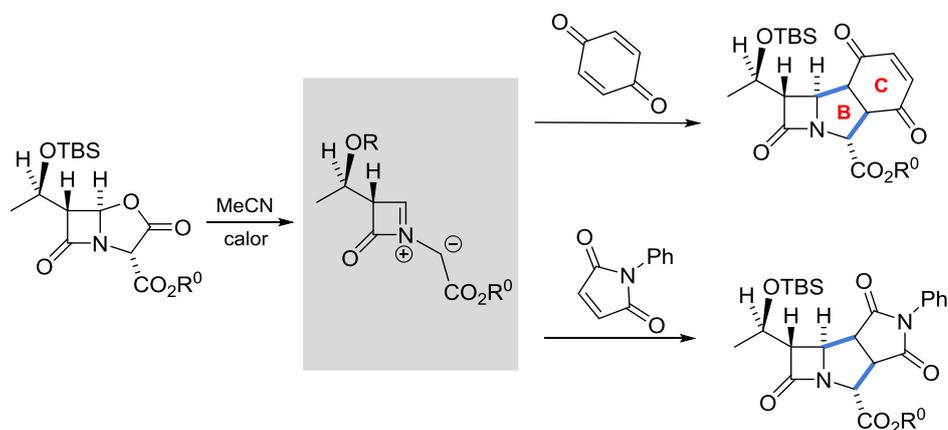


Figura 1.37

El equipo de Alcaide, mediante un proceso tándem sin precedentes (Figura 1.38), denominado reagrupamiento de alenoles/cicloadición de Diels-Alder,¹⁷⁰ ha sintetizado una gran variedad de β-lactamas tricíclicas con buenos rendimientos y elevada estereoselectividad.

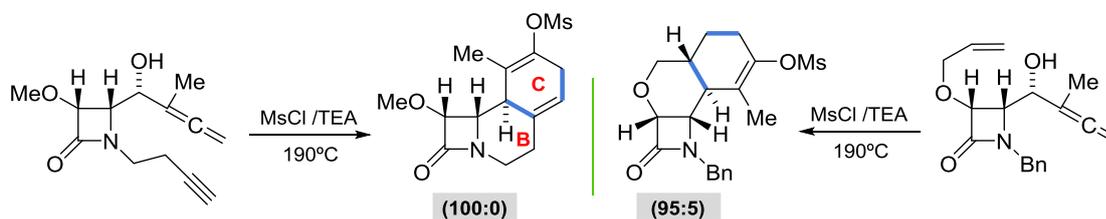


Figura 1.38

Finalmente, la preparación del sistema benzocarbacefémico por formación del anillo de 2-azetidiona (**A**) ha sido documentada desde carbometoxidiazoamidias bicíclicas, por reacción de inserción carbenoide intramolecular.¹⁷¹

1.4.2.2.- 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.¹⁷² 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)**.

168 Por ejemplo ver: (a) Alcaide, B. y col. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6901. (b) Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6786.

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

170 Alcaide, B. y col. *Chem. Commun.* **2002**, 1472.

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

172 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**.

Normalmente, la formación de estos sistemas se realiza según se indica en la figura 1.39. 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 Mitsunobu.¹⁷³ Por el camino (b), se esterifica el alcohol con un compuesto 1,3-dicarbonílico y seguidamente se activa el N1, para ser desplazado por una base.¹⁷⁴

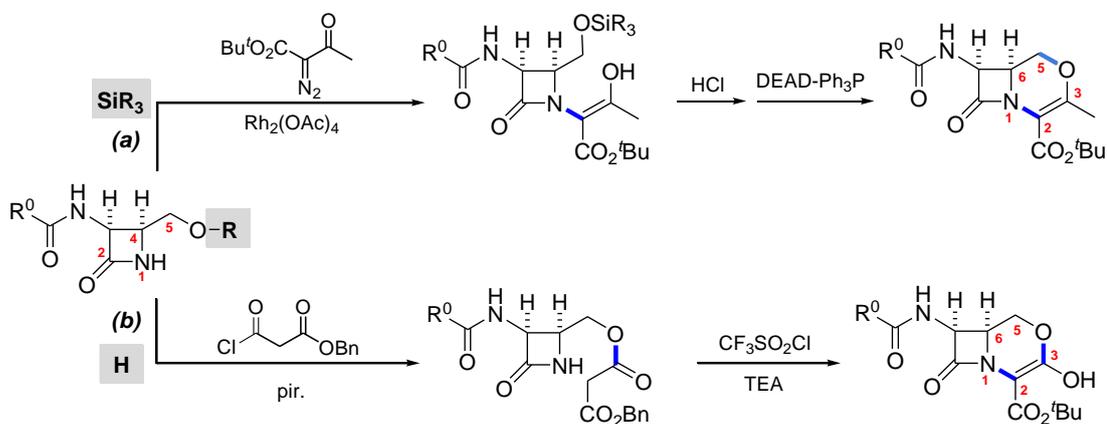


Figura 1.39

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,^{173b} y de los iso-oxacefémicos no convencionales que se indican a continuación.^{83d}

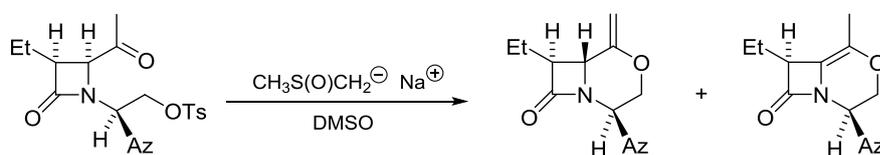


Figura 1.40

También se ha descrito la síntesis de un análogo de isooxacefémicos (3N-4O) desde el éster metílico de la glicina,¹⁷⁵ en la que la introducción de hidroxilamina por reacción fotoquímica de Barton constituye la etapa clave.

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 1.37) ha preparado oxapenámicos y penámicos, respectivamente,¹⁷⁶ y b) los procesos de metátesis, con los que Barret y col. han sintetizado estos mismos sistemas y homólogos superiores (Figura 1.41), incluyendo análogos con nitrógeno en el segundo anillo.¹⁷⁷

173 (a) Hrytsak, M. y col. *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.

174 Hakimelahi, G. H. y col. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 813 y referencias allí contenidas.

175 Hakimelahi, G. H. y col. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2461.

176 (a) Gallagher, T. y col. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3438. (b) Gallagher, T. y col. *Chem. Commun.* **1999**, 249.

177 (a) Barret, A.G.M. y col. *Chem. Commun.* **1997**, 155. (b) Barret, A.G.M. y col. *Chem. Commun.* **1997**, 1375.

(c) Barret, A.G.M. y col. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7893. (d) Barret, A.G.M. y col. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3716.

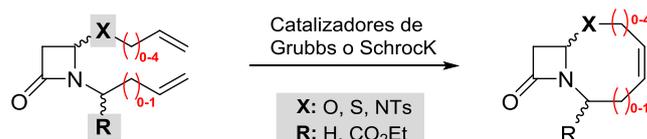


Figura 1.41

Por reacción de los enoltriflatos de cefalosporinas con diferentes olefinas¹⁷⁸ (Figura 1.42) o desde cetosulfonas,¹⁷⁹ se han sintetizado β -lactamas tricíclicas con un anillo de cuatro o cinco eslabones, respectivamente, fusionado al esqueleto cefémico.

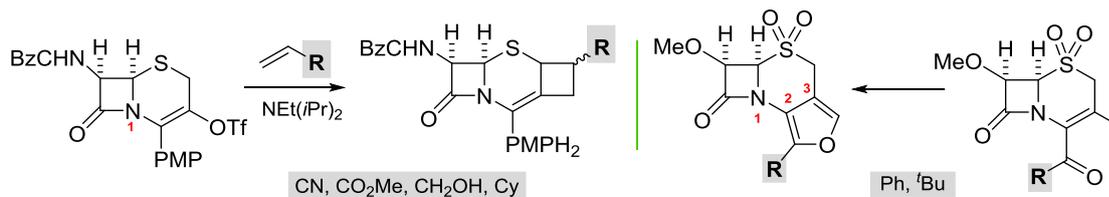


Figura 1.42

Finalmente, el equipo de B. Alcaide utilizando diferentes procesos de cicloadición 1,3-dipolar¹⁸⁰ y las reacciones tándem ciclación de alenos/reacción intramolecular de Heck,¹⁸¹ ha preparado de forma regio- y estereoselectiva diferentes estructuras tricíclicas no convencionales (Figura 1.43).

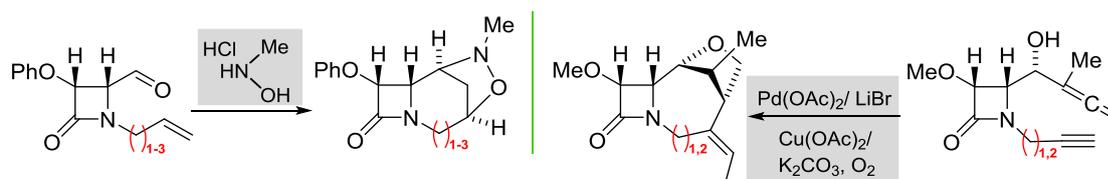


Figura 1.43

1.4.2.3.- Vía radicalaria

Las condiciones de reacción suaves y la alta diastereoselectividad con las que transcurren las reacciones radicalarias,¹⁸² 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.

La metodología radicalaria más aplicada en la síntesis de β -lactamas clásicas¹⁸³ ha sido el sistema Bu₃SnH-AIBN, en monolactamas insaturadas que contienen átomos de halógeno, selenio o azufre en sus

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

179 Alpegiani, M. y col. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 687.

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

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

182 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 Synthesis*. Oxford University Press, New York, **2003**.

183 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**.

estructuras. Estos últimos sustratos han sido utilizados en nuestro grupo de trabajo (Figura 1.44) para la preparación enantioselectiva de los sistemas carbapenémico¹⁸⁴ y 4-metil-carbapenámico.¹⁸⁵

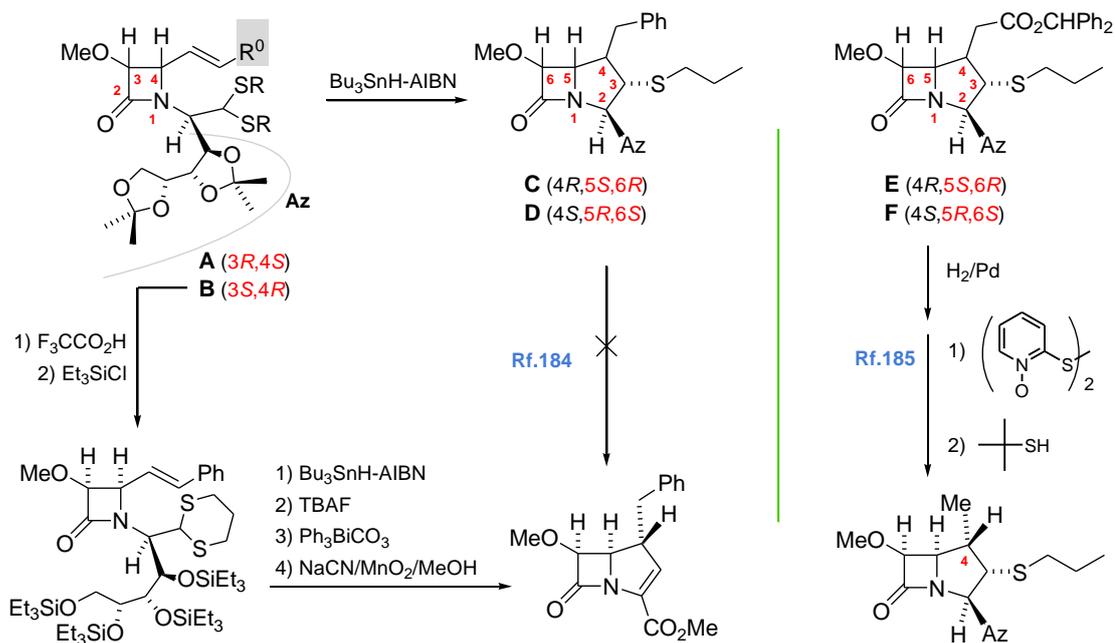


Figura 1.44

Utilizando esta metodología, Alcaide y col. han preparado desde enino-2-azetidionas,^{162,186} diferentes carbapenámicos, carbacefámicos y otros sistemas bicíclicos no convencionales, tanto en forma racémica como en formas ópticamente puras. Asimismo, utilizando compuestos aromáticos como precursores de radicales libres (Figura 1.45), han sintetizado sistemas bicíclicos de distintos tamaños y altamente funcionalizados desde aductos Baylis-Hilman¹⁸⁷ derivados de 1-alqueniil o 1-alquilinil-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.

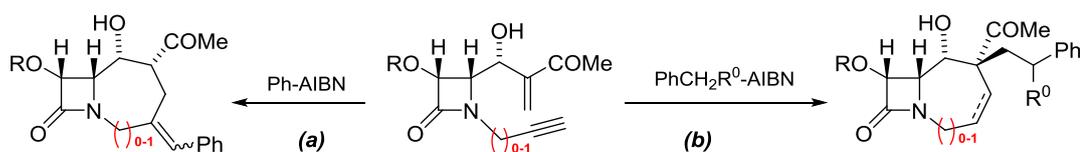


Figura 1.45

En cuanto a los benzocondensados, el grupo de Alcaide ha aplicado el sistema clásico $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ para acceder de manera sencilla y eficiente a los sistemas 3,4-benzocarbapenémicos y 3,4-benzocarbacefámicos,¹⁸⁸ tanto en forma racémica como ópticamente pura. Por esta metodología, Penfold y col. han

184 (a) Anaya, J. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, 32, 867. (b) Anaya, J. y col. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 609.

185 Anaya, J. y col. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 2137.

186 Alcaide, B. y col. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3795.

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

188 Alcaide, B. y col. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2767.

descrito la síntesis de una β -lactama tricíclica no convencional (Figura 1.46) a través de una ciclación radicalaria 7-endo en metilenciclopropil-2-azetidionas.¹⁸⁹

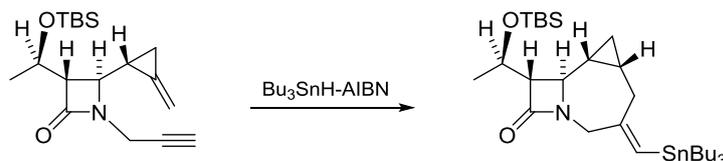


Figura 1.46

El sistema $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ también ha sido aplicado en la síntesis de cefámicos, oxacefámicos y homologos superiores. Bachi y col.¹⁹⁰ han estudiado el efecto del sustituyente sobre el grupo aceptor de radicales en las 4-oxoalil-2-azetidionas **A** y **B** (Figura 1.47). Las diferencias observadas en los modos de ciclación se han asociado a factores tales como, acelerantes termoquímicos, éstericos y polaridad de enlace.

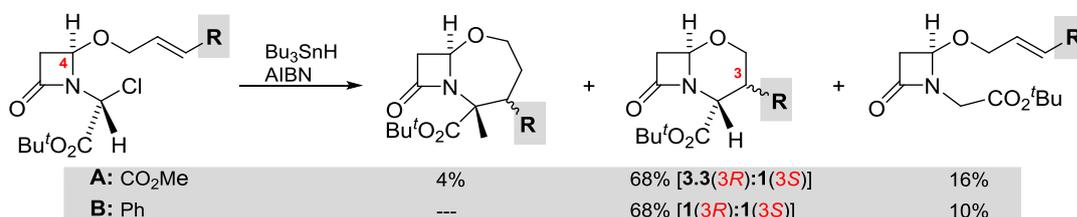


Figura 1.47

La química radicalaria de óxido-reducción¹⁹¹ ha sido aplicada también en la preparación de compuestos β -lactámicos. Así, la síntesis de carbacefámicos y carbacefámicos (Figura 1.48) se ha llevado a cabo utilizando sales de cobre¹⁹² y manganeso,¹⁹³ respectivamente. En este último caso se obtuvo, junto a la bilactama, un compuesto tricíclico como producto mayoritario de reacción.

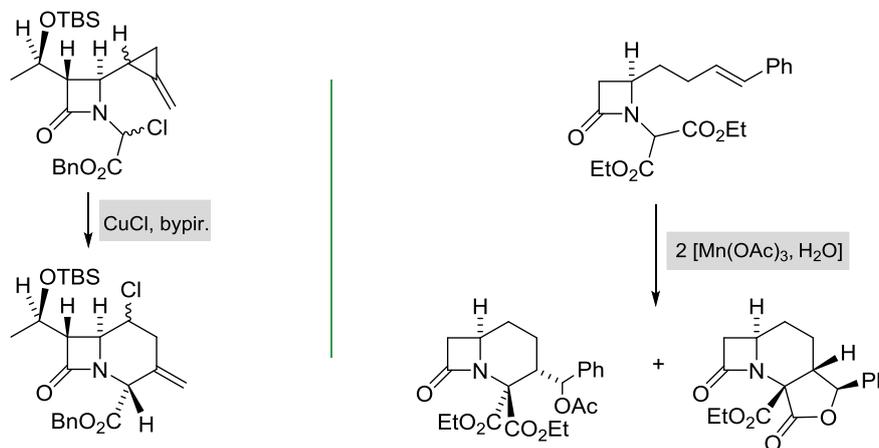


Figura 1.48

Finalmente, en nuestro grupo de trabajo hemos aplicado la química radicalaria del monocloruro de titanoceno en 4-epoxi-2-azetidionas sustituidas en N1 ópticamente activas con diferentes aceptores

189 Penfold, D. J. y col. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10347.

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

191 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. y col. *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.

192 Udding, J. H. y col. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3123.

193 Crocker, P. J. y col. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6176.

radicalarios (Figura 1.49).¹⁹⁴ No conocemos otros precedentes sobre la aplicación de esta metodología en la química de β -lactamas.

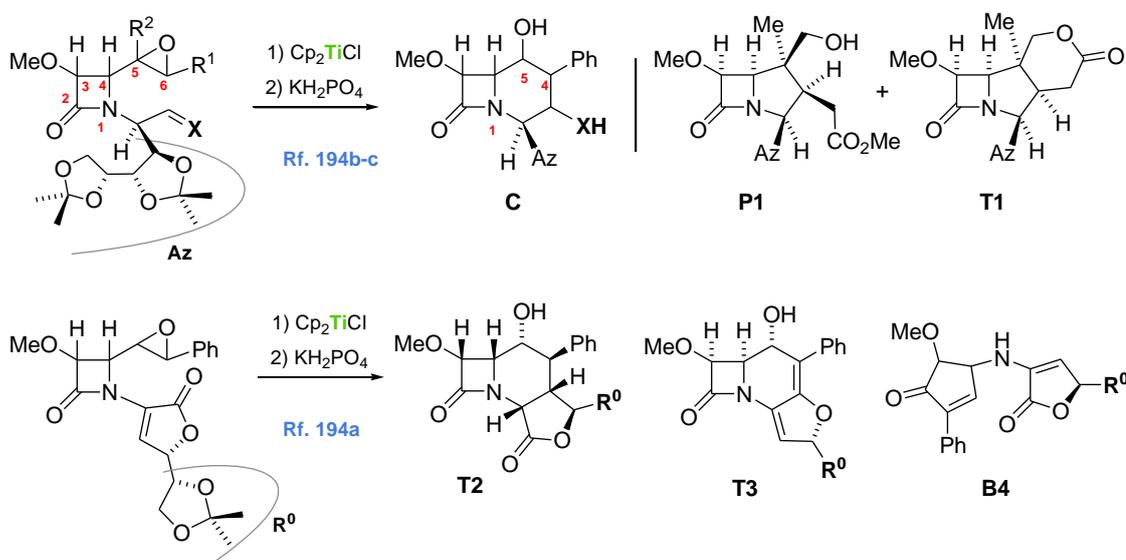


Figura 1.49

En estos trabajos, las reacciones de las epoximonolactamas con cloruro de titanoceno (Cp_2TiCl) se han llevado a cabo por adición inversa, esto es, adicionando el epóxido sobre el reactivo. En todos los casos, las ciclaciones radicalarias fueron regio- y estereoselectivas.

Es preciso indicar que la trilactama **T3**, así como las aminas bicíclicas no condensadas **B4**, se corresponden con los productos de adición de los radicales bencílicos, generados por apertura homolítica del anillo oxiránico, a los carbonos carbonílicos de las funciones lactona y lactama, respectivamente. Estas adiciones no habían sido descritas con anterioridad, para este tipo de radicales.

Y también hemos aplicado la química radicalaria del cloruro de titanoceno en epoxinitrilolactamas racémicas precursoras de radicales bencílicos,¹⁹⁵ terciarios alquílicos¹⁹⁶ y terciarios homobencílicos¹⁹⁷ (Figura 1.50). Con estos sustratos conseguimos preparar nuevas β -lactamas bicíclicas con el segundo anillo de 5, 6 y 7 eslabones, compuestos **P4**, **C2** y **C3**, respectivamente, así como los derivados benzocarpacefémicos **T4** y sus análogos **T5**.

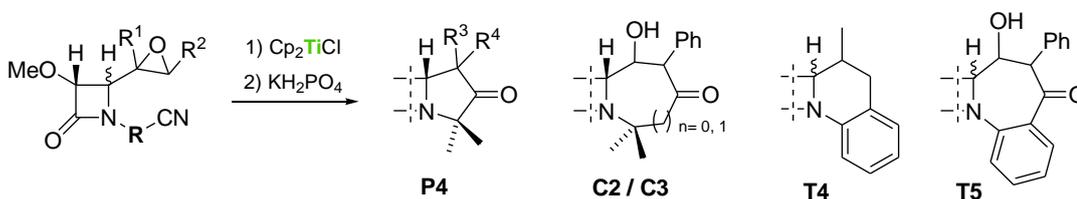


Figura 1.50

194 (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.

195 Grande, M. y col. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3017.

196 Laura Marcos Monleón, Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 2010.

197 (a) Grande, M. y col. *Synlett* **2007**, 1243. (b) Grande, M. y col. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10794.

1.5.- QUÍMICA RADICALARIA DEL CLORURO DE TITANOCENO¹⁹⁸

El cloruro de bis(ciclopentadienil) titanio (Cp_2TiCl) o monoclорuro de titanoceno, descrito por Green y col. como un sólido amarillo verdoso sensible al aire,¹⁹⁹ se encuentra formando dímeros en estado sólido, pero en presencia de disolventes dadores de electrones, el dímoro se disocia para dar monómeros (Figura 1.51), los cuales pueden considerarse como radicales metálicos solvatados.

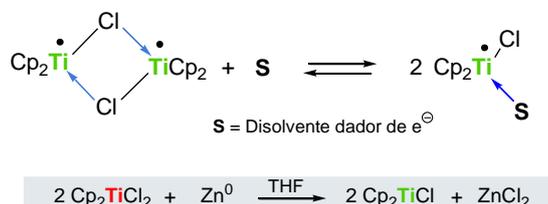


Figura 1.51

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 epóxidos²⁰⁰ y que, a diferencia de otros reactivos descritos anteriormente,^{191a,d} el radical β -metaloxi generado **A** (Figura 1.52), podía ser atrapado por olefinas, o ser reducido al correspondiente anión, dependiendo de las condiciones de reacción.

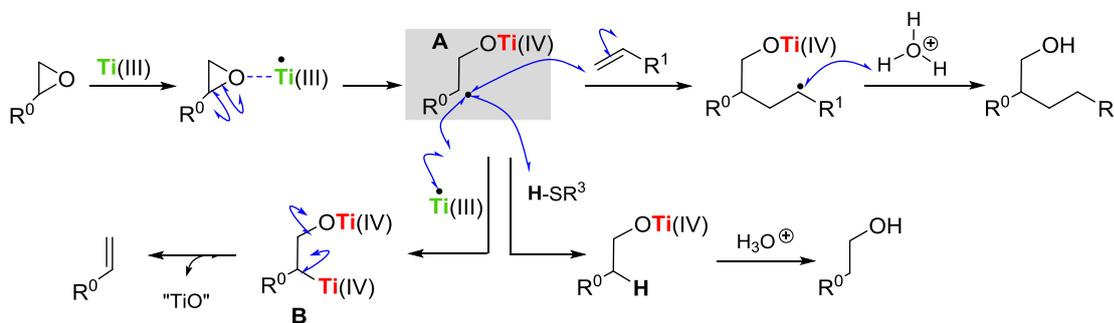


Figura 1.52

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.

198 Para revisiones ver: (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.

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

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

Las primeras aplicaciones sintéticas derivadas del mecanismo descrito anteriormente fueron recogidas por Nugent y RajanBabu en un trabajo posterior.²⁰¹ De todas ellas, hemos seleccionado dos ejemplos referidos a la formación de enlaces C–C, por ser esta la aplicación que desarrollaremos en el presente trabajo.

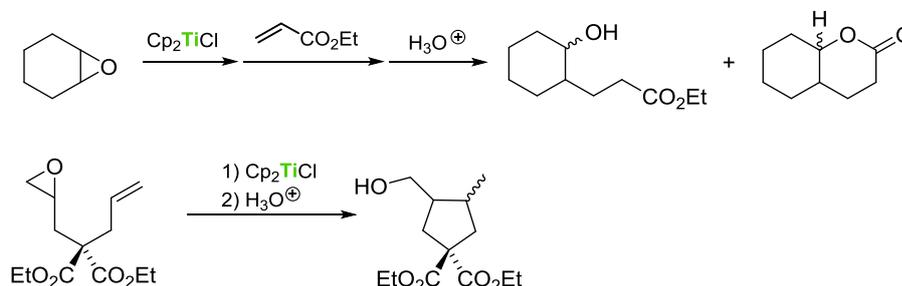


Figura 1.53

Una contribución importante sobre la apertura reductora de epóxidos con cloruro de titanoceno ha sido la aportada por A. Gansäuer,²⁰² 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).

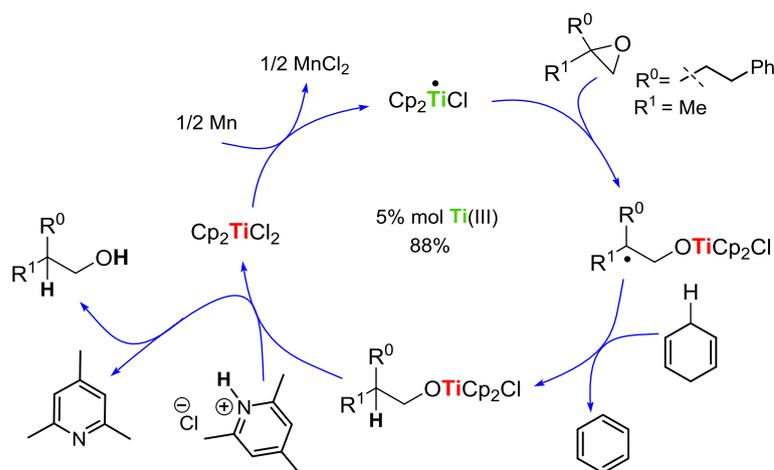


Figura 1.54

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 monocloriguro, que repite el ciclo.

Conseguido el ciclo catalítico, A. Gansäuer abordó la enantioselectividad controlada por el reactivo de titanio.^{191e} 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.

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

202 (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. y col. *Chem. Commun.* **1998**, 2143.

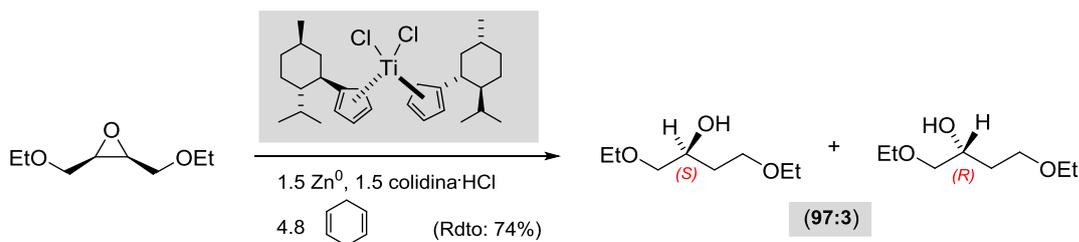


Figura 1.55

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 con la utilización de 1,4-ciclohexadienos sustituidos como donadores de hidrógeno.²⁰³ Estos compuestos son más baratos que los habituales, Bu_3SnH o 2-metil-2-propanotiol y no son tóxicos.

En la síntesis de (\pm)-Smenospondiol,²⁰⁴ T. Takahashi y col. describieron por primera vez la utilización del Cp_2TiCl para promover la reacción en cascada de un epóxido poliinsaturado.

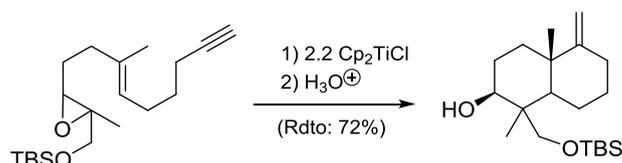


Figura 1.56

En un trabajo paralelo, A. F. Barrero y col. utilizaron epóxidos derivados del farnesol para preparar terpenos bicíclicos con esqueletos de distinto tamaño dependiendo de la posición del doble enlace que actúa como aceptor final de radicales.²⁰⁵

Es preciso destacar la 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 a aldehídos y cetonas,²⁰⁶ nitrilos,²⁰⁷ formiatos²⁰⁸ y recientemente a vinil y alilsulfonas (Fig. 1.57).²⁰⁹

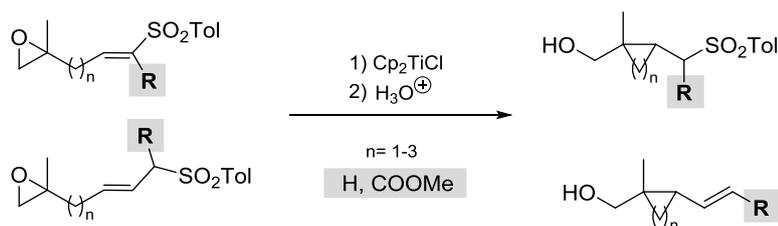


Figura 1.57

Entre las muchas moléculas complejas preparadas por este equipo destacamos la síntesis de compuestos policíclicos por reacciones en cascada desde epoxinitrilos derivados de geraniol, farnesol o

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

204 Takahashi, T. y col. *Synlett* **2001**, 1935.

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

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

207 (a) Fernández Mateos, A. y col. *Synlett* **2004**, 1011. (b) Fernández Mateos, A. y col. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9973.

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

209 Fernández Mateos, A. y col. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4378.

geranilgeraniol²¹⁰ y la reciente preparación de hidroxicetonas tricíclicas²¹¹ que fueron convenientemente transformadas en el fragmento BCDE de azadiradiona (Figura 1.58).

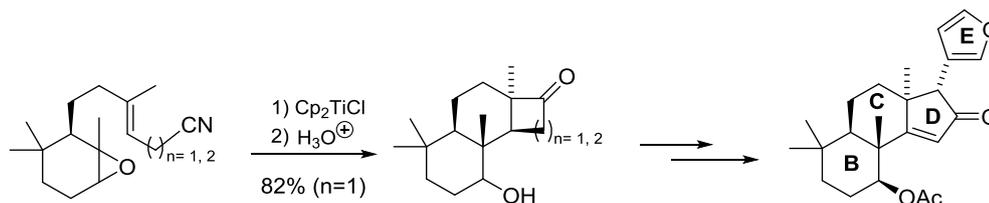


Figura 1.58

Las aplicaciones sintéticas del cloruro de titanoceno descritas por el Prof. Fernández Mateos han sido desarrolladas por otros grupos de trabajo de nuestro departamento. Como ya fue comentado, en nuestro equipo se han preparado nuevas β -lactamas policíclicas desde epoxicarbonilos y epoxinitrilos¹⁹⁴⁻¹⁹⁷ y el grupo del Prof. F. Bermejo ha sintetizado lactonas tricíclicas²¹² a partir de epoxicetonas derivadas de la carvona (Figura 1.59).

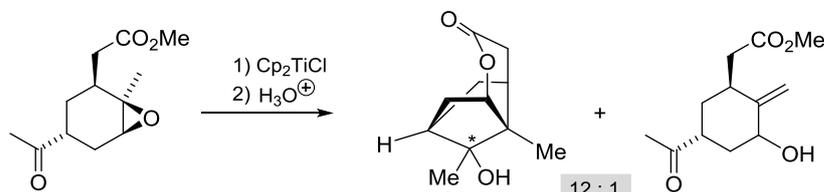


Figura 1.59

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),²¹³ las ciclaciones de α -bromo cetonas alifáticas y aldehídos aromáticos.

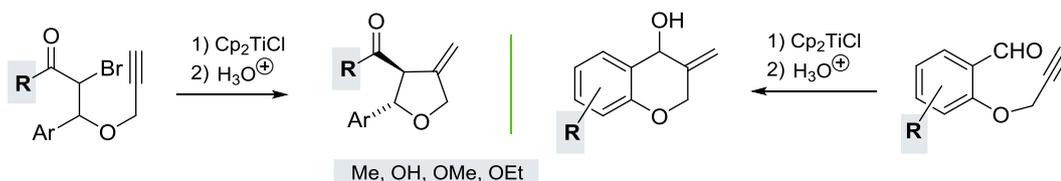


Figura 1.60

El grupo de A. F. Barrero ha descrito reacciones de acoplamiento intermolecular en haluros alílicos y bencílicos²¹⁴ (Figura 1.61), así como acoplamientos reductivos de vinilpóxidos.²¹⁵

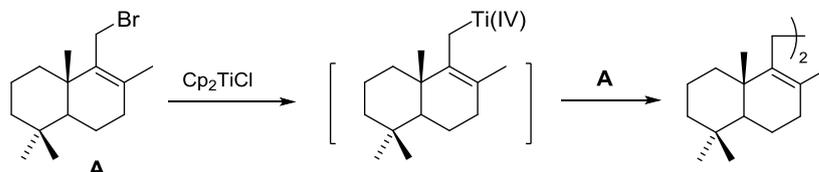


Figura 1.61

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

211 Fernández Mateos, A. y col. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9571.

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

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

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

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

El grupo de J. E. Oltra, entre otras muchas aplicaciones del Cp_2TiCl ,²¹⁶ ha descrito las nuevas reacciones del reactivo de Ti(III) en presencia de agua, referidas a la reducción selectiva de cetonas²¹⁷, y a la hidrogenación de alquenos y alquinos.²¹⁸ El agua parece actuar en ambos procesos como un donador radicalario de hidrógeno, aunque con mecanismos diferentes (Figura 1.62).

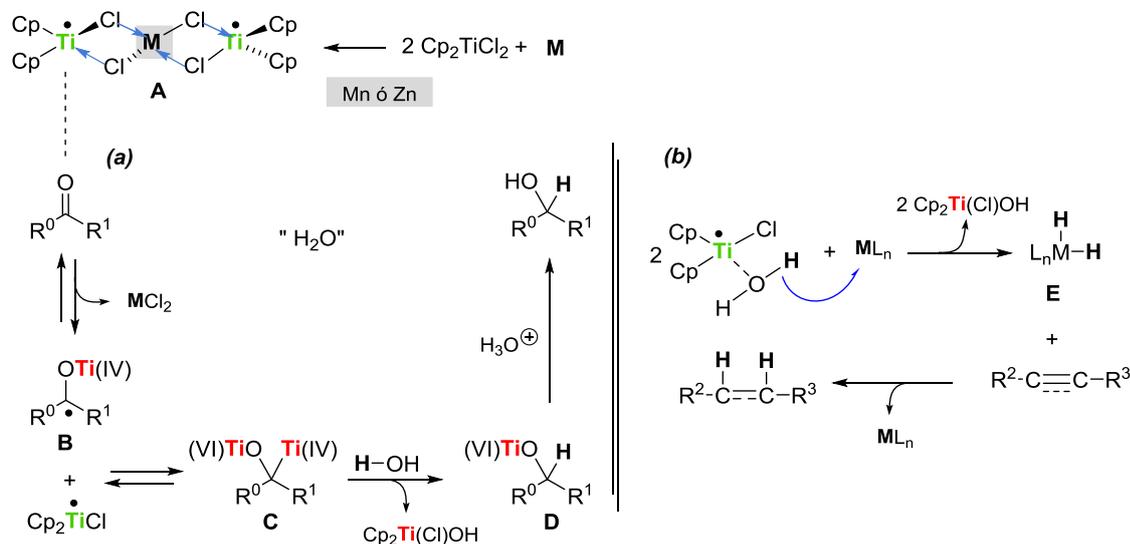


Figura 1.62

En la reducción de cetonas **(a)**, los autores proponen que la reacción debe iniciarse desde el complejo trinuclear **A**. La coordinación de uno de los Ti(III) 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 derivado organometálico **C**, que evolucionará captando un hidrógeno del agua, hasta el compuesto **D**, el cual por hidrólisis ácida formará el alcohol correspondiente.

Para la reducción de alquinos **(b)**, cada uno de los complejos Ti(III)- H_2O debe promover la transferencia de un hidrógeno hacia metales de transición normalmente empleados como catalizadores de hidrogenación (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 monocloruro de titanoceno en disolventes no anhidros y en ausencia de los, siempre malolientes y tóxicos, dadores de hidrógeno convencionales.

216 Por ejemplo ver: (a) Oltra, J. E. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7515. (b) Oltra, J. E. y col. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616. (c) Oltra, J. E. y col. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4171 y referencias allí citadas.

217 (a) Oltra, J. E. y col. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1079. (b) Oltra, J. E. y col. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7672.

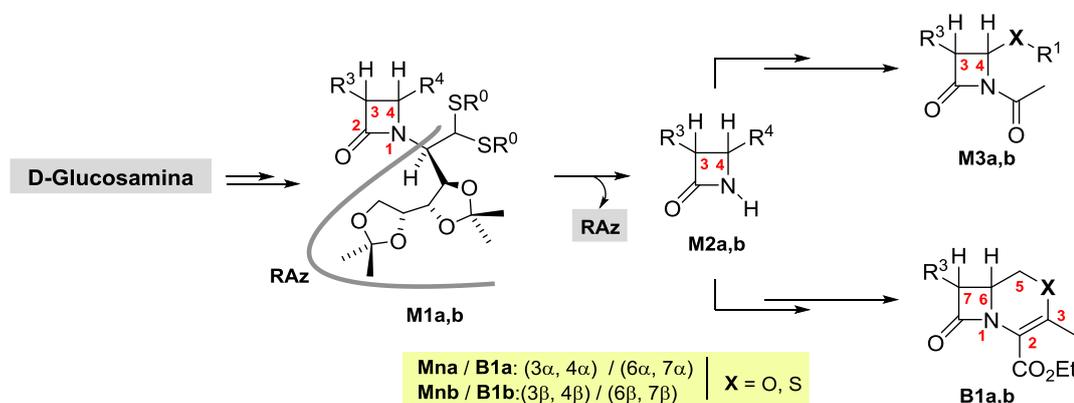
218 Oltra, J. E. y col. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2195.



2.- PLAN DE TRABAJO

2.1.- ANTECEDENTES

Nuestro grupo de trabajo, interesado en la síntesis, reactividad y actividad antielastasa de los compuestos β -lactámicos, ha desarrollado la utilización de D-glucosamina (esquema 2.1) como auxiliar quiral en la reacción de Staudinger¹²⁷ con objeto de preparar las 2-azetidionas 1,3,4-trisustituidas quirales, **M1**.

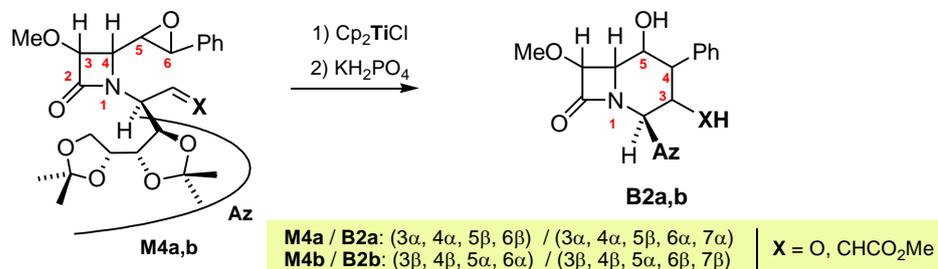


Esquema 2.1

Por eliminación del resto glucosídico (**RAz**) se obtuvieron las correspondientes monolactamas 3,4-disustituidas **M2**, que fueron transformadas en las nuevas 2-azetidionas 1,3,4-trisustituidas **M3** y en los compuestos β -lactámicos bicíclicos, isocefémicos **B1**.^{173b}

Muchos de los compuestos mono- y bicíclicos sintetizados fueron evaluados frente a tres elastasas: leucocitaria de rata, pancreática de cerdo y leucocitaria humana (HLE).^{83c,219} Los resultados obtenidos en las pruebas de actividad biológica pusieron de manifiesto que sólo las monolactamas **M1** con el resto de D-glucosamina (Az) sobre N1 y las agrupaciones estirilo o metilestirilo sobre C4 del anillo β -lactámico, presentaban actividad antielastasa selectiva a la enzima HLE.

Estos resultados nos llevaron a preparar nuevos compuestos β -lactámicos bicíclicos que mantuvieran en sus estructuras el resto azucarado Az, con objeto de comprobar si este grupo podría ser un farmacóforo de la actividad antielastasa en los sistemas bicíclicos. Con esta idea preparamos los sistemas carbacefámicos **B2** desde las epoximonolactamas **M4** (esquema 2.2) utilizando la química radicalaria del Cp₂TiCl.^{194b,c}

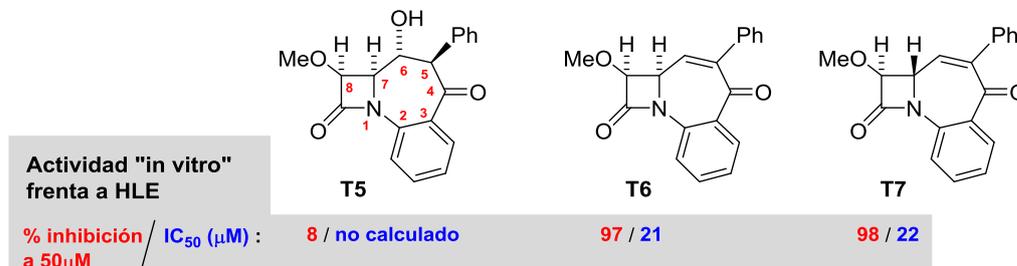


Esquema 2.2

Los ensayos de la actividad antielastasa *in vitro* de estas β -lactamas bicíclicas indicaron que la inhibición de la HLE no era nada significativa a 50 μ M (0 \leq % de inhibición \leq 10).

219 Anaya, J. y col. *Bioorg. Med. Chem.* 1999, 7, 837.

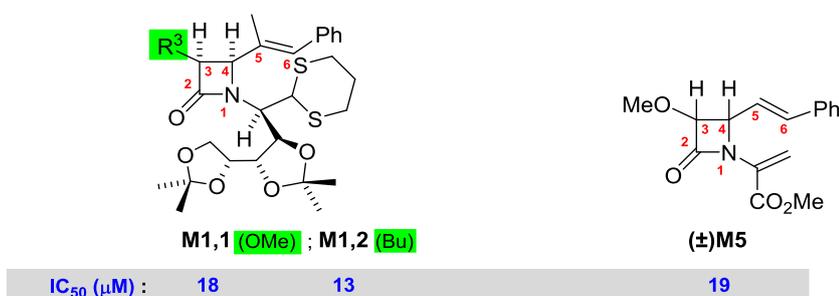
Estos resultados negativos, nos llevaron a investigar si la falta de actividad se debía a que los sistemas bicíclicos eran carbonados (solamente han sido descritas bilactamas con S en el segundo anillo con actividad antielastasa) o al grupo hidroxilo presente en sus estructuras. Esta última hipótesis se pudo comprobar por los valores obtenidos en los test de actividad antielastasa realizados "in vitro" (esquema 2.3) a los benzohomocarbacefémicos **T5**, **T6** y **T7**.²²⁰



Esquema 2.3

Como se puede ver en el esquema anterior la tribactama **T5**, con el grupo OH situado en C6 presenta una inhibición de la enzima a 50 μ M de sólo el 8% mientras que los compuestos **T5** y **T6**, con el grupo estirilo en sus estructuras, a la misma concentración inhiben el 97% y 98% de la actividad enzimática, respectivamente, resultando ser ligeramente más activo (menor IC₅₀) el isómero 7,8-*cis*, **T6**.

Como ya fue comentado, en los primeros estudios sobre la actividad anti-HLE de los compuestos β -lactámicos monocíclicos^{83c,219} ya habíamos observado que el grupo estirilo y, sobre todo, el metilestirilo, en C4 del anillo de 2-azetidiona parecían ser unos farmacóforos interesantes de la actividad antielastasa de estos compuestos (Monolactamas **M1**, esquema 2.4), pero en los estudios llevados a cabo más recientemente²²¹ nos ha sorprendido conocer que la *cis*-monolactama racémica (\pm)**M5**, con un éster α,β -insaturado sobre N1, presenta un IC₅₀ muy semejante a las monolactamas **M1** obtenidas desde D-glucosamina.



Esquema 2.4

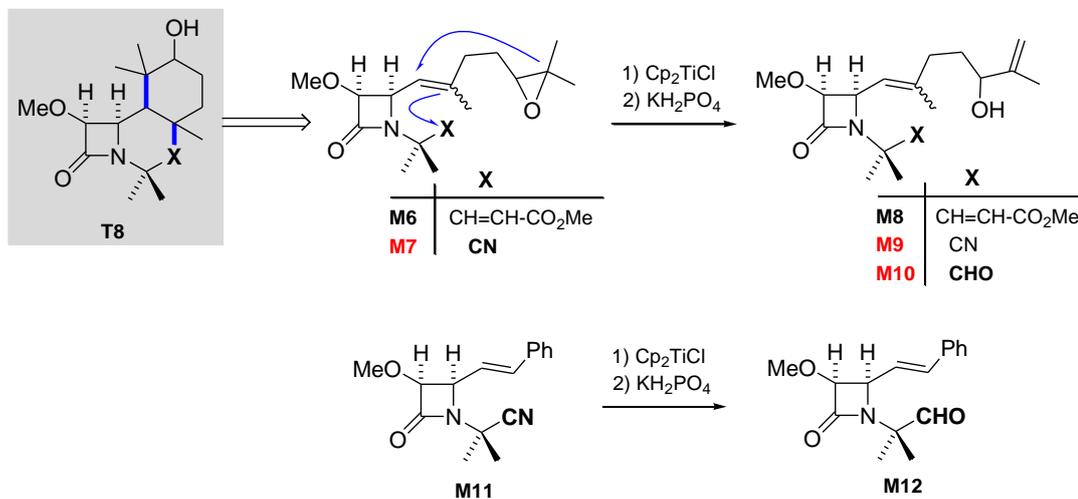
La preparación de compuestos β -lactámicos mono- y bicíclicos con las agrupaciones estirilo y éster α,β -insaturado en sus estructuras será estudiada en este trabajo y aquellos compuestos sintetizados serán evaluados como potenciales inhibidores de la HLE

Por otra parte, todos los intentos llevados a cabo para preparar las trilactamas **T8** desde las 3,4-*cis*-epoximonolactamas **M6** y **M7** mediante los procesos radicalarios 6-*endo*-6-*exo* iniciados con Cp₂TiCl resultaron negativos. Aunque en todas las reacciones de los isómeros (*Z*)/(*E*) de ambas epoximonolactamas se obtuvieron los correspondientes alcoholes alílicos **M8** y **M9**,¹⁹⁶ sin embargo en el

²²⁰ Anaya, J. y col. *Bioorganic Chem.* 2012, 45, 29.

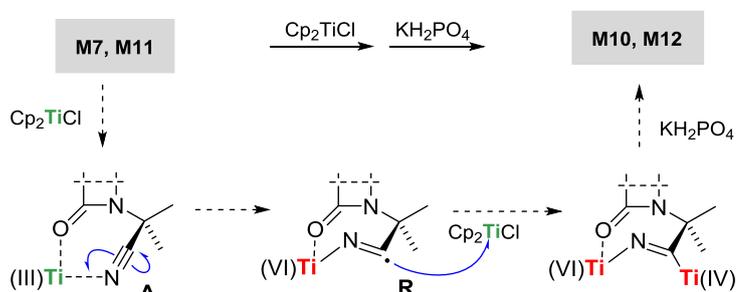
²²¹ Resultados sin publicar, ver referencia 196.

tratamiento del isómero (*E*) del epoxinitrilo **M7** con exceso de reactivo se recuperó, junto con el hidroxinitrilo (*E*)-**M9**, el hidroxialdehído (*E*)-**M10**. Este resultado inesperado lo observamos también desde el nitrilo **M11**, el cual por reacción con el reactivo de Ti(III) en las mismas condiciones de trabajo, condujo al aldehído **M12** con un 80% de rendimiento.²²²



Esquema 2.5

La sorprendente formación de los aldehídos **M10** y **M12** desde los nitrilos **M7** y **M11**, respectivamente, parece justificarse por la reducción del radical *N*-titanioimidoílo, **R** (esquema 2.6) que podría generarse por ruptura homolítica del triple enlace C≡N si la especie de Ti(III) se encuentra coordinada con los grupos ciano y carbonilo (estructura **A**).



Esquema 2.6

La generación de radicales *N*-titanioimidoílo desde nitrilos con el reactivo de Ti(III) y su posible captación por enlaces múltiples polares constituye una parte importante del trabajo que se presenta en esta memoria.

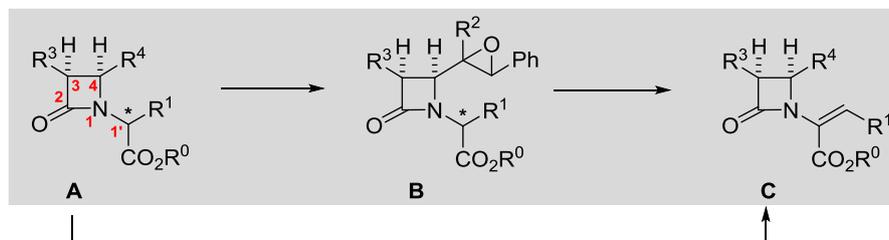
222 Grande, M. y col. *Synlett* 2010, 1227.

2.2.- OBJETIVOS CONCRETOS

En base a los resultados comentados en el apartado anterior en este trabajo nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

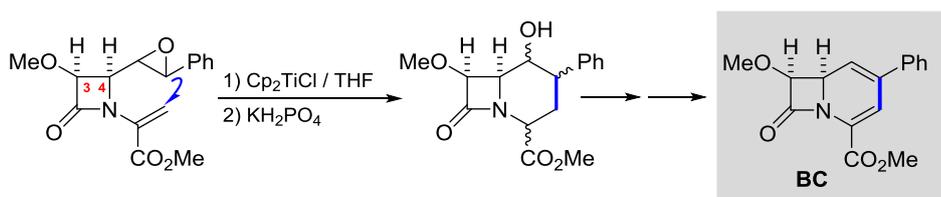
Objetivo 1: Síntesis de β -lactamas monocíclicas y actividad antielastasa

Preparación de las **monolactamas A, B y C** enantioméricamente puras y su posterior estudio de la actividad "in vitro" frente a la HLE.

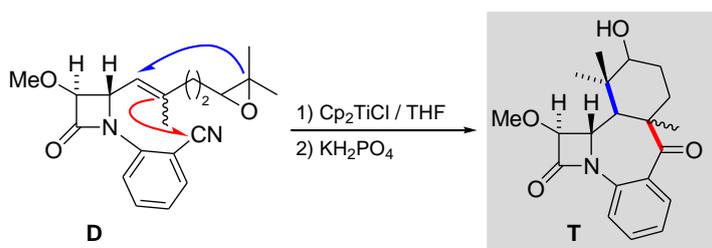


Objetivo 2: Síntesis de β -lactamas policíclicas por reacción de epoximonolactamas con Cp_2TiCl

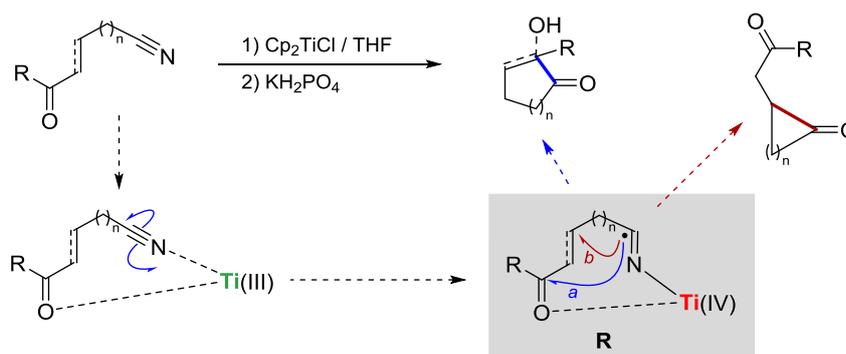
2.1.- Preparación de las **bilactamas BC** desde las 3,4-cis-epoximonolactamas **C** y su posterior estudio de la actividad "in vitro" frente a la HLE.



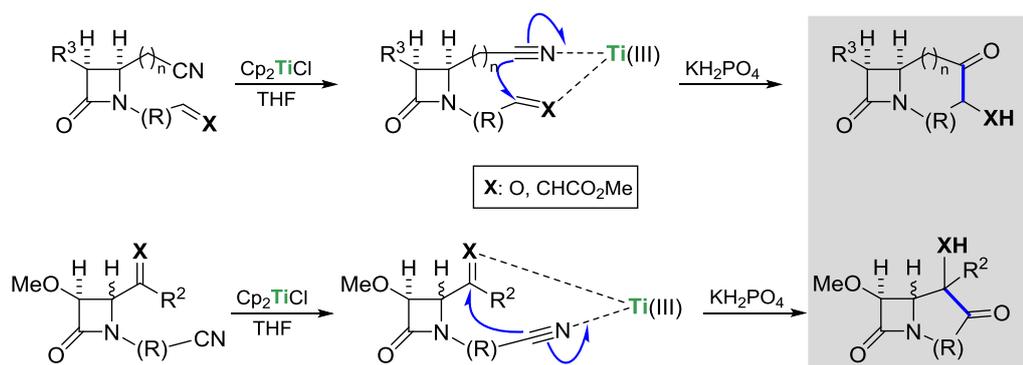
2.2.- Preparación de las **trilactamas T** desde los 3,4-trans-epoxibenzonitrilos **D**.



Objetivo 3: Estudiar en sistemas abiertos y cerrados la posible generación de los radicales N-titanioimidoílo (**R**) que serían captados por enlaces múltiples polares



Objetivo 4: Síntesis de β -lactamas policíclicas por reacción de cianocarbonil-2-azetidionas con Cp_2TiCl



2.2.1.- 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 β -lactamas monocíclicas, reacciones radicalarias, determinación estructural de los compuestos policíclicos preparados y actividad antielastasa.

La preparación de las monolactamas **A** se ha llevado a cabo con la formación del anillo β -lactámico por reacción asimétrica de Staudinger utilizando α -aminoácidos como dadores del grupo azo e inductores de quiralidad. Por epoxidación de las 2-azetidionas **A** se prepararon las monolactamas **B** y desde ambos tipos de compuestos por reacciones de β -eliminación se sintetizaron las monolactamas **C**.

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 β -LACTAMAS MONOCÍCLICAS3.1.1.- FORMACIÓN DEL ANILLO β -LACTÁMICO

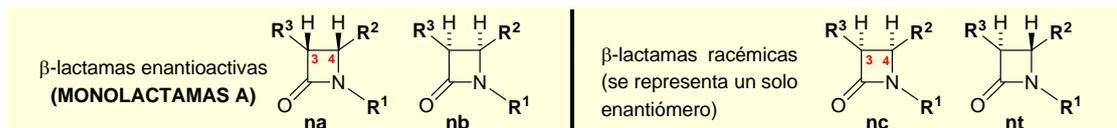
La preparación del anillo β -lactámico se ha llevado a cabo por reacción de cicloadición [2+2] cetena-imina (reacción de Staudinger) entre los cloruros de los ácidos metoxiacético y butírico con diversas iminas en presencia de trietilamina (TEA).

Las iminas empleadas en las 11 reacciones de Staudinger realizadas en este trabajo (esquema 3.1) se han preparado por condensación de seis aminas diferentes con uno o varios de los aldehídos comerciales *trans*- α -metilcinamaldehído, *trans*-cinamaldehído y citral o con el aldehído **A** (preparado por transformaciones químicas sencillas desde el 2,2-dimetil-1,3-propanodiol) por calentamiento a reflujo de cloruro de metileno y en presencia de Na₂SO₄ anhidro (*método A*). Estas condiciones de reacción pueden estar modificadas (esquema 3.1, otras condiciones) por diversos motivos: hidrólisis de clorhidratos o bromohidratos, protección de hidroxilos o baja nucleofilia de la *o*-cianoanilina.²²³

Entrada	Aminas	Aldehídos	Otras Condiciones	IMINAS	Otras	Tiempo	R ³	MONOLACTAMAS (%) ^a
	$\text{H}_2\text{N}-\text{R}^1$	$\text{OHC}-\text{R}^2$	Na_2SO_4 anhidro CH_2Cl_2 , 60°C		1) TEA 2) $\text{R}^3\text{CH}_2\text{COCl}$	CH_2Cl_2 , t.a.		
1	L-PhAla: R ⁰ =CH ₂ Ph		HCl-PhAla 1) NaHCO ₃ / AcOEt 2) Aldehído	1 (R = Et)		24 h	OMe	[(+) 11a (32) + (-) 11b (45)] ^b
2			HCl-Ala 1) TEA / éter 2) Aldehído <i>método A</i>	2		24 h	Et	[(+) 12a (42) + (-) 12b (42)] ^b
3				3 (R = Me)		24 h	OMe	[(+) 13a (38) + (-) 13b (38)] ^b
4	L-Ala: R ⁰ = Me			4		5 h	OMe	[(+) 14a (40) + (-) 14b (34)] ^b
5			1) TEA / éter 2) Aldehído <i>método A</i>	5		3 h	OMe	[\pm] 15a (45) + [\pm] 15b (45)] ^b
6			6		8 h	OMe	[\pm] 16a (39) + [\pm] 16b (39)] ^b	
7			Mg(ClO ₄) ₂ cat. Reflujo de tolueno (Dean-Stark)	7Z/7E		24 h	OMe	[17cZ/17cE (15) + 17tZ/17tE (45)] ^b
8				8		24 h	OMe	[18c (32) + 18t (47)] ^b
9			^t BuSi(Me) ₂ Cl + pyr., t.a.	9		2 h	OMe	19 (77)
10			R ¹ = C(CH ₃) ₂ CH ₂ OTBDMS		10		20 h	Et
11				10		2 h	OMe	21 (73)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

^b Rendimientos calculados desde las señales mejor resueltas en los espectros de RMN ¹H de los brutos de reacción. Se aislaron muestras cromatográficamente puras de todos los isómeros, a excepción de los compuestos **12**, **15**, **17cZ**, **17tZ/E** y **18c**, en cantidades variables.

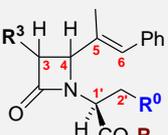
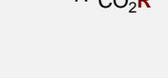
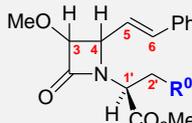
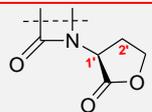


Esquema 3.1

Las iminas se obtuvieron cuantitativamente respecto de las correspondientes aminas y fueron empleadas posteriormente sin purificación en la reacción de Staudinger. Por RMN ¹H solamente hemos observado la formación de un diastereoisómero para cada una de las iminas **1–10**. Los isómeros *Z/E* que se indican para las iminas **7**, obtenidas desde citral, se deben a que este aldehído fue utilizado sin separación previa de los dos isómeros que están presentes en el producto comercial.

Las reacciones de cicloadición [2+2] fueron seguidas por IR, detectándose la formación del anillo de 2-azetidiona por la aparición de una banda de absorción del enlace C=O por encima de 1740 cm⁻¹ y la asignación estructural de las monolactamas **11–21** está basada en métodos espectroscópicos y espectrometría de masas. Las propiedades físicas más características de estos compuestos se detallan en las tablas 3.1 y 3.2.

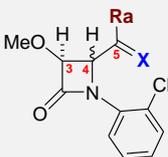
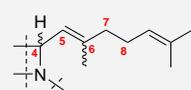
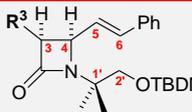
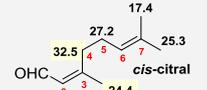
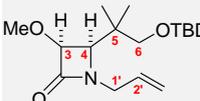
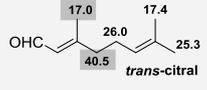
Tabla 3.1.- Propiedades físicas de las *cis*-β-lactamas enantioactivas **11–16** (Monolactamas **A**).

Estructura	β-lactama	R _f ^a	[α] _D ^b	IR, cm ⁻¹ (N-C=O)	RMN ¹ H (J, Hz)	
					H4	H1'
	Et Ph	(+) 11a	0.15 (8:2)	+ 5	1765	4.07 <i>d</i> (5.0) / 4.42 <i>dd</i> (7.5, 8.6)
	OMe	(-) 11b	0.19 (8:2)	- 70	1765	4.25 <i>d</i> (5.0) / 4.13 <i>dd</i> (5.4, 10.5)
	Et H	(+) 12a ^c	0.24 (8:2)	---	1755	4.49 <i>d</i> (5.7) / 4.49 <i>c</i> (7.5)
	Et	(-) 12b ^c				4.29 <i>d</i> (5.7) / 3.94 <i>c</i> (7.4)
	Me H	(+) 13a	0.18 (7:3)	+ 73	1767	4.62 <i>d</i> (4.9) / 4.60 <i>c</i> (7.5)
	OMe	(-) 13b	0.14 (7:3)	- 58	1766	4.39 <i>d</i> (4.9) / 4.06 <i>c</i> (7.4)
	H	(+) 14a	0.41 (1:1)	+ 85	1765	4.67 <i>dd</i> (4.6, 9.3) / 4.58 <i>c</i> (7.5)
		(-) 14b	0.30 (1:1)	- 63	1762	4.40 <i>dd</i> (4.6, 9.3) / 4.23 <i>c</i> (7.4)
	Et	(±) 15a ^c	0.26 (7:3)	---	1765	4.34 <i>dd</i> (4.6, 9.3) / 4.06 <i>dd</i> (5.5, 9.8)
		(±) 15b ^c				4.65 <i>dd</i> (4.7, 9.4) / 4.42 <i>dd</i> (5.5, 9.6)
		(±) 16a	0.19 (1:1)	---	1757	4.61 <i>dd</i> (4.6, 9.5) / 4.72 <i>dd</i> (8.8, 11.4)
		(±) 16b	0.07 (1:1)	---	1760	4.59 <i>dd</i> (4.6, 9.4) / 4.14 <i>dd</i> (9.0, 10.5)

^a Valores obtenidos empleando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt. ^b Valores obtenidos a c = 1, CHCl₃.

^c Datos deducidos de los espectros realizados a las respectivas mezclas: **12a/12b** (1:1) y **15a/15b** (1:1).

Tabla 3.2.- Propiedades físicas de las β-lactamas racémicas **17–21**.

Estructura	β-lactama	R _f ^a	IR, cm ⁻¹ (N-C=O)	H4 (J, Hz)	RMN ¹³ C															
	H	17cZ ^b	0.10 (9:1)	1767																
		17cE				5.53 <i>dd</i> (4.8, 9.5)														
		17tZ				5.55 <i>dd</i> (4.9, 9.5)														
		17tE				5.15 <i>dd</i> (1.8, 9.4)														
	Me CH-Ph	18c	0.22 (8:2)	1765	5.17 <i>dd</i> (1.8, 9.4)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C₇</th> <th>C₆-Me</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>17cZ</td> <td>29.8</td> <td>23.9</td> </tr> <tr> <td>17cE</td> <td>39.8</td> <td>17.0</td> </tr> <tr> <td>17tZ</td> <td>32.8</td> <td>23.8</td> </tr> <tr> <td>17tE</td> <td>39.8</td> <td>17.3</td> </tr> </tbody> </table>		C ₇	C ₆ -Me	17cZ	29.8	23.9	17cE	39.8	17.0	17tZ	32.8	23.8	17tE	39.8
	C ₇	C ₆ -Me																		
17cZ	29.8	23.9																		
17cE	39.8	17.0																		
17tZ	32.8	23.8																		
17tE	39.8	17.3																		
	OMe	19	0.40 (8:2)	1751																
	Et	20	0.42 (9:1)	1745		4.40-4.50 <i>m</i>														
		21	0.60 (7:3)	1748																

^a Valores obtenidos empleando como eluyente mezclas de hexano/AcOEt. ^b Los datos fueron deducidos de los espectros realizados a las respectivas mezclas **17cZ/17cE** (3:2) y **17tZ/17tE** (1:3).

Todas las monolactamas sintetizadas presentan una disposición *cis* (tablas 3.1 y 3.2, $J_{3,4} \geq 4.4$ Hz)^{107a,224} entre los sustituyentes del anillo de 2-azetidionona, a excepción de las preparadas desde *o*-cianoanilina (entradas 7 y 8) que también presentan la disposición *trans* (tabla 3.2, $1.8 \leq J_{3,4} \leq 4.4$ Hz).^{107a,224}

Las β -lactamas obtenidas desde α -aminoácidos (entradas 1–6, **Monolactamas A**) condujeron siempre a mezclas de dos diastereoisómeros [**na** ($3\alpha,4\alpha$) y **nb** ($3\beta,4\beta$)] en proporciones equimoleculares, a excepción de las preparadas desde la imina **1**, que dio el isómero ($3S,4S$) (monolactama **11b**) con un porcentaje ligeramente mayor, y desde la imina **4**, que dio el isómero el isómero ($3R,4R$) (monolactama **14a**) con un porcentaje ligeramente mayor. Por sucesivas cromatografías sobre gel de sílice de muestras enriquecidas se lograron aislar muestras puras de los isómeros **11a,b** (1322 mg, 1859 mg), **13a,b** (1925 mg, 1925 mg), **14a,b** (4321 mg, 3601 mg) y **16a,b** (280 mg, 280 mg).

La configuración absoluta asignada para las β -lactamas enantioactivas **11a,b**, **(-)-13b** y **(+)-14a** ha sido propuesta comparando la polaridad, los poderes rotatorios y los datos de ^1H RMN observados para estos compuestos con los encontrados para las monolactamas **(+)-13a** y **(-)-14b** que tienen determinada la configuración absoluta de forma inequívoca por estudios de difracción de rayos-X (Figura 3.1).

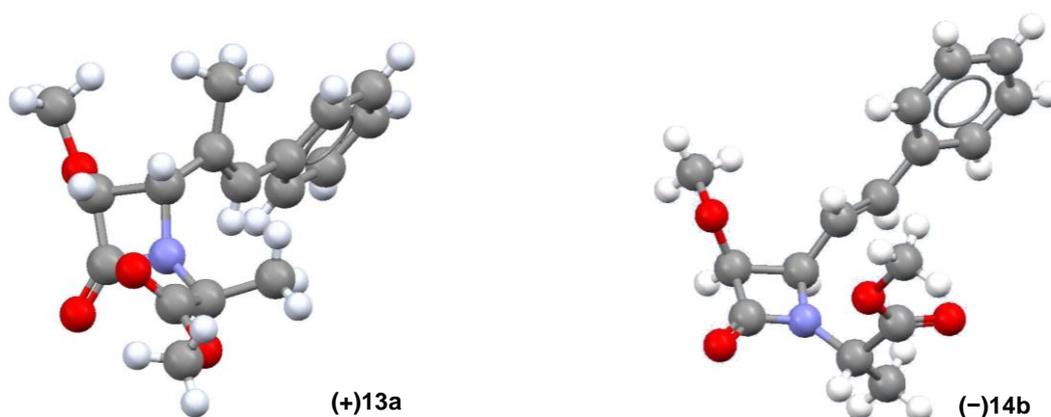


Figura 3.1

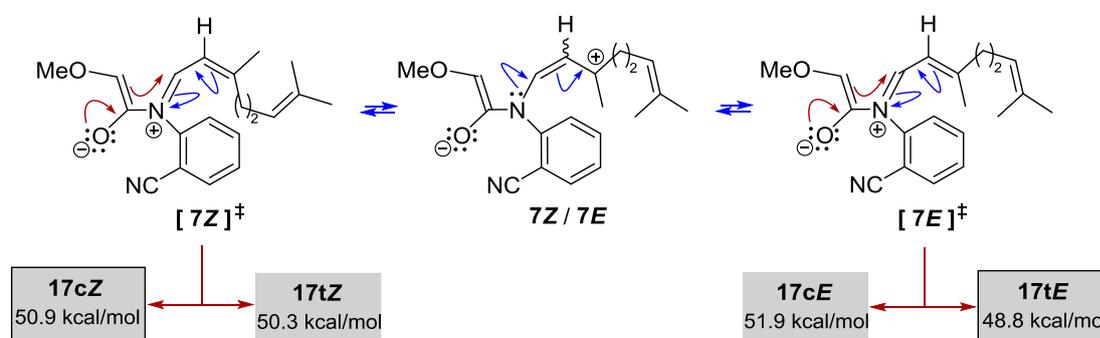
Tal y como se puede observar en la figura 3.1 la monolactama **(+)-13a** presenta los sustituyentes sobre C3 y C4 por debajo del plano del anillo de 2-azetidionona, es decir con disposición ($3\alpha,4\alpha$) y la rotación específica obtenida para este compuesto fue de +73; consecuentemente, al isómero más polar **(-)-13b** y con -58 de poder rotatorio se le asigna la configuración ($3\beta,4\beta$). De la misma forma, observamos en la figura 3.1 que el compuesto **(-)-14b** presenta una disposición ($3\beta,4\beta$) para los sustituyentes del anillo β -lactámico y un poder rotatorio de -63; por tanto, su isómero menos polar **(+)-14a** dextrógiro (+85), presentará la configuración ($3\alpha,4\alpha$). Los isómeros levógiros de estos compuestos presentan en RMN ^1H los hidrógenos H4 y H1' más apantallados que los dextrógiros (Tabla 3.1) y lo mismo ocurre con las β -lactamas **12**. En base a estos datos y suponiendo que la inducción asimétrica observada para el metiléster de la L-alanina en las monolactamas **13** y **14** debe ser la misma que la del etil éster de L-fenilalanina en las monolactamas **11**, puesto que se mantiene la esteoquímica del centro estereogénico C1', hemos propuesto para los isómeros ópticamente puros **11a** y **11b** la configuración ($3\alpha,4\alpha$) para el dextrógiro y ($3\beta,4\beta$) para el levógiro, aunque la polaridad y los datos de RMN ^1H del hidrógeno H4 observados para estos isómeros son contrarios a los comentados anteriormente. Pero quizás la asignación no sea correcta

224 (a) Just, G. y col. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1945. (b) Turos, E. y col. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468. (c) Alcaide, B. y col. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3453.

ya que 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.²²⁵

La asignación de isómeros *Z/E* para las β -lactamas racémicas **17** se ha realizado por comparación de sus datos de RMN ^{13}C con los reflejados en bibliografía para los isómeros *cis*-citril y *trans*-citril (Tabla 3.2).²²⁶ Así, comparando los desplazamientos químicos de ^{13}C para C7 y el metilo en C6 en estos compuestos con los reflejados en bibliografía para el *cis*-citril y *trans*-citril, se observa que las 2-azetidionas **17cZ** y **17tZ** presentan el C6-Me más desapantallado que sus isómeros **17cE** y **17tE** y que el *trans*-citril; mientras que estos últimos compuestos presentan el C7 más desapantallado que los anteriores.

La proporción obtenida en las monolactamas **17c** (3:2) y **17t** (1:3) de los isómeros *Z/E* parece ser debida a un proceso isomerización de las iminas **7Z** y **7E** durante la reacción de Staudinger (esquema 3.2). La cromatografía de capa fina y la RMN ^1H de la mezcla de iminas **7Z/7E** ponían de manifiesto la presencia de dos compuestos en proporción 1:1, la misma que presentaba el aldehído de partida: *citril*, mezcla de isómeros²²⁷.



Esquema 3.2

Las diferencias encontradas entre las energías mínimas relativas calculadas teóricamente²²⁷ para los isómeros *Z/E* en los compuestos **17c** y **17t** ($\Delta E_c = 1.0$ e $\Delta E_t = 1.5$ kcal/mol) pueden explicar la relación encontrada para estas monolactamas [**17cZ** / **17cE** (3:2) y **17tZ** / **17tE** (1:3)] ya que resultan ser más estables los isómeros **17cZ** y **17tE**.

La formación de las *cis/trans*-monolactamas **17** y **18**, resultado estereoquímico descrito para las 2-azetidionas preparadas por reacción de Staudinger desde ariliminas,²²⁸ puede entenderse ya sea por los efectos torquetrónicos^{98a,99,100} presentes en el estado de transición **TS** (Figura 1.18, pág. 19) o por una posible isomerización de la imina antes del proceso de cicloadición;²²⁹ mientras que la regioselectividad 3,4-*cis*, observada para el resto de monolactamas, parece explicarse a través del intermedio zwitteriónico propuesto por Lynch⁹⁷ y justificado recientemente por Cossío mediante cálculos teóricos.²³⁰

225 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.

226 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.

227 Mínimos conformacionales derivados del análisis con el Software CS Chem3D Ultra 9.0; CambridgeSoft: Cambridge, MA, 2004; utilizando cálculos MM2.

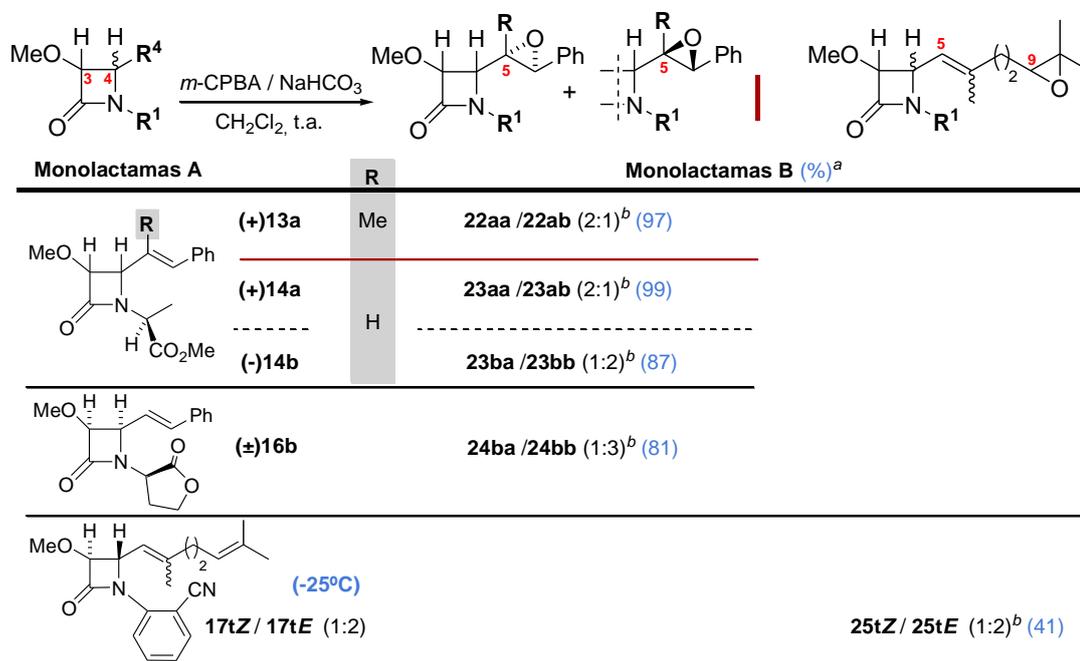
228 (a) Banik, B. K. y col. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 6551. (b) Banik, B. K. y col. *Heterocycles* 2003, 59, 505.

229 Cossío, F. P. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 3028.

230 Cossío, F. P. y col. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 925.

3.1.2.- SÍNTESIS DE EPOXIMONOLACTAMAS

Las epoximonolactamas requeridas en este trabajo (esquema 3.3) fueron obtenidas desde las 2-azetidionas **13**, **14**, **16** y **17** por tratamiento con el ácido *m*-cloroperbenzoico.



^a Porcentaje referido al producto cromatográficamente puro.

^b Calculadas desde las señales mejor resueltas en los espectros de RMN-¹H de los brutos de reacción.

Esquema 3.3

Las reacciones de los compuestos **(+)**13a, **(+)**14a, **(-)**14b y **(±)**16b con ácido *m*-cloroperbenzoico durante 24 horas a temperatura ambiente condujeron a las correspondientes epoximonolactamas **22a**, **23a**, **23b** y **24b** como mezclas de los dos diastereoisómeros **a** (5 α ,6 α -oxiranil) y **b** (5 β ,6 β -oxiranil) en proporciones 2:1, 2:1, 1:2 y 1:3 respectivamente, desde las cuales, no fue posible aislar cromatográficamente puro ninguno de los ocho epóxidos. De igual manera, por tratamiento de una mezcla de las monolactamas **17tZ/17tE** (1:2) con *m*-CPBA y bicarbonato sódico durante 2 horas a -25°C se obtuvo una mezcla 1:2 de las epoximonolactamas **25tZ/25tE** que tampoco fue posible resolver por sucesivas cromatografías sobre gel de sílice.

Las datos de RMN ¹H más característicos de estas cinco mezclas diastereoisoméricas se detallan en la tabla siguiente.

Tabla 3.3.- Datos espectroscópicos de los epóxidos **22–25**.^a

Epóxido	RMN ¹ H δ (ppm) (J, Hz)		Epóxido	RMN ¹ H δ (ppm) (J, Hz)		
	H-4	H-5		H-4	H-5	H-9
22aa	3.73 <i>d</i> (5.5)	----	24ba	4.09 <i>dd</i> (4.6, 6.4)	3.22 <i>dd</i> (1.9, 6.4)	----
22ab	4.06 <i>d</i> (5.1)	----	24bb	3.64 <i>dd</i> (4.6, 8.1)	3.36 <i>dd</i> (2.0, 8.1)	----
23aa	3.76–3.82 <i>m</i>	3.24 <i>dd</i> (2.0, 8.3)	25tZ	5.22 <i>dd</i> (1.8, 9.3)	5.14 <i>d</i> (9.3)	2.75 <i>dd</i> (4.9, 7.3)
23ab	3.76–3.82 <i>m</i>	3.23 <i>dd</i> (2.0, 8.3)	25tE	5.22 <i>dd</i> (1.8, 9.3)	5.13 <i>d</i> (9.3)	2.59 <i>dd</i> (4.9, 7.3)
23ba	3.66 <i>dd</i> (4.4, 7.4)	3.23 <i>dd</i> (2.0, 7.4)	^a Datos deducidos de los espectros realizados a las respectivas mezclas diastereoisoméricas.			
23bb	3.52 <i>dd</i> (4.6, 8.4)	3.40 <i>dd</i> (2.0, 8.4)				

La estereoquímica del anillo oxiránico en los epóxidos **22–24** se ha intentado determinar desde los datos obtenidos para el hidrógeno H4 en los espectros de RMN-¹H de estos compuestos y las conformaciones más estables por giro alrededor del enlace C4–C5 calculadas teóricamente (Chem3D) para cada uno de los isómeros.²²⁷

Para el isómero **22aa** el mínimo de energía corresponde a una conformación **A** (Figura 3.2), con el enlace C5–C6 *anti* respecto al enlace C4–N, mientras que para el isómero **22ab** se encuentran dos mínimos con la misma energía, uno con el enlace C5–O en *anti* respecto al enlace C4–N (**B**) y otro con los enlaces C5–Me y C4–N en disposición *anti* (**C**).

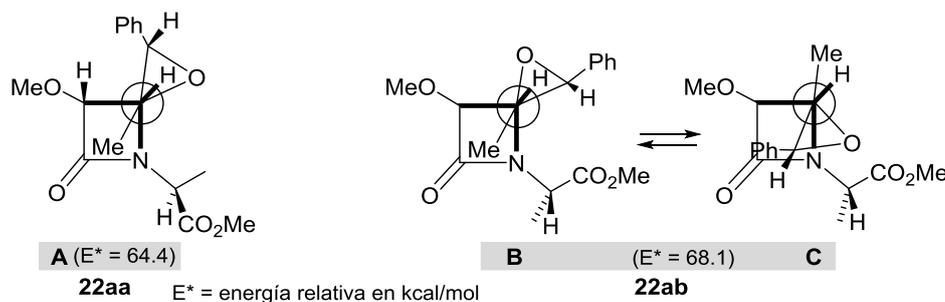


Figura 3.2

Los desplazamientos químicos del protón H4 nos permiten asignar las configuraciones de los epóxidos, pues dicho protón aparece en uno de los isómeros más apantallado por el anillo oxiránico que en su diastereoisómero, lo cual puede explicarse teniendo en cuenta que en el isómero **22aa** predomina un sólo conformero mientras que en **22ab** hay dos conformaciones isoenergéticas y únicamente en una de ellas el protón H4 queda en la zona de apantallamiento del epóxido. En consecuencia, al isómero con el H4 más apantallado **22aa** se le asigna la configuración ($5\alpha, 6\alpha$) y al más desapantallado **22ab** la ($5\beta, 6\beta$), es decir ($3R, 4R, 5S, 6S$) para el primero y ($3R, 4R, 5R, 6R$) para el segundo dado que, la configuración del carbono C1' está definida como (*S*) desde el aminoácido de partida L-alanina

De una forma semejante se asignan las configuraciones de los dos isómeros **24ba** y **24bb**, los cuales presentan dos conformaciones isoenergéticas (**D** y **E**) y un sólo isómero conformacional (**F**), respectivamente (Figura 3.3). Por tanto, al isómero con el H4 más apantallado **24bb** se le asigna la configuración ($5\beta, 6\beta$) y al más desapantallado **24ba**, la ($5\alpha, 6\alpha$).

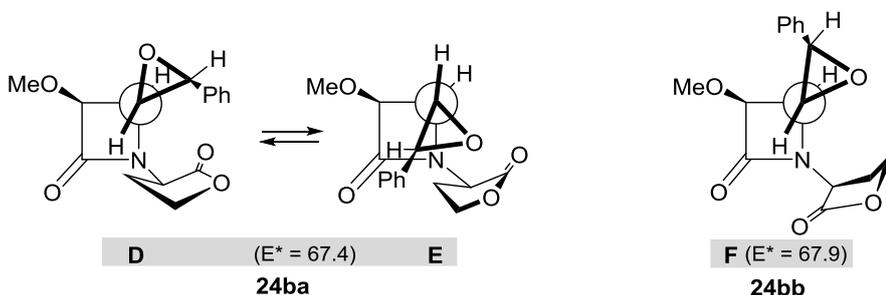


Figura 3.3

Para los cuatro epóxidos **23** no fue posible asignar la estereoquímica del anillo oxiránico a partir de los datos disponibles pues, a diferencia de los compuestos **22** y **24**, únicamente predomina un conformero para cada uno de los diastereoisómeros (Figura 3.4) y en ambos casos el efecto del epóxido sobre H4 es equivalente, como se refleja en los datos de la tabla 3.3. Por ello, la estereoquímica que se propone para estos compuestos en el esquema 3.3 está basada en aquella de los productos que se obtuvieron de sus reacciones con Cp_2TiCl (compuestos **58aa**, **58ab**, **58bb** y **59aa**) y que se discutirán más adelante.

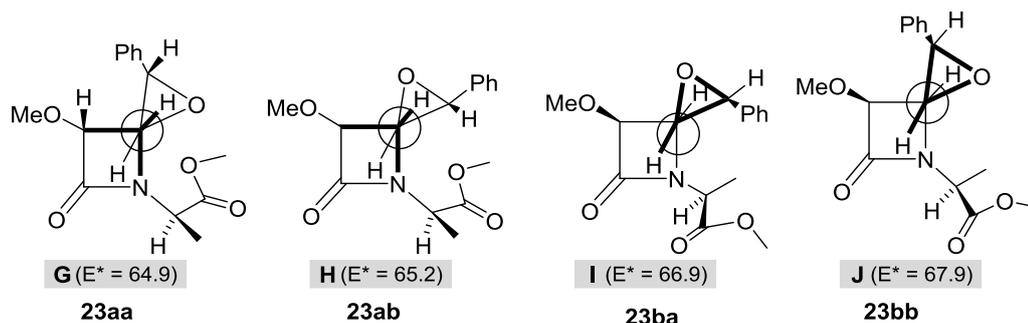
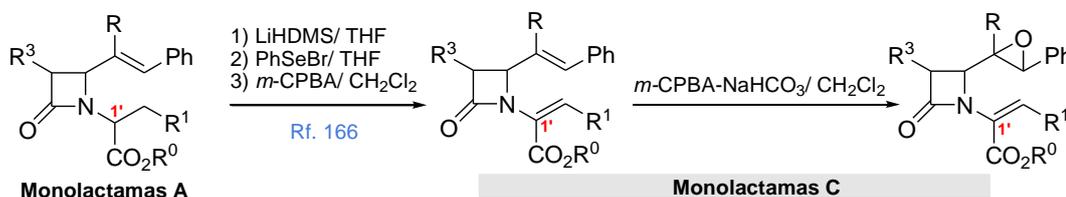


Figura 3.4

Tampoco pudo ser determinada la estereoquímica en C9 del anillo oxiránico a partir de los datos de RMN-¹H disponibles de los epoxibenzonitrilos **25tZ** y **25tE** y de los compuestos que se obtuvieron de sus reacciones con Cp₂TiCl (60tZ y 60tE)

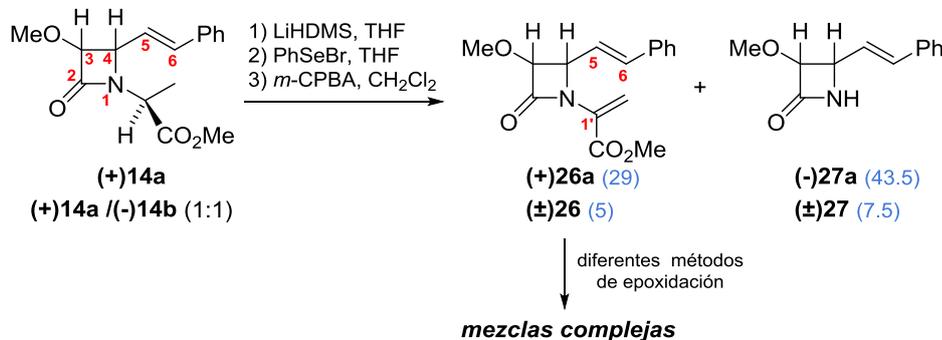
3.1.3.- PREPARACIÓN DE β-LACTAMAS INSATURADAS EN C1' (Monolactamas C)

La preparación de las **Monolactamas C** (esquema 3.4) fue inicialmente diseñada por transformación de las 2-azetidionas **11–16** (**Monolactamas A**) obtenidas por reacción de Staudinger con las iminas derivadas de α-aminoácidos a través de las reacciones consecutivas: enolización, alquilación y β-eliminación.¹⁶⁶ Algunos de los compuestos obtenidos serían posteriormente epoxidados con ácido *m*-cloroperbenzoico para estudiar el comportamiento de estos epóxidos frente al Cp₂TiCl (*Objetivo 2* de este trabajo).



Esquema 3.4

Comenzamos estudiando el comportamiento de los isómeros **14** que, tal y como se puede observar en el siguiente esquema, condujeron a una mezcla (2:3) de la monolactama **26** y la 2-azetidionona **27**, no sustituida en N1.



Esquema 3.5

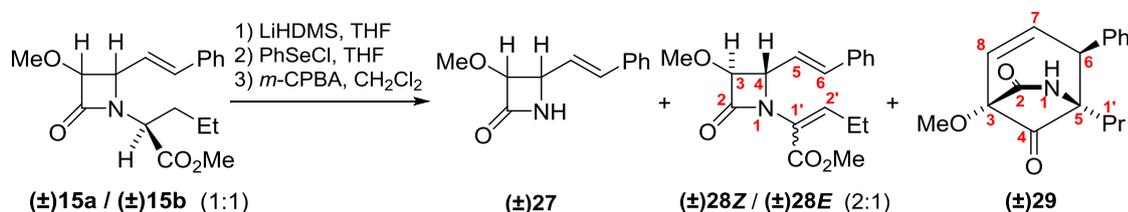
Todos los intentos llevados a cabo para conseguir la epoxidación del grupo estirilo en los compuestos **26** resultaron negativos, al igual que observamos con otras monolactamas sustituidas en N1 con un éster acrílico. En todos los casos ensayados siempre obtuvimos mezclas complejas de reacción de difícil

resolución cromatográfica; por esta razón preparamos los epóxidos **22–24** (**Monolactamas B**), los cuales pudieron ser transformados en las correspondientes **Monolactamas C**, como se verá más adelante.

Los compuestos **26** y **27** presentan en sus espectros de IR bandas del anillo β -lactámico (1760 cm^{-1}) y los datos de RMN están en consonancia con las estructuras propuestas. Todos los datos físicos del isómero **27a** fueron concordantes con los descritos en bibliografía para este compuesto^{127,173b,219}

La evolución de los compuestos **14** hasta las β -lactamas **27** puede explicarse tal y como se muestra en el esquema 3.7 (*ruta a*), donde se propone un posible mecanismo de formación para este compuesto desde los diastereoisómeros **15**.

Una vez observado el comportamiento de las monolactamas **14** estudiamos la mezcla diastereomérica **(+)-11a/(-)-11b** (5:7), obtenida desde L-fenilalanina, para la que por CCF nunca observamos su evolución tras la adición del bromuro de fenil selenio. Seguidamente, llevamos a cabo la secuencia de las tres reacciones con la mezcla equimolecular de las monolactamas **(±)15a/b** (esquema 3.6)²³¹ que, tras la purificación cromatografía del bruto de reacción, condujo a la *cis*-2-azetidiona **(±)27** (37%), a una mezcla 2:1 de las *trans*-monolactamas **(±)28Z/±)28E** (13%) y a la γ -lactama bicíclica cristalina **(±)29** (25%).



Esquema 3.6

La estereoquímica *cis/trans* para los sustituyentes en C3 y C4 asignada para estos compuestos **27** y **28** fue establecida claramente en base a las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos H-3 y H-4 observadas en sus espectros de RMN-¹H ($J_{3,4} = 2.0\text{ Hz}$, **28** y $J_{3,4} = 4.6\text{ Hz}$, **27**). En los compuestos **28** la geometría del doble enlace C1'=C2' fue propuesta por los desplazamientos químicos observados en RMN-¹H para los hidrógenos H2' que, de acuerdo con los cálculos teóricos,²²⁷ deberá estar más apantallado en el isómero *E*. De esta forma, el isómero que presenta el H-2' a δ : 6.28 ppm ha sido asignado como *E* y al que lo presenta a δ : 6.80 ppm se le asignó la estereoquímica *Z*.

Los datos espectroscópicos del compuesto cristalino **29** difieren mucho de los esperados para una β -lactama. En su espectro de IR se observan bandas de absorción a 3200 , 1787 y 1723 cm^{-1} las cuales, junto con las señales observadas en RMN de ¹³C a δ : 204.0 y 169.9 ppm, ponen de manifiesto la presencia de las funciones cetona y γ -lactama en su estructura. Otras señales observadas en el espectro de ¹³C están en consonancia con la presencia de grupos fenilo, metoxilo y propilo, observándose además dos C_{sp3} cuaternarios y tres metinos (dos vinílicos y uno alifático) cuyos hidrógenos, en el espectro RMN-¹H aparecen como un sistema ABX con constantes de acoplamiento $J_{AB} = 9.6\text{ Hz}$, $J_{AX} = 2.5\text{ Hz}$, $J_{BX} = 2.5\text{ Hz}$. Todos estos datos, junto con los proporcionados por los espectros HMQC y HMBC nos llevaron a proponer la estructura mostrada en el esquema 3.6 para el compuesto **29**, estructura que fue confirmada por cristalografía de rayos-X. (Figuras 3.5 y 3.6). Los datos cristalográficos más significativos así como las dimerizaciones por enlaces de hidrógeno están recogidos en el apartado 6.2 (p. 183).

231 Grande, M. y col. *Arkivoc* 2010, iii, 228.

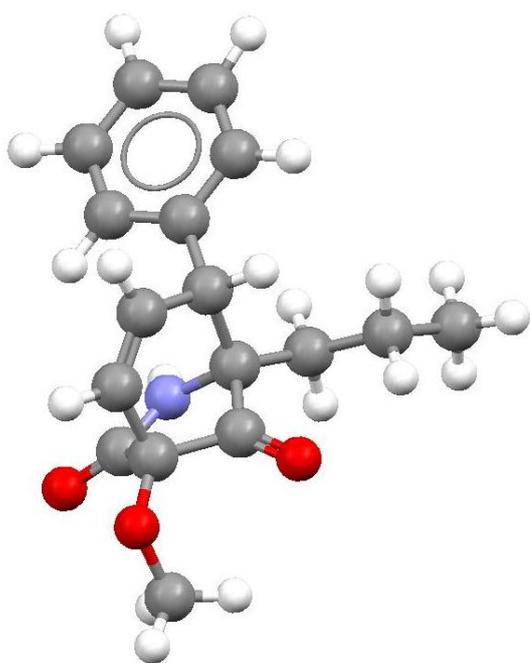


Figura 3.5. Estructura de rayos-X del compuesto 29

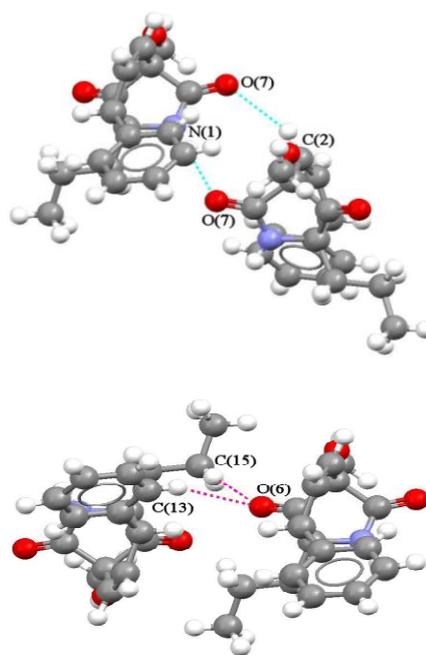
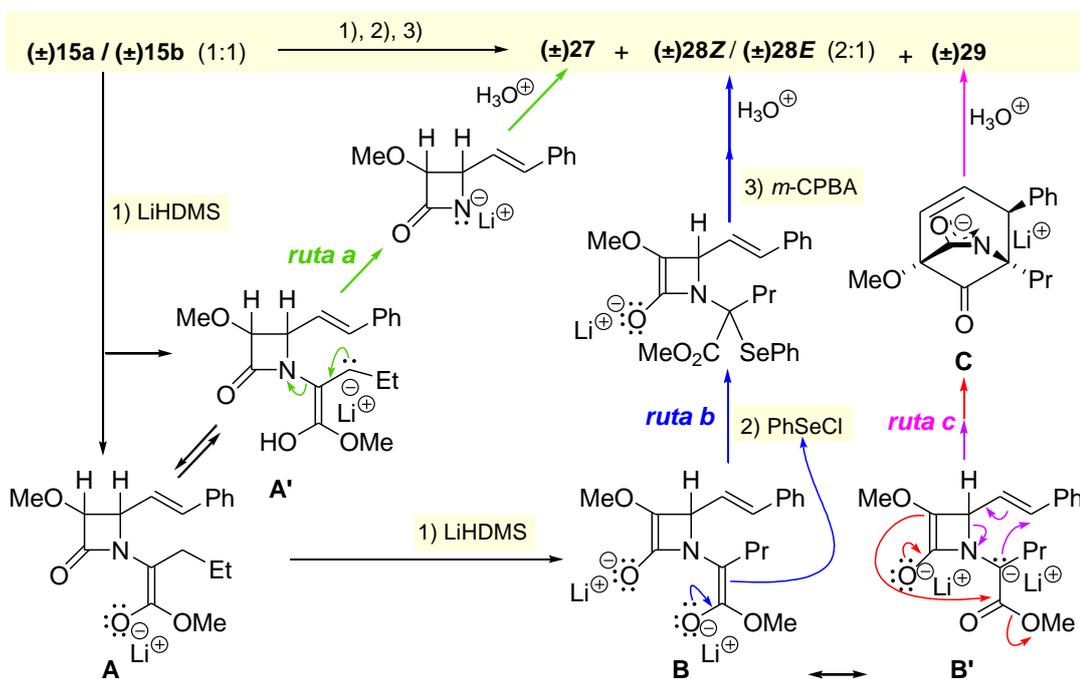


Figura 3.6. Dímeros del compuesto 29

La evolución de los diastereoisómeros **15** por los sucesivos tratamientos con LiHDMS, PhSeCl y *m*-CPBA puede explicarse tal y como se muestra en el esquema siguiente.

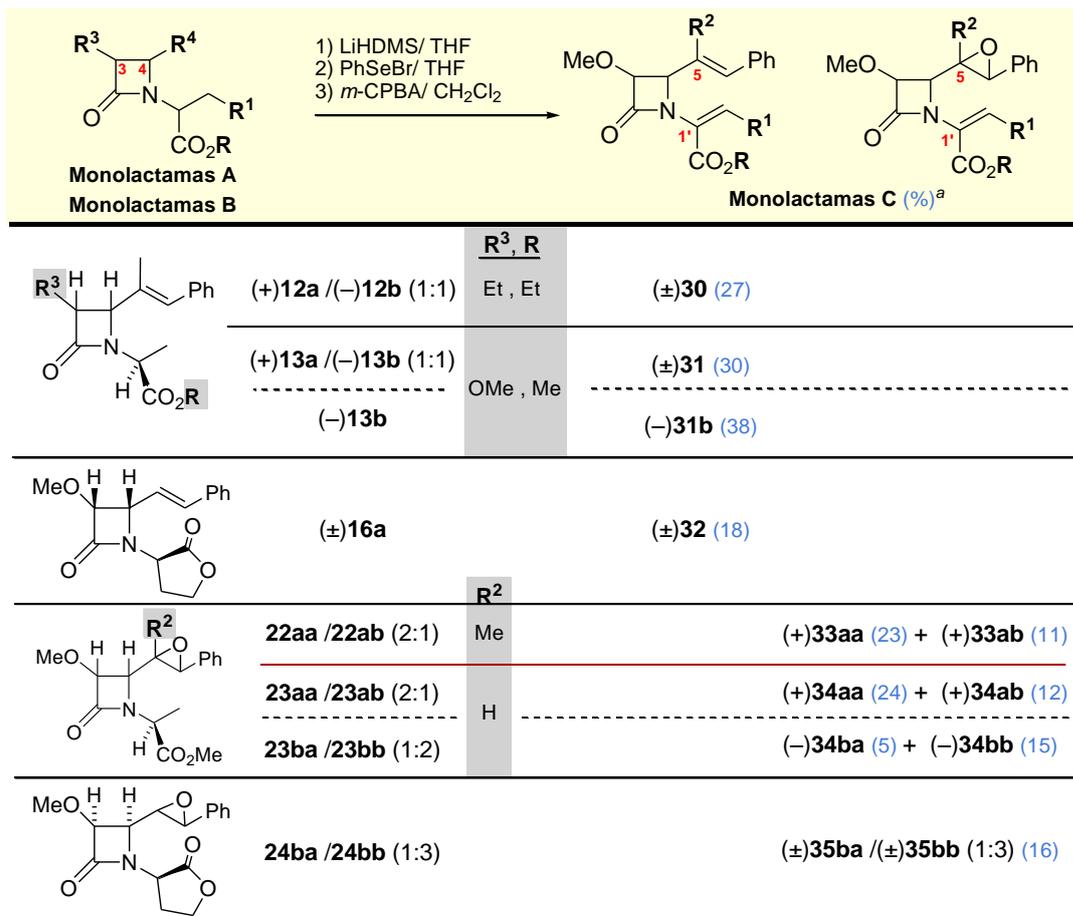


Esquema 3.7

El carbanión **A'**, en equilibrio con el enolato **A**, o formado directamente desde **15**, puede evolucionar por β-eliminación seguida de protonación hasta la 3,4-*cis*-2-azetidiona **27** (*ruta a*). Un exceso de base puede conducir al dianión **B**, el cual después del ataque al PhSeCl, seguido de oxidación con *m*-CPBA y β-eliminación del derivado fenilselenóxido, puede dar las 3,4-*trans*-2-azetidionas **28** con un éster α,β-

insaturado sobre N1 (*ruta b*). Finalmente, el mismo dianión **B** puede sufrir una doble condensación intramolecular hasta el intermedio bicíclico **C**, el cual por tratamiento ácido conducirá al compuesto bicíclico **29** (*ruta c*).

A pesar de los bajos rendimientos obtenidos en la preparación de las *cis* y *trans*-2-azetidionas **26** y **28**, respectivamente, decidimos seguir utilizando los sucesivos tratamientos con LiHMDS, PhSeBr y *m*-CPBA para la transformación de otras **Monolactamas A** (**12**, **13** y **16**) y de todas las **Monolactamas B** (**22–24**) con el propósito de preparar el mayor número de **Monolactamas C** (Esquema 3.8). Estos compuestos junto con las **Monolactamas A** y **B** serán evaluados como potenciales inhibidores de la HLE (*Objetivo 1* de este trabajo).



^a Porcentaje referido al producto cromatográficamente puro.

Esquema 3.8

Los espectros de RMN ¹H realizados a los brutos de reacción presentaban en todos los casos un singulete ancho entre 6.50 ≤ δ ≤ 7.20 ppm asignado al H1 del compuesto **27**, monolactama que sin embargo nunca llegamos a aislar tras la purificación por cromatografía sobre gel de sílice.

Todas las nuevas **Monolactamas C** obtenidas (**30–35**) presentaban en sus espectros de RMN-¹H señales del nuevo sistema conjugado y unos valores para la constante de acoplamiento entre los hidrógenos H3/H4 igual o superior a 4.9 Hz por lo que se deduce que durante el proceso no se ha epimerizado el carbono C3 del anillo β-lactámico, contrariamente a lo observado en las *trans*-monolactamas **28** que fueron preparadas desde **15**. Posiblemente, en este último caso debimos trabajar con un exceso de base que provocó además, la formación del producto de reordenamiento **29**.

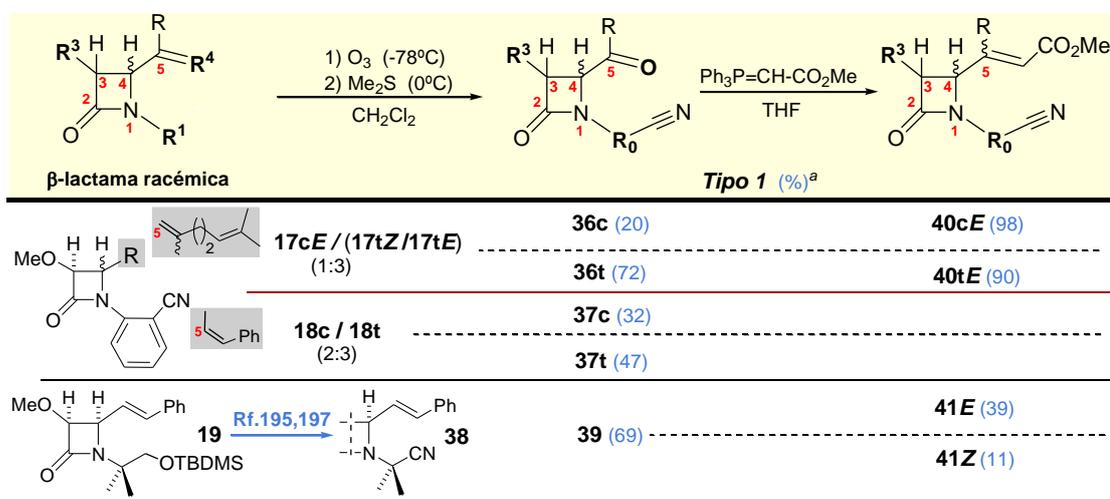
3.1.4.- PREPARACIÓN DE CIANOCARBONIL-β-LACTAMAS

Desde las β-lactamas racémicas sintetizadas por reacción de Staudinger (esquema 3.1) se han preparado los dos tipos de cianocarbonil 2-azetidionas que se indican en el esquema 3.9. Ambos tipos de compuestos serán utilizados en las reacciones con Cp₂TiCl (*Objetivo 3* de este trabajo).



Esquema 3.9

La preparación de los cianocarbonilos **Tipo 1** se detalla en el esquema siguiente.



^a Porcentaje referido al producto cromatográficamente puro.

Esquema 3.10

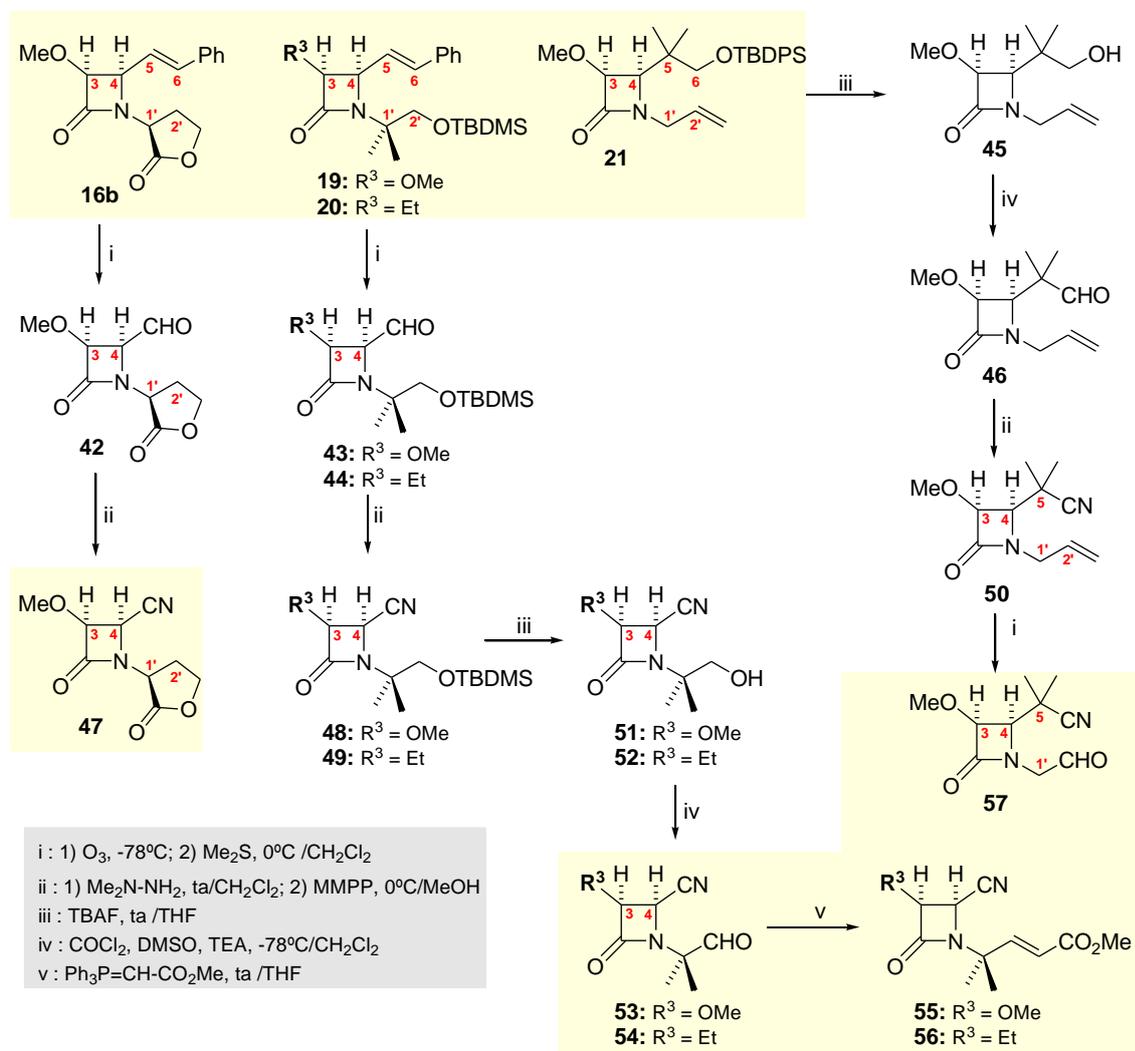
Por ozonólisis reductora de diferentes mezclas de los benzonitrilos **17** [**17cE** / **17tZ/E** (1:3)] y **18** [**18c/18t** (2:3)] se obtuvieron cromatográficamente puros los isómeros 3,4-*cis/trans* de los aldehídos **36** y cetonas **37** con rendimientos globales del 92% y 79%, respectivamente. En las mismas condiciones de reacción, el nitrilo **38**, preparado desde la monolactama **19** según la metodología desarrollada en nuestro grupo de trabajo,^{195,197} condujo al aldehído **39** con el 69% de rendimiento.

El tratamiento de cada uno de los cianoaldehídos **36c**, **36t** y **39** con el iluro de fósforo estabilizado metoxicarbonilmetilidentrifenílfosforano condujo a los correspondientes cianoésteres **40cE**, **40tE** y **41E**, **41Z**, tras la purificación de los brutos de reacción por cromatografía sobre gel de sílice.

La preparación de los cianocarbonilos **Tipo 2** se detalla en el esquema 3.11. Desde las monolactamas **16b**, **19** y **20** mediante ozonólisis reductora y posterior tratamiento de los aldehídos resultantes **42**, **43** y **44** por reacción con *N,N*-dimetilhidrazina y MMPP,²³² condujeron a los correspondientes 4-ciano-2-azetidionas **47**, **48** y **49**, mientras que el ciano derivado **50**, fue obtenido desde la monolacta **21** en tres etapas: hidrólisis del sililderivado con TBAF, oxidación de Swern del alcohol **45** y reacción del aldehído **46** con *N,N*-dimetilhidrazina y MMPP.

²³² Lassaletta, J. M. y col. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 141.

Las 4-ciano-2-azetidionas **48** y **49** mediante hidrólisis del sililderivado con TBAF y oxidación Swern de los hidroxilos **51** y **52** condujeron a los cianoaldehdos **53** y **54** los cuales, por reacción de Wittig, fueron transformados en los cianoésteres **55** y **56**. Finalmente el derivado **50** por ozonólisis reductora condujo al cianoaldehído **57**.



Esquema 3.11

La determinación estructural de las cianocarbonil-β-lactamas **Tipo 1** y **Tipo 2** fue llevada a cabo por métodos espectroscópicos de IR y de RMN. En la Tabla 3.4 se recogen los datos físicos más representativos para estos compuestos.

Los espectros de IR presentaban las bandas correspondientes al grupo ciano y al carbonilo de las funciones β-lactama, aldehído o cetona, γ-lactona y éster insaturado, confirmándose las funciones aldehído y éster α,β-insaturado por los desplazamientos químicos observados en RMN ¹H para los H5 o H2' (δ ≥ 9.46 y ppm, celdas verdes) y para los H2' o H5 (6.38 ≤ δ ≤ 7.01 ppm, celdas amarillas).

Como se puede observar en la tabla 3.4, en todos los compuestos se mantiene la constante de acoplamiento 3,4-*cis* entre los sustituyentes del anillo β-lactámico ($J_{3,4} \geq 4.5$ Hz), a excepción de **36t**, **37t** y **40tE** ($J_{3,4} \leq 2.4$ Hz),^{107a,224} y para todos los ésteres α,β-insaturados se ha observado una geometría *E* ($J_{5(2),6(3')} \geq 15.7$ Hz) del doble enlace, a excepción de la monolactama **41Z** ($J_{5,6} = 11.5$ Hz).

Tabla 3.4.- Polaridad y datos espectroscópicos de cianocarbonil-β-lactamas **Tipo 1** y **Tipo 2**.

Comp.	R _f (x : y) hex./AcOEt	IR, cm ⁻¹				RMN ^a (J, Hz)		
		CN	CON	CO	CO ₂ R	C4 H4	C5 H5	C2' H2'
36c	0.36 (1:1)	2228	1773	1716	---	65.4 5.57 ^b d (5.7)	194.8 9.80 s	100.1 ---
36t	0.16 (1:1)	2224	1779	1716	---	66.9 5.37 ^b d (2.3)	194.2 9.95 s	100.3 ---
37c	0.10 (7:3)	2224	1770	1721	---	65.7 5.55 d (5.9)	201.2 ---	99.3 ---
37t	0.16 (7:3)	2223	1772	1721		67.3 5.38 d (2.4)	201.8 ---	99.7 ---
39	0.18 (1:1)					64.2 4.47 dd (2.0, 5.6)	197.3 9.68 d (2.0)	119.5 ---
40cE	0.21 (7:3)	2224	1770		1721	5.56 dd(5.1, 7.9)	6.94 dd (7.9, 15.8)	---
40tE	0.22 (7:3)	2226	1772		1721	5.23 dd(1.8, 7.2)	7.01 dd (7.2, 15.7)	---
41E	0.29 (1:1)	2228	1768	---	1724	59.1 4.44 dd (4.8, 8.9)	141.9 6.87 dd (8.9, 15.8)	119.6 ---
41Z	0.39 (1:1)	2224	1767		1724	55.9 5.64 dd (5.1, 8.9)	143.6 6.38 dd (8.9, 11.5)	120.0 ---
47	0.46 (1:9)	2253	1772		1772	48.7 4.82 d (4.6)	114.4 ---	27.1 2.69–2.83 m 2.82–3.08 m
53	0.23 (8:2)	2252	1774	1716		4.41 d (4.4)		9.57 s
54	0.36 (8:2)	2248	1774	1716		4.45 d (5.3)	---	9.46 s
55	0.27 (7:3)	2248	1768		1723	46.3 4.38 d (4.5)	115.2 ---	148.5 6.92 d (15.9)
56	0.42 (7:3)	2235	1767		1729	42.7 4.28 d (5.4)	116.6 ---	149.2 6.92 d (15.9)
57	0.30 (7:3)	2248	1754	1716		64.0 4.04 d (5.2)	34.3 ---	195.0 9.55 s

^aEn RMN-¹H se indica entre paréntesis el valor en Hz de las constantes de acoplamiento a tres enlaces.

^bSeñales que junto a δ: 5.03 d y 4.68 d ppm para el H3 en **36c** y **36t**, respectivamente, corresponden a los isómeros más estables por giro alrededor de los enlaces C4–C5 y N1–C1'.

Los espectros de RMN-¹H de algunas fracciones aisladas por CC durante la purificación de las monolactamas **36**, presentaban para cada uno de los protones H3 y H4 dos señales distintas tanto en el isómero **36c** como en el **36t** (ver Figura 3.7). Esta duplicidad de señales, puede explicarse por la existencia de dos isómeros rotacionales particularmente estables (tipo *s-cis/s-trans*) debido a la extensión de la conjugación entre el sistema aromático y la amida.

Mediante cálculos teóricos²²⁷ (Figura 3.7) comprobamos que para cada uno de los diastereoisómeros **36** el giro alrededor del enlace N1-C1' está restringido porque los dos conformeros rotacionales (**A** y **B**, para **36c**; **C** y **D**, para **36t**) se encuentran separados por barreras de energía superiores a 20kcal/mol, lo que permite explicar la detección de los cuatro isómeros en el espectro de RMN ¹H a temperatura ambiente.

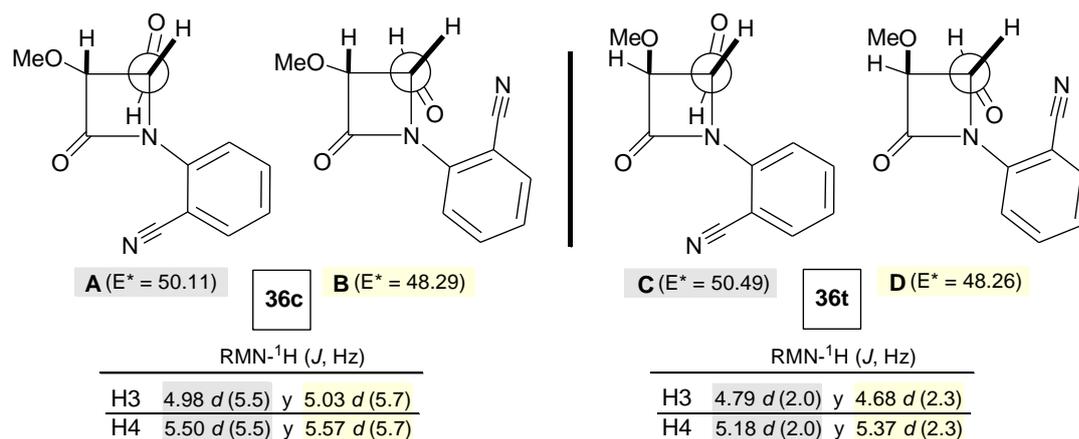


Figura 3.7

Las cuatro estructuras anteriores permiten explicar las señales de los protones H3 y H4 observadas en los espectros de RMN ^1H . Las constantes de acoplamiento permiten distinguir las señales de los isómeros *cis* ($J > 5\text{Hz}$) y *trans* ($J < 3\text{Hz}$) y en cada diastereoisómero el efecto desapantallante del sistema conjugado permite explicar el hecho de que H4 se encuentre más desapantallado que H3. Y si nos fijamos en las señales de H4, vemos que en **36t** los protones H4 están menos desapantallados que en **36c**, lo cual puede explicarse por la disposición *cis* del grupo metoxilo de C3, como ocurre en otras 3-metoxi- β -lactamas.

3.2.- REACCIONES RADICALARIAS

Las reacciones con Cp_2TiCl que se desarrollarán en este apartado han sido llevadas a cabo adicionando la disolución verdosa de la especie de Ti(III) sobre la disolución del sustrato en THF (adición directa) o adicionando la disolución del sustrato sobre la disolución del Cp_2TiCl (adición inversa). Como sustratos se han utilizado muchas de las monolactamas preparadas en el apartado anterior y diferentes cianocarbonilos lineales comerciales o que fueron preparados por síntesis sencillas.

3.2.1.- REACCIONES DE EPOXIMONOLACTAMAS CON Cp_2TiCl

Con el ánimo de completar los estudios llevados a cabo en nuestro grupo de trabajo sobre las reacciones de epoxi-2-azetidionas con Cp_2TiCl , en este trabajo hemos estudiado los procesos 6-*endo* en los epoxiéteres enantioactivos **34** y el doble proceso en cascada^{201,202b,207a,211} 6-*endo*-7-*exo* en los *trans*-benzocarbonilos **25**. Con estas reacciones pretendíamos obtener los compuestos β -lactámicos bicíclicos y tetracíclicos **BC** y **T**, respectivamente (Figura 3.8), los cuales por manipulaciones químicas sencillas serían transformados en **BC1** y **T1**, compuestos que al no presentar grupos hidroxilos libres en sus estructuras, serían evaluados como potenciales inhibidores de la HLE.¹⁹⁶

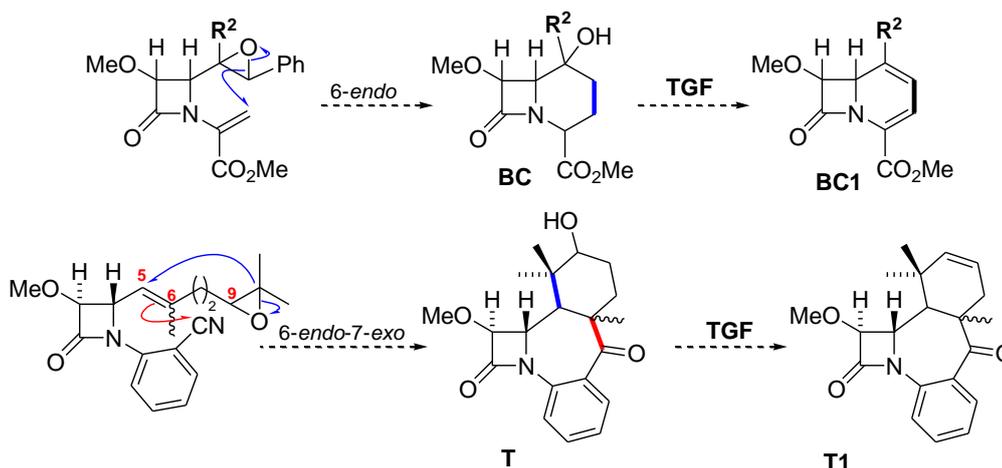
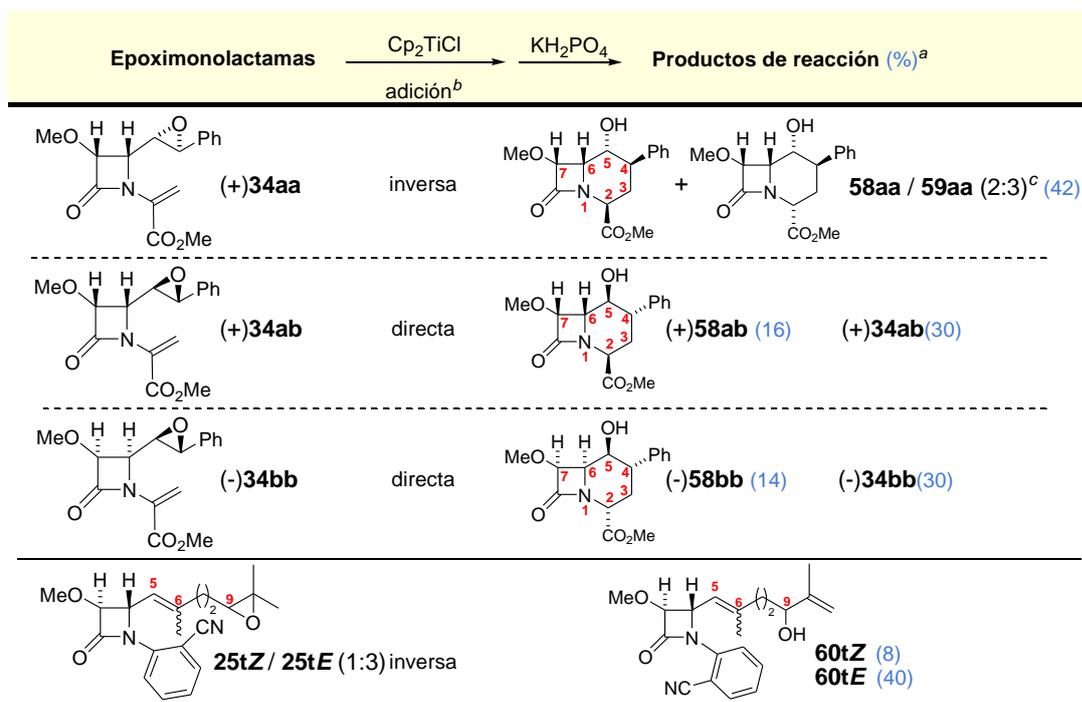


Figura 3.8

Sin embargo, tal y como se muestra en el esquema 3.12, solo las epoximonolactamas **34** condujeron a los productos de ciclación **BC** buscados, los cuales nunca fueron transformados en los compuestos insaturados **BC1** debido a los bajos rendimientos con los que transcurrieron estas reacciones.

Tal como se pone de manifiesto en el esquema siguiente, la reacción del epoxiéster (+)**34aa** con Cp_2TiCl condujo con un 42% de rendimiento por adición inversa, a una mezcla de las carbacefamincinas, epímeras en C2, **58aa/59aa** en proporción 2:3, desde la cual ninguno de los isómeros pudo ser aislado cromatográficamente puro. Las reacciones de los isómeros (+)**34ab** y (-)**34bb** con Cp_2TiCl en condiciones de adición directa condujeron, tras la purificación por CC de los brutos de reacción, a las carbacefamincinas (+)**58ab** y (-)**58bb** con rendimientos del 16% y 14%, respectivamente, junto con el 30% de los materiales de partida inalterados. Por otra parte, la reacción de una mezcla 1:3 de los epoxibenzonitrilos **25tZ/25tE** con Cp_2TiCl por adición inversa, nos permitió aislar, tras la purificación cromatográfica del bruto de reacción los hidroxibenzonitrilos **60tZ** y **60tE** con rendimientos del 8% y 40%, respectivamente.



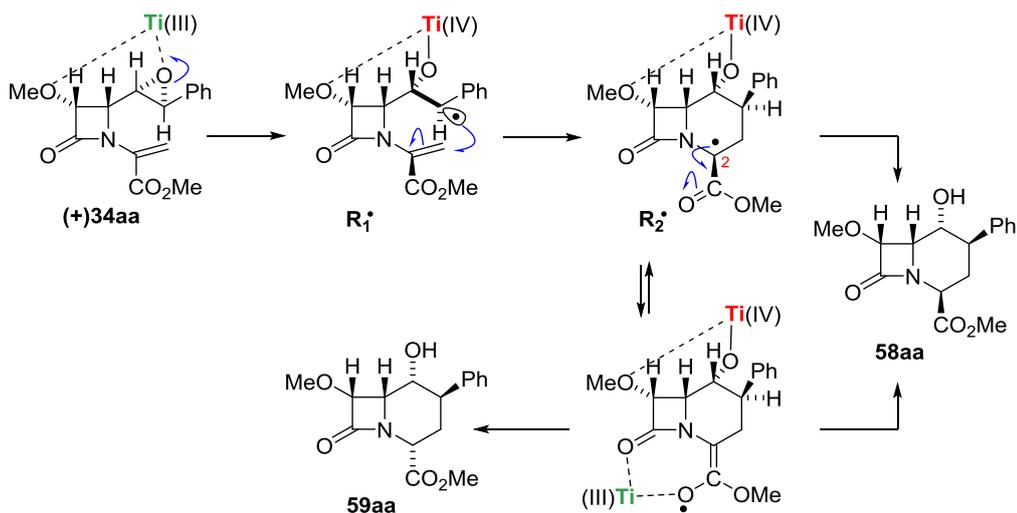
^a Porcentaje referido al producto cromatográficamente puro. ^b Adición inversa: disolución del epóxido sobre la disolución verdosa del reactivo de Ti(III); adición directa: disolución verdosa del reactivo de Ti(III) sobre la disolución del epóxido. ^c Proporción calculada desde las señales mejor resueltas en el espectro de RMN ¹H del bruto de reacción.

Esquema 3.12

La determinación estructural de los compuestos obtenidos en estas reacciones se ha llevado a cabo por métodos espectroscópicos y por espectrometría de masas y la configuración absoluta propuesta para las bilactamas **58** será discutida en el apartado 3.3 de esta memoria (pág. 80).

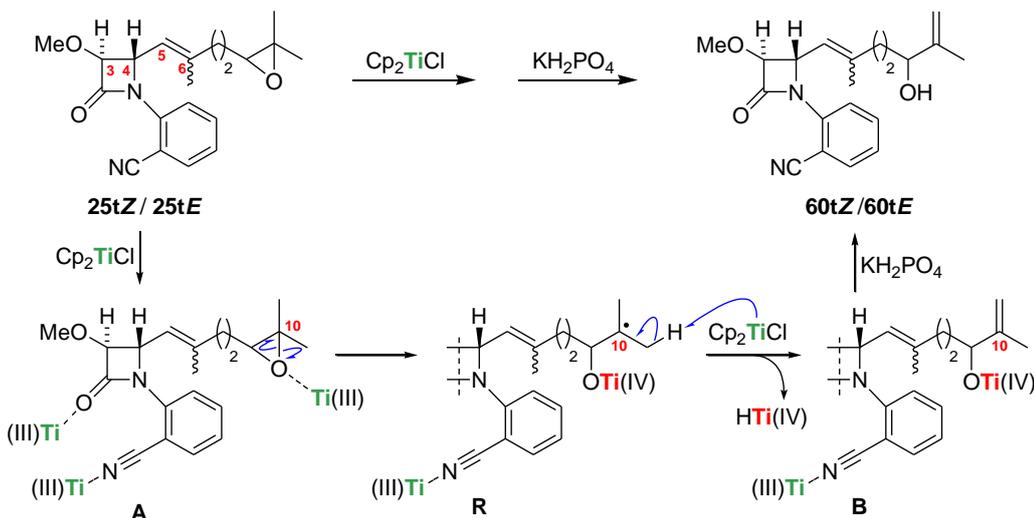
Los resultados descritos para el epoxiéster **(+)-34aa** están de acuerdo con aquellos previamente obtenidos desde el compuesto racémico $(\pm)\mathbf{34}$,¹⁹⁶ sin embargo, este último compuesto se mantuvo inalterado en la reacción con Cp_2TiCl por adición directa, contrariamente a lo observado para el diastereoisómero **(+)-34ab** y el enantiómero **(-)-34bb**.

De los resultados obtenidos con los tres isómeros **34** se concluye que los procesos radicalarios 6-*endo* son altamente diastereoselectivos, en particular bajo condiciones de adición directa. En los tres casos se observa que la apertura del epóxido y el ataque del radical al doble enlace conjugado tiene lugar de forma estereoespecífica pues el hidroxilo y el fenilo permanecen con configuración *trans* en todos los casos, sin epimerización del radical intermedio. La diferencia de comportamiento en función del modo de reacción podría explicarse cómo se detalla en el esquema 3.13 para el isómero **(+)-34aa**. En el caso de la adición directa, el epoxiéster se encuentra en exceso respecto al reactivo, de tal forma que la ciclación evoluciona rápidamente a través del radical en C2 (R_2^\bullet), que es reducido por la cara alfa, más fácilmente accesible, para dar por hidrólisis ácida los derivados **58**. Por el contrario, cuando la reacción se hace por adición del epóxido sobre el reactivo en exceso, éste puede coordinarse también con el radical intermedio en C2 a través del enol-radical que puede evolucionar hacia los productos de reacción cinético, **58**, y termodinámico, **59**.



Esquema 3.13

Respecto a la formación de los hidroxibenzonitrilos **60** proponemos el mecanismo que se detalla en el esquema siguiente:



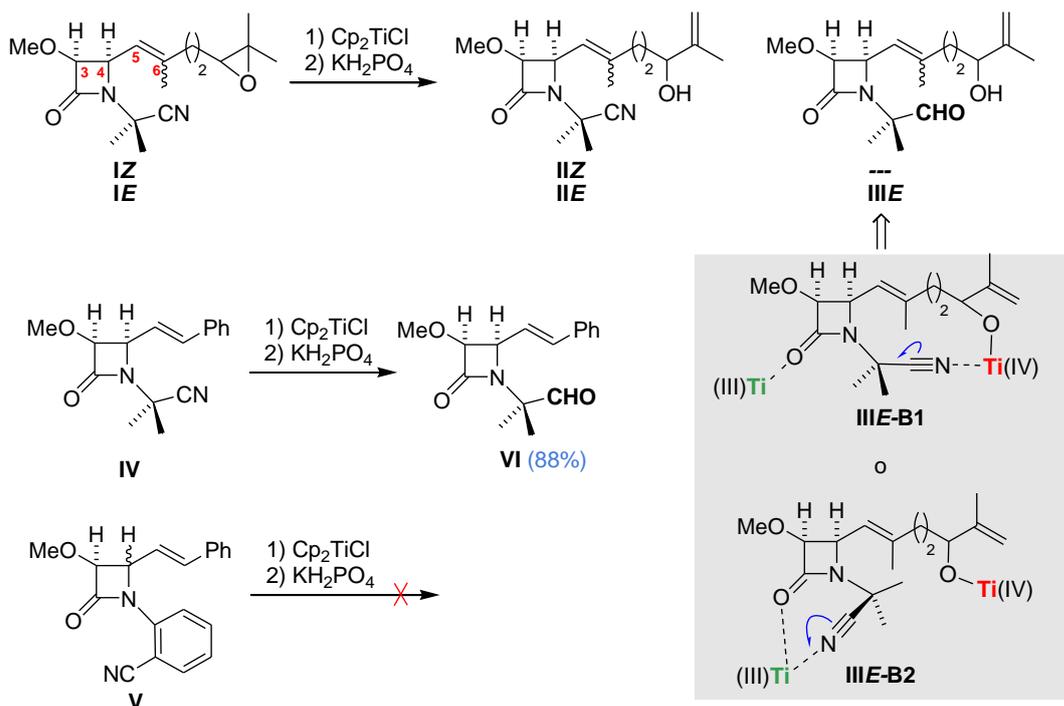
Esquema 3.14

Los aductos **A**, formados desde los epóxidos **25** por coordinación del reactivo de Ti(III) con el oxígeno oxiránico y con las funciones nitrilo^{207b,210,233} y carbonilo β-lactámico, pueden evolucionar por ruptura homolítica del anillo oxiránico²⁰¹ seguida de un proceso de desproporcionamiento intermolecular mixto entre los radicales alquílicos terciarios **R** y el reactivo de Ti(III),²³⁴ hasta HTi(IV) y los complejos **B**, los cuales, por hidrólisis ácida, conducirán a los alcoholes alílicos **60**.

Aunque la transformación de los 3,4-*trans*-epoxibenzonitrilos **25** hasta el hidroxibenzonitrilo **60Z** está de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro grupo de trabajo para la reacción de los 3,4-*cis*-epoxinitrilos **IZ** con Cp₂TiCl (Esquema 3.15),²²² sin embargo, la formación de un solo hidroxibenzonitrilo **60E** discrepa del resultado encontrado para el 3,4-*cis*-epoxinitrilo **IE**, el cual, en las mismas condiciones de reacción, condujo al hidroxinitrilo **II E** y al hidroxialdehído **III E**.

²³³ Itoh, K. y col. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224.

²³⁴ (a) Oltra, J. E. y col. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5522. (b) Oltra, J. E. y col. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10837.

Esquema 3.15²²²

Para la formación del aldehído **III E** se propuso una reducción de los posibles radicales *N*-titanioimidoilo, formados por ruptura homolítica del triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ en las complejaciones cíclicas del tipo **III E-B1** o **III E-B2**, por acción del reactivo de Ti(III) . Aunque la complejación cíclica **III E-B1** podría explicar mejor la diferente reactividad de los diastereoisómeros **IZ** y **IE** por razones estéricas, sin embargo, el posible complejo cíclico alternativo **III E-B2** puede explicar el excelente rendimiento obtenido para la formación del aldehído **VI** por reacción del nitrilo **IV** con Cp_2TiCl en condiciones de adición inversa. La falta de reactividad en los *cis*- y *trans*-benzonitrilos **V** podría explicarse por el mayor tamaño de la precomplejación cíclica entre la especie de Ti(III) con los grupos ciano y carbonilo que no debe ser efectiva en la generación de radicales *N*-titanioimidoilo.

Inicialmente pensamos que la reacción de los *trans*-epoxibenzonitrilos **25** podría aclararnos cual de las estructuras cíclicas **III E-B1** o **III E-B2** (esquema 3.15) sería responsable de la formación del hidroxialdehído **III E** sin embargo, la sola formación del hidroxinitrilo **60 E** en esta reacción no nos aporta nada nuevo y solamente podemos decir que la ausencia de aldehídos debe de estar asociada con el tamaño de los correspondientes complejos cíclicos **25t E-B1** y **25t E-B2**.

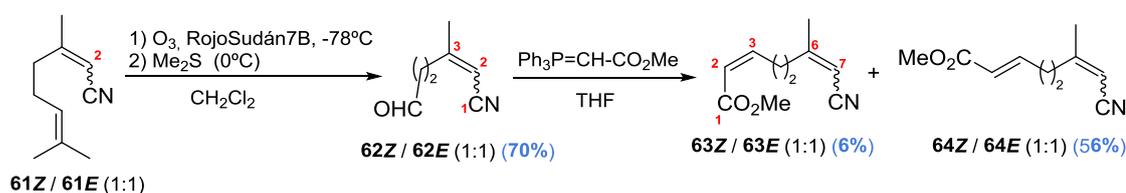
3.2.2.- REACCIONES DE CIANOCARBONILOS CON Cp_2TiCl

En base a los resultados comentados anteriormente y aceptando que algunas complejaciones cíclicas entre el reactivo de Ti(III) y los grupos ciano y carbonilo pueden generar radicales *N*-titanioimidoílo, decidimos estudiar si estos radicales podrían ser capturados por enlaces múltiples polares, con el objetivo de conseguir reacciones de ciclación intramolecular.

En los siguientes subapartados se presentan los resultados obtenidos con los diferentes sustratos estudiados.

3.2.2.1.- Reacciones de cianocarbonilos lineales y monocíclicos

Los cianocarbonilos lineales utilizados en este trabajo fueron preparados desde el nitrilo insaturado comercial **61** (mezcla 1:1 de diastereoisómeros) según se indica en el esquema siguiente.



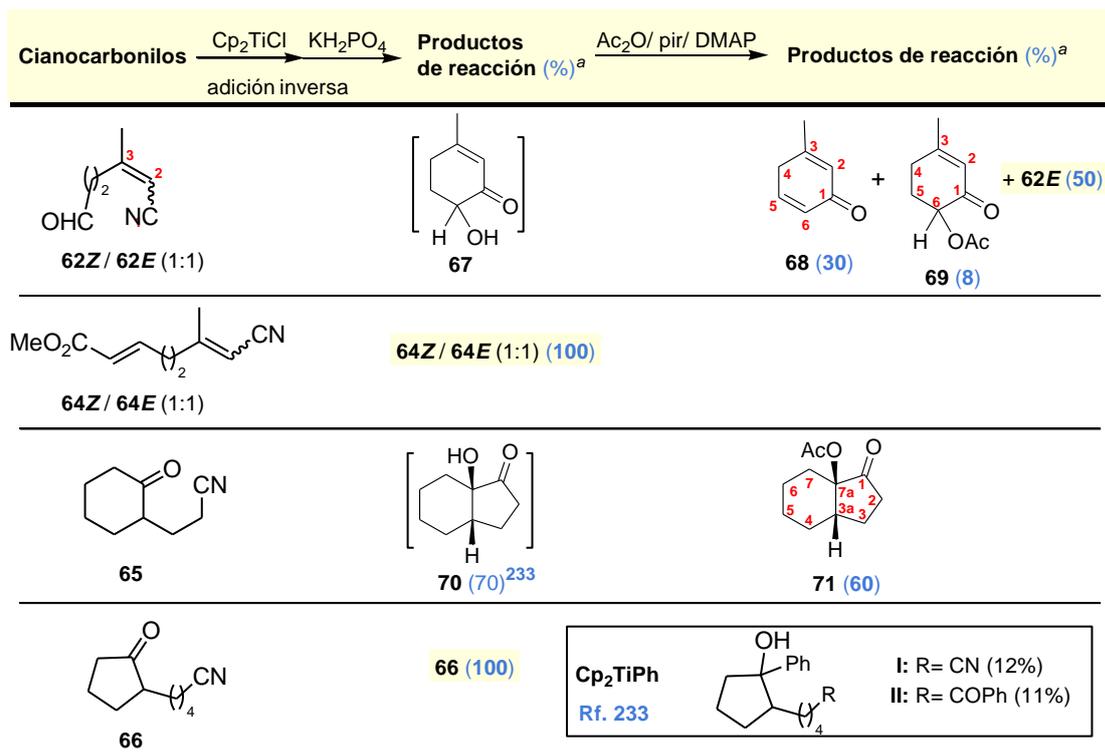
Esquema 3.16

Por ozonólisis selectiva y reductora del nitrilo comercial **61** se obtuvo una mezcla al 50% de los aldehídos **62Z** y **62E**, con un rendimiento del 70%, la cual por reacción de Wittig condujo a una mezcla 1:9 de los diastereoisómeros en $\text{C}2=\text{C}3$ **63** (*Z*) y **64** (*E*), donde cada uno de estos isómeros estaba constituido por una mezcla 1:1 de diastereoisómeros en $\text{C}6=\text{C}7$. Tras sucesivas cromatografías sobre gel de sílice se pudieron aislar 180 mg de la mezcla **64Z/64E** y 20 mg de la mezcla **63Z/63E**, lo que debido a la escasez de este último producto nos impidió estudiar la reactividad de los isómeros **63** frente al Cp_2TiCl .

Estudiamos seguidamente las reacciones de los cianoaldehídos **62**, los cianoésteres **64** y los acetonitrilos monocíclicos **65** y **66**. Estos últimos compuestos han sido estudiados por Itoh, K. y colaboradores²³³ frente al Cp_2TiPh , un reactivo más fuerte que el Cp_2TiCl . La geometría de los dobles enlaces en los nitrilos lineales, así como la distancia entre los grupos ciano y carbonilo de todos estos sustratos, condicionará el tamaño y la eficiencia de los complejos cíclicos y, consecuentemente, el éxito en la generación de radicales *N*-titanioimidoílo.

Los resultados experimentales obtenidos en las reacciones de los compuestos **62** y **64–66** con Cp_2TiCl por adición inversa se resumen en el esquema 3.17, donde podemos observar que los carbonilos **62Z** y **65** dieron las reacciones de ciclación esperadas, pero el cianoaldehído **62E**, los cianoésteres **64** y el acetonitrilo **66** se recuperaron inalterados.

Cuando una mezcla 1:1 de los cianoaldehídos **62Z** y **62E** se trató con el reactivo Cp_2TiCl mediante adición inversa se obtuvo un bruto de reacción que en IR presentaba, entre otras bandas, aquella característica de grupos hidroxilo, y supusimos que el bruto de reacción contendría la hidroxiciclohexenona **67**, producto esperado para la adición del radical *N*-titanioimidoílo sobre el aldehído. Con el ánimo de facilitar el aislamiento del producto de ciclación, acetilamos este bruto de reacción y tras la purificación cromatográfica del producto de acetilación aislamos la ciclohexadienona **68**, la acetoxiciclohexenona **69** y el cianoaldehído **62E** inalterado.



^a Porcentaje referido al producto cromatográficamente puro.

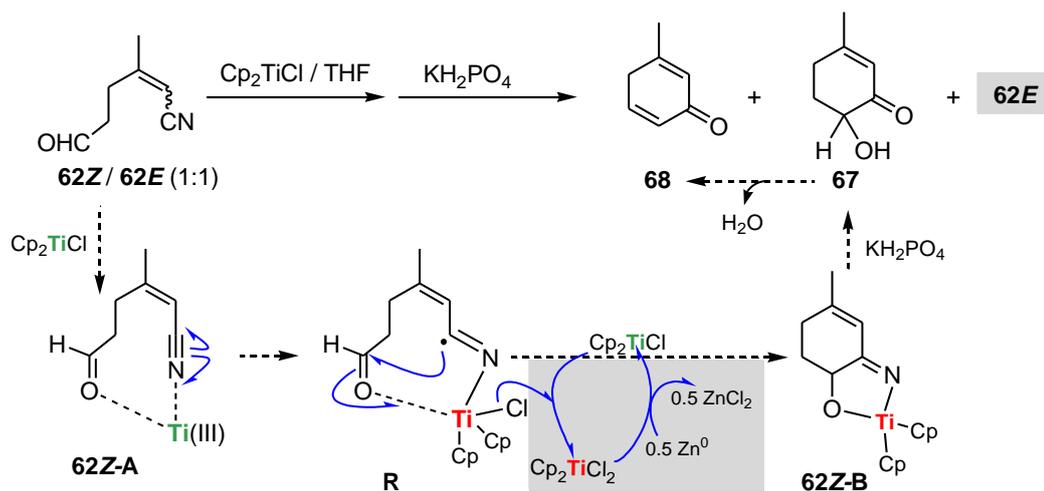
Esquema 3.17

La 2-cianoetilciclohexanona **65**, con un comportamiento similar a **62Z**, condujo a la hidroxiketona bicíclica **70** que fue aislada como su derivado acetilado **71** con un rendimiento del 60%. El compuesto **70** fue obtenido por el grupo de Itoh²³³ con un 70% de rendimiento en la reacción de **65** con Cp₂TiPh, pero según estos autores, la 2-cianoetilciclopentanona, activa frente al Cp₂TiPh, no reaccionó con el Cp₂TiCl.

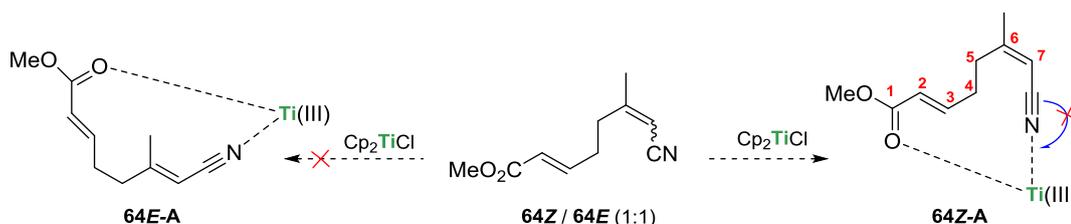
En el apartado 3.3 se discute la determinación estructural de los nuevos compuestos sintetizados que, como en los casos anteriores, se llevó a cabo por métodos espectroscópicos y por espectrometría de masas.

La diastereoselectividad observada para la reacción de los cianoaldehídos **62** puede justificarse por la geometría del doble enlace. En el isómero **62E** no debe darse una coordinación cíclica efectiva entre el reactivo de Ti(III) con las funciones aldehído y nitrilo, para generar radicales *N*-titanioimidoilo, tal y como debe ocurrir con el isómero **62Z** (esquema 3.18). La estructura cíclica **62Z-A** por ruptura homolítica del enlace C≡N puede generar los radicales **R** que por adición al doble enlace carbonílico y posterior reacción con una molécula de Cp₂TiCl darían el titanoxil derivado **62Z-B** y el reactivo Cp₂TiCl₂, que puede reducirse de nuevo con el Zn⁰ presente en el medio de reacción. Este titanoxil derivado **62Z-B** por hidrólisis ácida daría el alcohol **67** que por deshidratación conduciría hasta la ciclohexadienona **68**, aunque este último compuesto también podría haberse formado en la reacción de acetilación del producto bruto de la reacción con Cp₂TiCl.

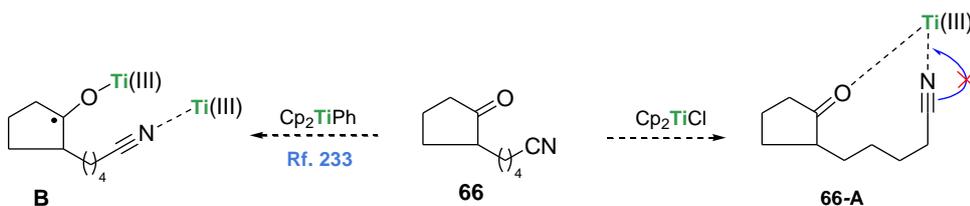
Por otra parte, la ausencia de productos de ciclación 4-exo en la reacción de los cianoaldehídos **62** con Cp₂TiCl es concordante con la adición de un radical *N*-titanioimidoilo sobre el grupo carbonilo, y no la adición de un radical alquiltitanoxilo al nitrilo conjugado, proceso que sería menos dependiente de la geometría del doble enlace en C2.



La falta de reactividad observada para los cianoésteres **64**, podría estar relacionada en el isómero (*E*), con la geometría del doble enlace en C6, que puede impedir la formación de la posible complejación cíclica **64E-A** (esquema 3.19), mientras que en el isómero (*Z*), los once eslabones de la posible estructura cíclica **64Z-A** no deben ser favorables para la ruptura homolítica del triple enlace C≡N.



De igual manera, la falta de reactividad en el compuesto **66** se puede justificar por el tamaño del posible complejo cíclico entre la especie de Ti(III) con las funciones nitrilo y cetona, **66-A** (esquema 3.20), el cual no debe ser adecuado para la generación del radical *N*-titanioimidoilo.



La diferencia de reactividad observada para el acetonitrilo **66** con respecto a los resultados obtenidos por el grupo de Itoh,²³³ debe de estar relacionada con la especie radicalaria $[\text{Cp}_2\text{TiPh}]^\bullet$ utilizada por estos autores, que es mucho más reactiva que la especie $[\text{Cp}_2\text{TiCl}]^\bullet$ utilizada en este trabajo. Los compuestos que obtienen se corresponden con los productos de adición de radicales fenilo al doble enlace C=O (I) y a los enlaces múltiples C=O y C≡N (II), pero en ningún caso obtuvieron los productos de ciclación. La ausencia de productos ciclados en la reacción de **66** no está comentada en el trabajo de Itoh,²³³ donde se postulan mecanismos de reacción para la captura de radicales cetilo por enlaces múltiples polares coordinados linealmente con la especie de Ti(III) (esquema 3.20, especie **B**).

3.2.2.2.- Reacciones de cianocarbonil-2-azetidionas

Los resultados obtenidos en las reacciones descritas en el apartado precedente, junto con la diferente forma con la que otros grupos de trabajo postulan las posibles precomplejaciones entre las funciones carbonilo y nitrilo con el reactivo de Ti(III),^{207b,210,233} nos llevaron a estudiar inicialmente la reactividad de los cianoésteres **40**, **41**, **47** y **55** con Cp₂TiCl (Figura 3.9).

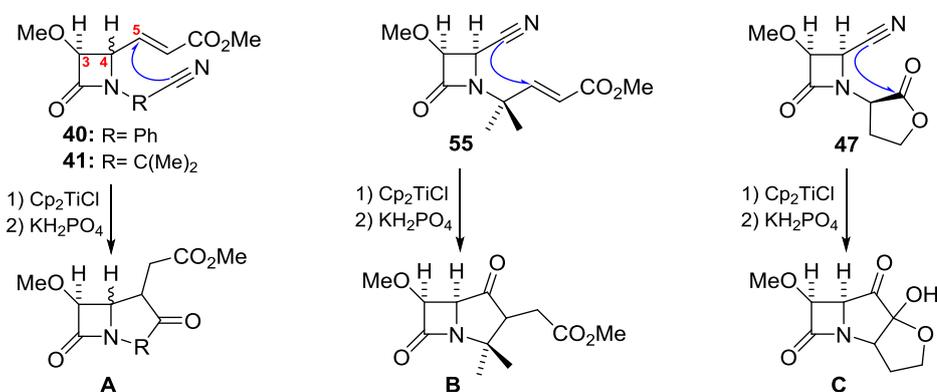
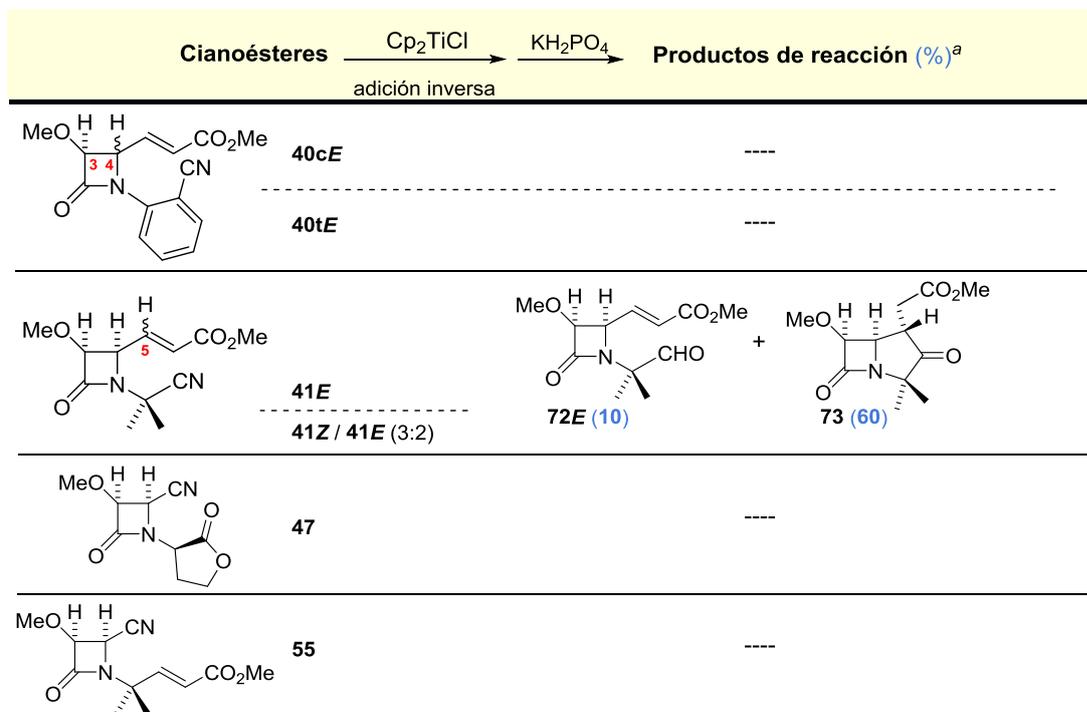


Figura 3.9

Tal y como se puede observar en la figura, desde estos compuestos sólo podrían obtenerse los productos bicíclicos y tricíclicos, **A**, **B** y **C**, los cuales serían formados por adición de los radicales *N*-titanioimidoilo al doble enlace conjugado en los ésteres **40**, **41** y **55** y, aunque menos probable, al doble enlace carbonílico en la lactona **47** ya que, hasta donde conocemos, no han sido descritas las adiciones de radicales acilo generados con el reactivo Cp₂TiCl en las funciones ésteres, lactonas o lactamas.

Los resultados experimentales obtenidos en las reacciones de los compuestos **40**, **41**, **47** y **55** con Cp₂TiCl por adición inversa se resumen en el esquema siguiente:



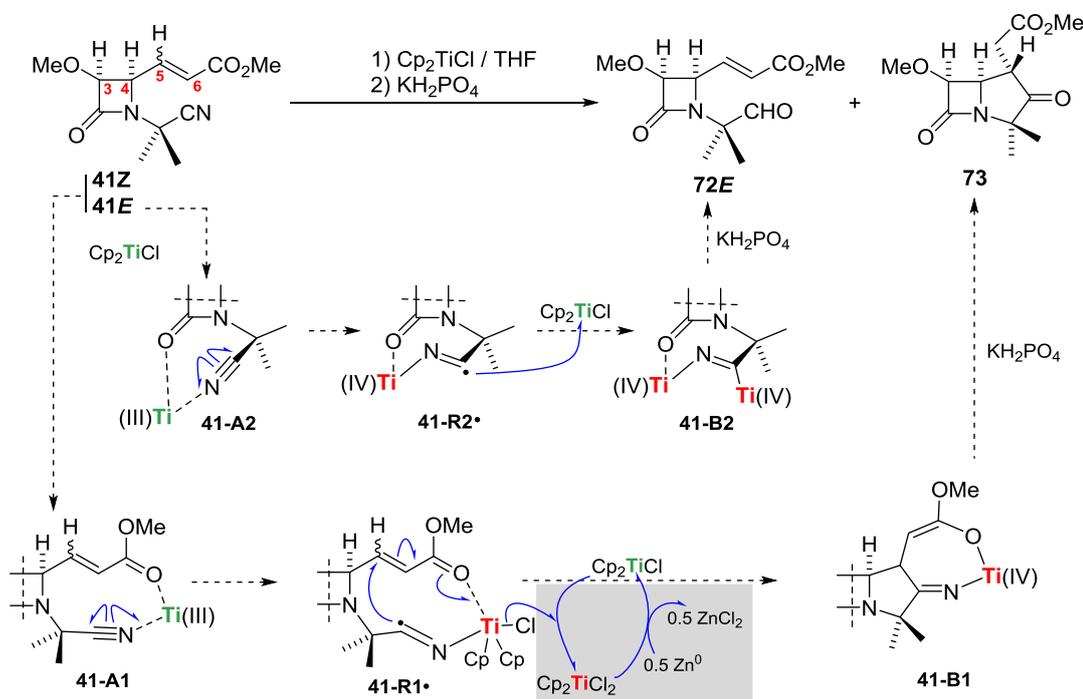
^a Porcentaje referido al producto cromatográficamente puro.

Esquema 3.21

La reacción del cianoéster **41E** cromatográficamente puro, así como la de una mezcla 3:2 de **41Z/41E** con Cp_2TiCl , en las condiciones habituales de trabajo por adición inversa, condujeron en ambos casos al aldehído **72E** y el cabapenamíco **73** con rendimientos del 10% y 60%, respectivamente.

La presencia del aldehído se hace evidente comparando los espectros de IR del compuesto **72E** con el cianoéster **41E** por la desaparición de la banda a 2228 cm^{-1} y la presencia de una nueva banda de carbonilo a 1727 cm^{-1} . La determinación estructural del nuevo compuesto carbapenamíco **73** será discutida en el apartado 3.3 (pág. 83).

Los resultados obtenidos en las reacciones de los cianoésteres **41** con Cp_2TiCl ponen de manifiesto que la generación de radicales *N*-titanioimidoílo, por ruptura homolítica del triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$, son posibles siempre que se puedan formar complejaciones cíclicas efectivas entre el reactivo de Ti(III) con los grupos ciano y carbonilo del éster (esquema 3.22, estructura **41-A1**) o de la β -lactama (esquema 3.22, estructura **41-A2**),²²² es decir, de un tamaño determinado y que sean favorecidas por la topología de la molécula.



Esquema 3.22

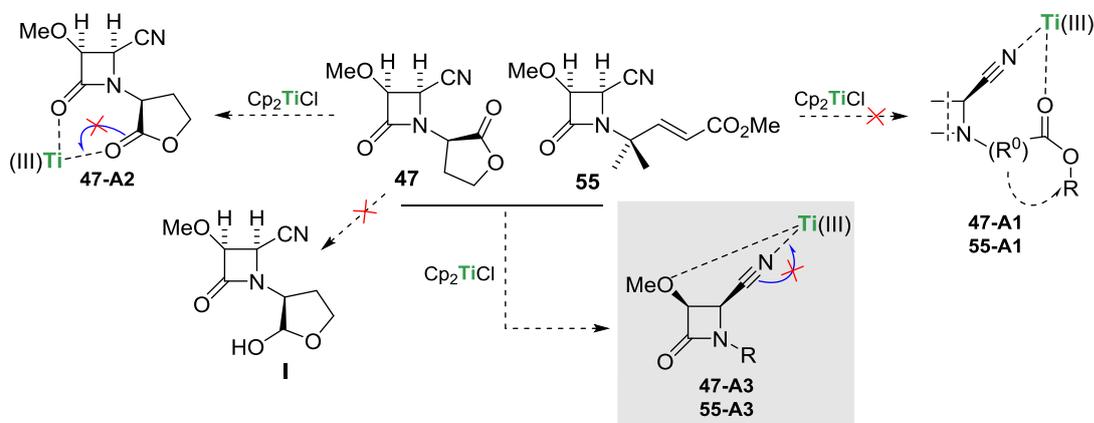
El mecanismo propuesto en el esquema para la formación del compuesto bicíclico **73** desde los cianoésteres **41**, supone en primer lugar la coordinación entre la especie de Ti(III) con los grupos ciano y carbonilo del éster para dar la complejación cíclica de 10 eslabones **41-A1**. Este complejo cíclico, por ruptura homolítica del enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ genera el radical **41-R1•**, el cual evolucionaría, por ciclación y posterior reacción con Cp_2TiCl , hasta el titanoxil derivado **41-B1** y daría el reactivo Cp_2TiCl_2 , que puede reaccionar con el Zn^0 , presente en el medio de reacción y generar la especie de Ti(III). Finalmente, el organometálico **41-B1** por hidrólisis ácida conduciría al compuesto **73**.

Para la formación del aldehído **72E**, como ya hemos comentado, el cianoéster **41E** debe formar la complejación cíclica **41-A2** de 7 eslabones, que generará los radicales **41-R2•**, los cuales deben evolucionar por reacción con Cp_2TiCl hasta el organometálico **41-B2** y éste, por hidrólisis ácida, conducir a **72E**.

Atendiendo a la relación 1:6 con la que se han obtenido los productos de reacción **72E** y **73**, desde el cianoéster **41E**, podemos deducir que la generación de radicales *N*-titanioimidoílo es más efectiva cuando la coordinación cíclica de la especie de Ti(III) tiene lugar con los grupos ciano y carbonilo del éster, que cuando se produce con los grupos ciano y el carbonilo de la β -lactama, incluso siendo mayor el tamaño de la primera.

Por otra parte, la ausencia del aldehído **72Z** desde el isómero **41Z** parece indicar que no se forma el correspondiente complejo cíclico **41Z-A2** debido, probablemente, a la mayor estabilidad termodinámica de **41Z-A1** respecto de **41E-A1** por factores estéricos, que hacen competitiva en este último caso a la estructura **41E-A2**.

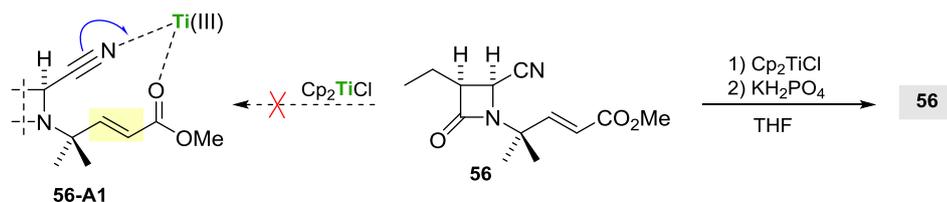
La falta de reactividad de los cianoésteres **40** la explicamos por el mayor tamaño de las correspondientes posibles estructuras cíclicas **40-A1** (11 eslabones) y **40-A2** (8 eslabones), que podrían formarse desde estos compuestos con el reactivo de T(III), respecto de las ya comentadas para los compuestos **41**. Pero, la falta de reactividad observada para los cianoésteres **47** y **55** nos resultó confusa. La inactividad frente al Cp_2TiCl del compuesto **47** en principio no nos sorprendió, puesto que los ésteres son malos aceptores de radicales y, por esta razón, son muy pocos los trabajos sobre química radicalaria descritos en la bibliografía con estos sustratos.^{194a,208} Sin embargo, el hecho de que también el cianoéster lineal **55** resultara inactivo, contrariamente a lo observado en su isómero constitucional **41E**, nos llevó a postular para estos dos compuestos la posible formación de complejos cíclicos entre el reactivo de Ti(III) con los grupos ciano y metoxi (esquema 3.23, estructuras **n-A3**) los cuales no deben ser efectivos para la generación de radicales *N*-titanioimidoílo, o se encuentran alejados del aceptor de electrones.



Esquema 3.23

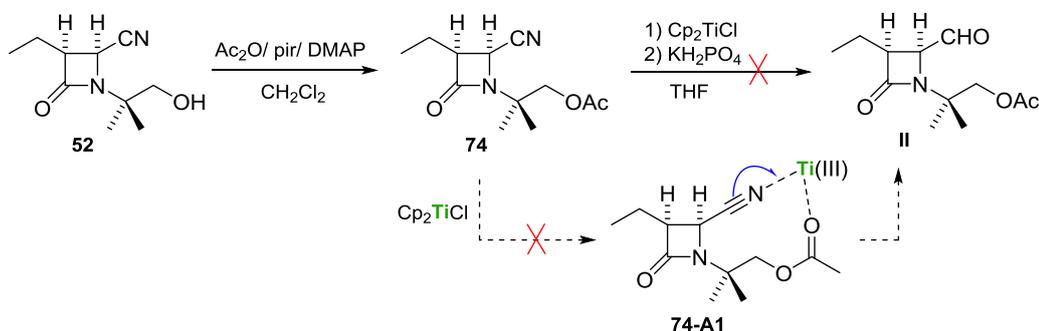
Los resultados negativos observados para los compuestos **47** y **55** nos permiten postular que si bien las precomplejaciones **n-A1** no se han producido, si parece probable la formación del complejo cíclico **47-A2** por coordinación entre la especie de Ti(III) con los dos oxígenos carbonílicos. Sin embargo, la ausencia del hemiacetal **I**, o sus derivados hidrolizados, en la reacción de la lactona **47** nos hacen suponer que las estructuras cíclicas de 7 eslabones no son favorables para la generación de radicales acilo, contrariamente a lo que venimos observando para la generación de los radicales *N*-titanioimidoílo.

Con el objetivo de investigar si la precomplejación cíclica **55-A3** es la responsable de la inactividad del cianoéster **55** frente al Cp_2TiCl , decidimos estudiar la reactividad del cianoéster **56**, compuesto con un grupo etilo en C3 del anillo β -lactámico (esquema 3.24).



Esquema 3.24

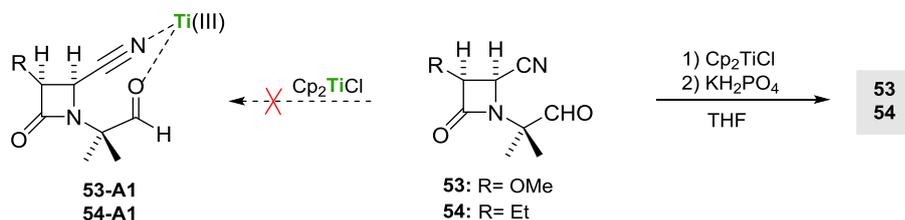
Tal y como se indica en el esquema, la reacción de **56** con Cp_2TiCl_2 , en condiciones de adición inversa, devolvió el material de partida inalterado, y los mismos resultados se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo por adición directa, por lo que una vez más concluimos que no debe formarse la pre-complejación cíclica **56-A1** debido, posiblemente, a la geometría *E* del doble enlace. Decidimos entonces, investigar el comportamiento del cianoacetato **74** (esquema 3.25), compuesto que fue preparado por acetilación de la hidroximonolactama **52**.



Esquema 3.25

Aunque desde el compuesto **74** por reacción con Cp_2TiCl_2 se podría formar el aldehído **II**, dado que un proceso 7-*exo* de los radicales *N*-titanioimidoílo al enlace carbonílico del acetato sería poco probable, sin embargo, tampoco observamos ningún tipo de reactividad para este compuesto debido, posiblemente, a la no formación de la complejación cíclica **74-A1**.

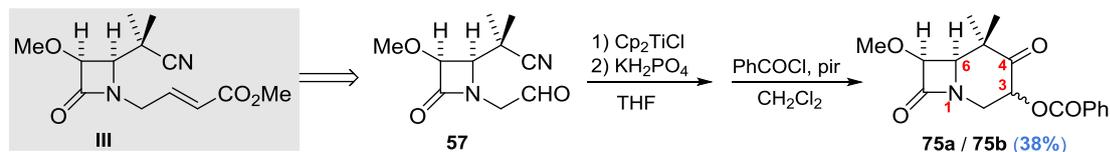
Intentamos, seguidamente, reducir el tamaño de las posibles pre-complejaciones **n-A1** entre el reactivo de Ti(III) con las funciones ciano y carbonilo estudiando la reactividad de los cianoaldehídos **53** y **54**, frente al Cp_2TiCl_2 (esquema 3.26); pero, una vez más, recuperamos los productos de partida inalterados.



Esquema 3.26

Los resultados negativos observados en estas últimas reacciones nos sugieren que, independientemente del sustituyente en C3 del anillo β -lactámico, la disposición espacial del nitrilo en posición C4 no debe permitir la formación de una estructura cíclica entre esta función, el reactivo de Ti(III) y cualquier tipo de carbonilo sobre la cadena en N1 del anillo de 2-azetidiona. Con el ánimo de comprobar esta última hipótesis, nos propusimos preparar el cianoéster **III** (esquema 3.27), con el grupo nitrilo en C5, por reacción de Wittig del cianoaldehído **57**. Sin embargo, dada la poca cantidad que

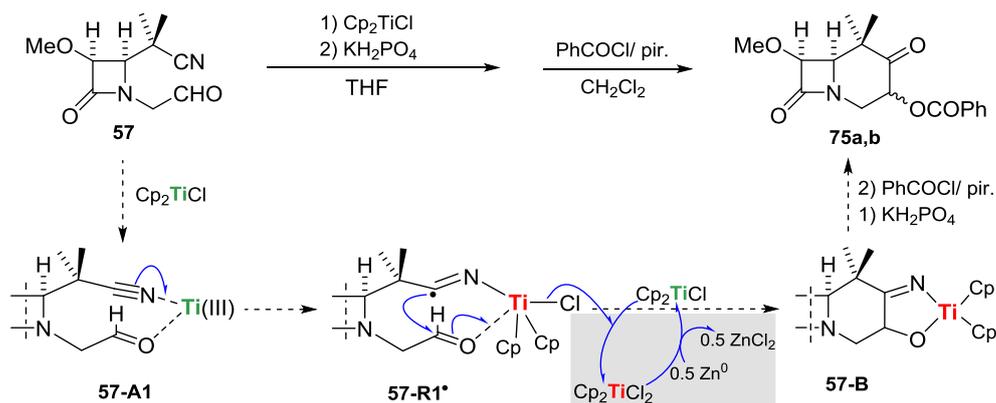
conseguimos de este último compuesto (86.0 mg) nos pareció prudente utilizarlo en la reacción con el Cp_2TiCl , como se recoge en el esquema siguiente.



Esquema 3.27

El tratamiento del cianoaldehído **57** con Cp_2TiCl en las condiciones habituales de trabajo por adición inversa, condujo a una mezcla compleja de reacción que en su espectro de IR presentaba bandas de β -lactama, hidroxilo y ausencia de absorción para la función nitrilo. Con objeto de facilitar el aislamiento del producto o productos de reacción, decidimos tratar el bruto de reacción con cloruro de benzoilo y piridina, obteniéndose así una mezcla de reacción de la que por sucesivas cromatografías sobre gel de sílice se pudieron aislar 50 mg de una mezcla equimolecular de las bilactamas **75**, epímeras en C3. La determinación estructural de estos compuestos se discute en la página 83 del apartado 3.3.

La formación de las carbacefamicinas **75** desde el cianoaldehído **57**, por reacción con Cp_2TiCl , es concordante con el mecanismo propuesto en el esquema siguiente.

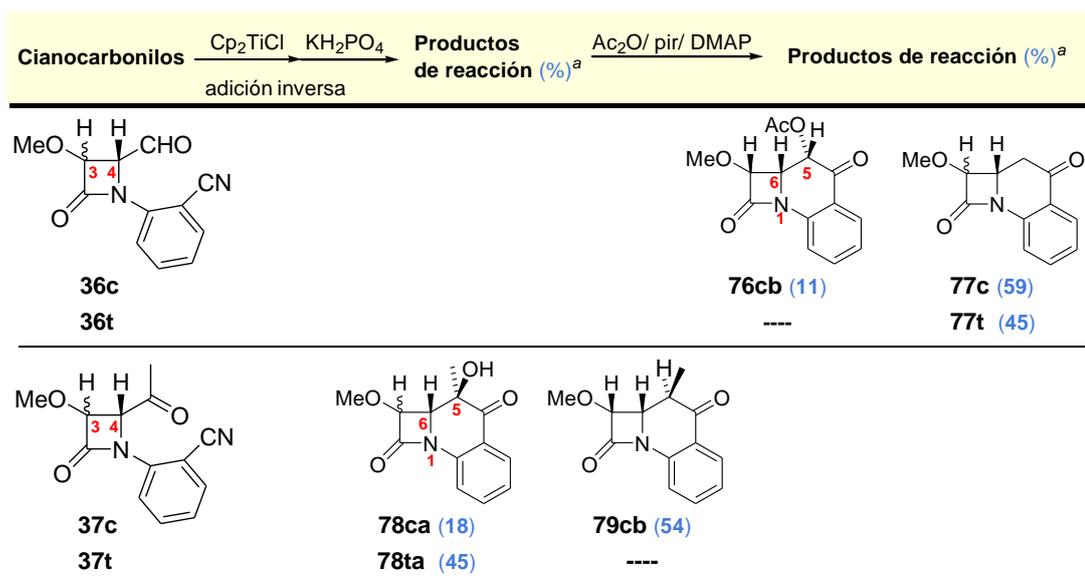


Esquema 3.28

El cianoaldehído **57** por reacción con Cp_2TiCl debe formar la precomplejación cíclica **57-A1** entre en el reactivo de Ti(III) y los grupos ciano y carbonilo del aldehído, que parece ser efectiva en la generación de los radicales *N*-titanioimidoilo **57-R1***. Estos radicales por ciclación 6-*exo* al carbono carbonílico y posterior reacción con Cp_2TiCl darían Cp_2TiCl_2 y el derivado titanoxil **57-B**, el cual, por hidrólisis ácida seguido del tratamiento con cloruro de benzoilo y piridina, puede conducir a las carbacefamicinas **75a,b**.

Este último resultado nos permite confirmar que son necesarios al menos dos enlaces entre el C4 del anillo β -lactámico y el grupo ciano para que la función nitrilo pueda formar complejaciones cíclicas efectivas con el reactivo de Ti(III) y con carbonilos sobre la cadena en N1 del anillo β -lactámico.

Finalmente, hemos llevado a cabo las reacciones de las benzocianocarbonil-2-azetidionas **36** y **37** con Cp_2TiCl y los resultados obtenidos se resumen en el siguiente esquema, donde se puede observar que en las cuatro reacciones ensayadas siempre se obtuvieron los productos de ciclación esperados.



^a Porcentaje referido al producto cromatográficamente puro.

Esquema 3.29

En la reacción del benzocianoaldehydos **36c** con Cp_2TiCl_2 , tras la hidrólisis ácida habitual y la posterior acetilación del bruto de reacción, se obtuvieron las benzocarbacefamicinas **76cb** y **77c** con rendimientos del 11% y 59%, respectivamente, y el diastereoisómero **36t** condujo únicamente a la trilactama desacetilada **77t** con un rendimiento del 45%. Aunque en las reacciones de las benzocianocetonas **37** el bruto de la reacción radicalaria no fue acetilado, sin embargo, el comportamiento de estos compuestos frente al Cp_2TiCl_2 fue muy similar al de los aldehídos **36**. Así, el isómero **37c** condujo a la mezcla de las trilactamas cristalinas **78ca** y **79cb** con un rendimiento global del 72%, mientras que el compuesto **37t** solo dio la 5 β -hidroxi-5 α -metil-benzocarbacefamicina **78ta** con el 45% de rendimiento.

Como en los casos anteriores, la determinación estructural de las seis nuevas trilactamas fue llevada a cabo por métodos espectroscópicos y por espectrometría de masas (página 84, apartado 3.3) y las estructuras propuestas en el esquema 3.29 para las 5-metilbenzocarbacefamicinas **78ca**, **78ta** y **79cb** pudieron ser confirmadas por estudios cristalográficos de rayos-X (Figura 3.10).

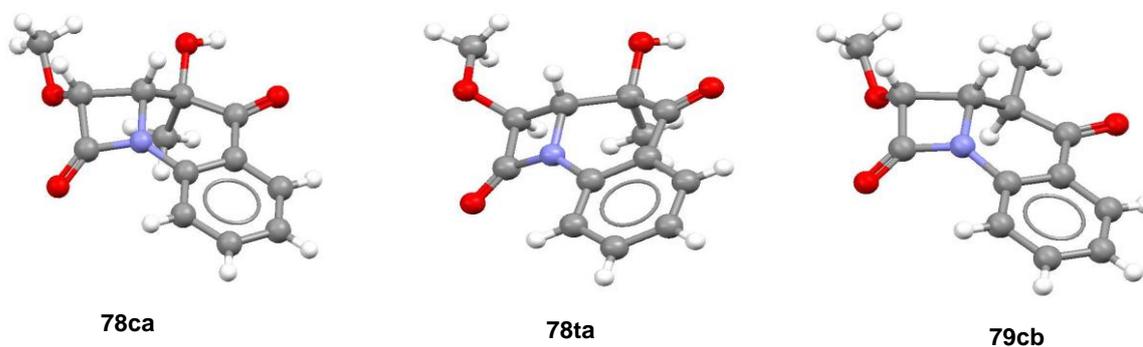
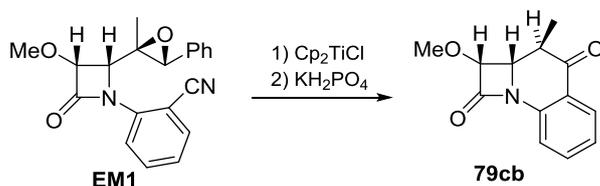
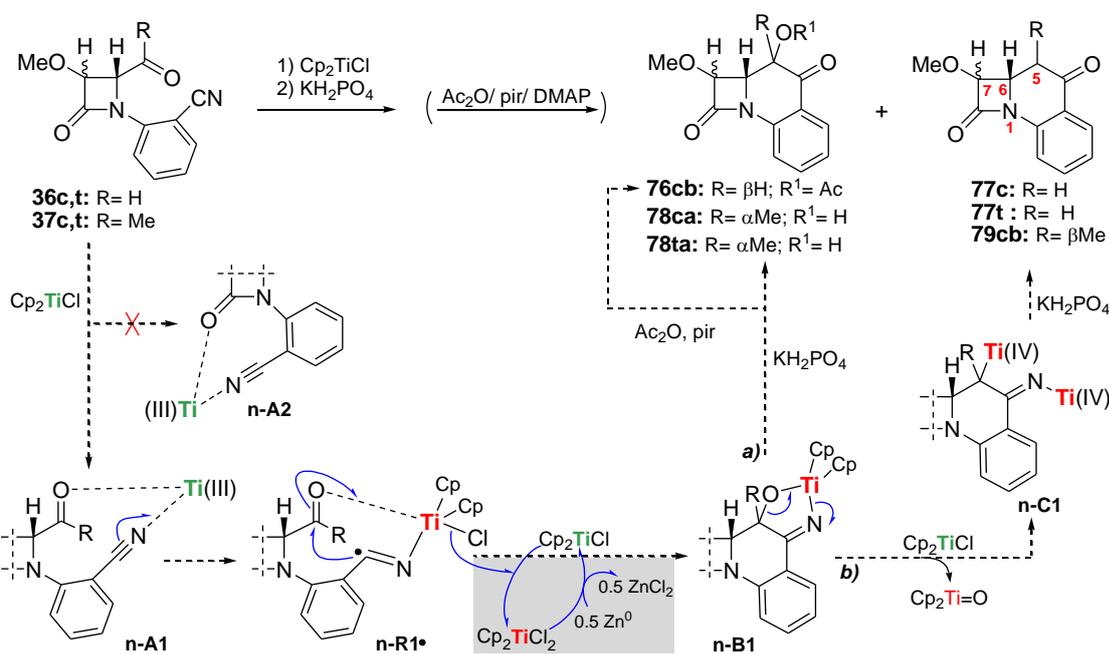


Figura 3.10

La trilactama **79cb** se había obtenido previamente en nuestro grupo de trabajo, aunque con rendimientos más bajos (36% por adición inversa y 14% por adición directa), por reacción de la epoximonolactama **EM1** con Cp_2TiCl ¹⁹⁷



La evolución de los benzocianocarbonilos **36** y **37** hasta los productos de ciclación **76**, **77** y **78**, **79** puede explicarse tal y como se muestra en el esquema siguiente.



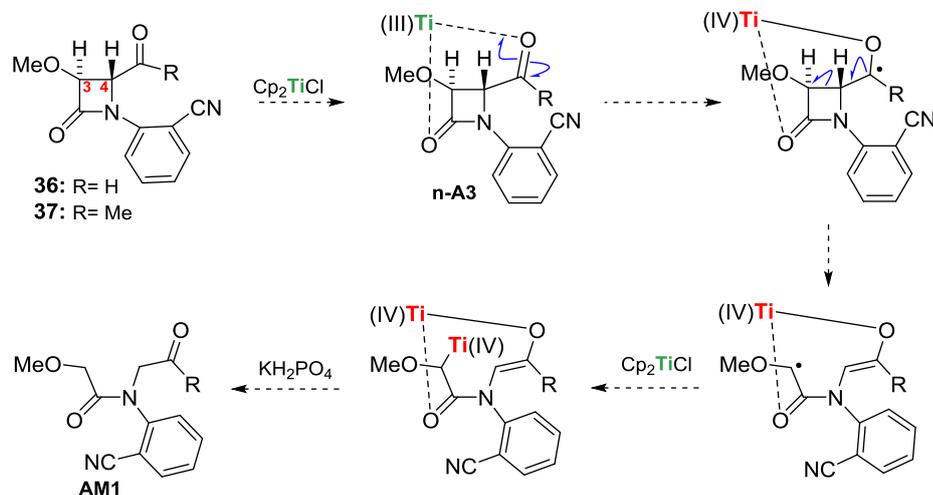
Esquema 3.30

Asumiendo que las precomplejaciones **n-A2** no son efectivas para la generación de radicales *N*-titanioimidoilo, tal y como hemos observado previamente para las monolactamas **25**, **V** y **40** (pp. 66, 68 y 72), las *cis*- y *trans*-2-azetidionas **36** y **37** podrían generar, a través de los complejos **n-A1** los radicales *N*-titanioimidoilo **n-R1•** que, por ciclación intramolecular y posterior reacción con el reactivo de Ti(III), evolucionarían hasta los titanoxil derivados **n-B1** dando el reactivo Cp_2TiCl_2 que por reacción con Zn^0 , presente en el medio de reacción, regeneraría Cp_2TiCl . Los titanoxil derivados **n-B1** pueden evolucionar por dos vías diferentes: mediante hidrólisis y acetilación para dar **78ca**, **78ta** y **76cb** [ruta **a**] o por reducción con Cp_2TiCl hasta los organometálicos **n-C1** [ruta **b**], que por hidrólisis ácida darían las trilactamas no oxigenadas en C5, **77c**, **77t** y **79cb**.

La ausencia del producto reducido en la reacción de **37t** debe estar relacionada con la presencia del grupo metilo en C5, ya que desde los aldehídos **36** se obtienen los productos deshidroxilados con ambos diastereoisómeros 3,4-*cis* y 3,4-*trans*.

Por otra parte, el bajo rendimiento obtenido para los isómeros 3,4-*trans* en comparación con los 3,4-*cis* en las reacciones de los compuestos **36** y **37** podría estar relacionado con una pre-complejación

cíclica competitiva entre el reactivo de Ti(III) con los grupos carbonilos en C4 y el β -lactámico (esquema 3.31, estructura **n-A3**). Esta complejación se encuentra estéricamente impedida en los isómeros 3,4-*cis*, pero en los 3,4-*trans* puede competir con el proceso de ciclación, y evolucionar por ruptura del enlace C3-C4 y posterior reducción, hasta las amidas **AM1** o sus derivados hidrolizados, que por ser muy polares no se debieron extraer tras el tratamiento ácido habitual.



Esquema 3.31

3.3.- DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPUESTOS POLICÍCLICOS PREPARADOS EN LAS REACCIONES CON Cp_2TiCl_2

3.3.1.- BILACTAMAS 58 Y 59

La estructura de las bilactamas **58** y **59** se dedujo del estudio detallado de las señales que presentaban en RMN- 1H los productos de reacción cromatográficamente puros **58ab** y **58bb** (Tabla 3.5).

Tabla 3.5.- Selección de datos de RMN 1H en las carbacefamincinas **58**, **59**.^a



Comp.	H2	H3a/H3b	H4	H5	H6
58aa ^b		2.20 <i>ddd</i> / 2.64 <i>ddd</i>	3.22 <i>ddd</i>	4.50 <i>dd</i>	4.07 <i>dd</i>
58bb	4.50–4.53 <i>m</i>	(3.1, 7.0, 14.4) / (2.8, 5.6, 14.4)	(5.6, 6.8, 7.0)	(2.7, 6.8)	(2.7; 4.6)
58ab	4.65 <i>dd</i> (1.2, 6.7)	2.13 <i>ddd</i> / 2.24 <i>ddd</i> (6.7, 13.0, 14.0) / (1.2, 3.4, 14.0)	2.75 <i>ddd</i> (3.4, 10.4, 13.0)	3.93 <i>dd</i> (8.6, 10.4)	3.82 <i>dd</i> (4.0, 8.6)
59aa ^b	4.16 <i>dd</i> (4.8, 11.6)	2.16 <i>ddd</i> / 2.87 <i>ddd</i> (4.8, 6.8, 14.6) / (5.7, 11.6, 14.6)	3.41–3.49 <i>m</i>	4.51–4.54 <i>m</i>	3.58 <i>dd</i> (1.8; 4.6)

^aEntre paréntesis, *J* en Hz.

^bLos datos de RMN- 1H fueron obtenidos de los espectros realizados a muestras enriquecidas.

La multiplicidad de la señal del hidrógeno geminal a la función hidroxilo (H5, *dd*) nos llevó a proponer las estructuras de carbacefamincinas para estos compuestos. La asignación inequívoca de todos los hidrógenos y sus carbonos correspondientes, realizada en ambos compuestos **58ab** y **58bb** a partir de los datos obtenidos de los espectros de RMN bidimensionales HMBC, HMQC y COSY, corroboraron las estructuras propuestas.

Las estructuras propuestas para las bilactamas **58aa** y **59aa** se dedujeron por los experimentos de RMN- 1H de doble irradiación realizados a fracciones enriquecidas en cada uno de estos isómeros. Estos datos permitieron corroborar que los compuestos **58aa** y **58bb** son enantiómeros.

Las características espectroscópicas más significativas desde el punto de vista estructural en las carbacefamincinas **58aa** y **58bb** son los valores de las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos del ciclohexano. En estos compuestos los valores de las constantes de acoplamiento a tres enlaces, 3J , son inferiores a 7 Hz, lo que indica que no hay ninguna pareja de protones vecinales en conformación *sinperiplanar* o *antiperiplanar*. Si tenemos en cuenta la rigidez que impone el ciclo de cuatro miembros y que en C5 se deberá mantener la configuración del epóxido de partida, según nuestros estudios anteriores,^{194,195,197a} esta situación es solamente compatible con una conformación de silla para el ciclohexano, como la 4C_1 indicada en la figura 3.11, o con una conformación flexible, como la de bote $^{3,6}B$. Ambas estructuras corresponden a isómeros conformacionales de mínima energía, si bien la conformación de silla es más estable (unas 2 kcal/mol) que la de bote a pesar de presentar tres sustituyentes axiales. Además, en la conformación de bote los protones H3_{ax} y H4 forman un ángulo diedro pequeño y la constante de acoplamiento debería ser superior a 7 Hz.



Figura 3.11

Los efectos nucleares Overhauser (nOe) observados para el enantiómero **58bb** (Figura 3.12) permiten asignar de forma inequívoca la estructura propuesta para este compuesto y por tanto también la de su enantiómero **58aa**.

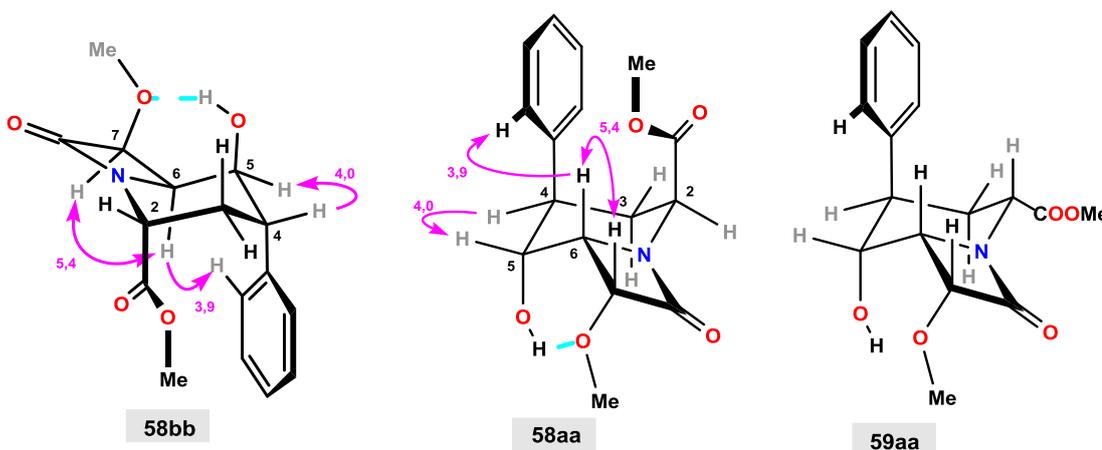


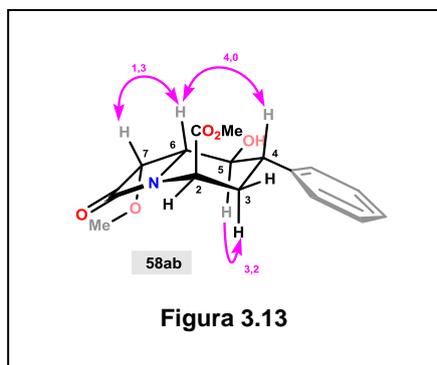
Figura 3.12

El nOe entre el protón H6 y los protones del anillo aromático solamente puede explicarse si estos sustituyentes se encuentran en una disposición 1,3-diaxial. Como puede observarse en la figura anterior, esta conformación está favorecida por la proximidad del hidroxilo de C5 y el metoxilo de C7 entre los que se puede establecer un enlace de hidrógeno ($d = 1.9 \text{ \AA}$) y también es posible que esté estabilizada por una interacción tipo “ π -stacking” entre los orbitales π del éster y del anillo aromático. Esta estructura se confirma además, porque el grupo metoxilo del éster metílico queda en la zona de apantallamiento del anillo aromático, lo que concuerda con el hecho de que en estos dos enantiómeros el metoxilo del grupo éster aparece más apantallado que el metoxilo del anillo de 2-azetidiona ($\sim 0.25 \text{ ppm}$), al contrario de lo que se observa para el resto de las lactamas estudiadas hasta ahora.

Los datos espectroscópicos de **59aa**, compuesto que se obtiene junto a **58aa** en la reacción de la epoxilactama **34aa** con Cp_2TiCl , se diferencian fundamentalmente en la señal del protón H2 que ahora aparece como un doblete bien diferenciado con constantes de acoplamiento $^3J_{2,3\text{ec}} = 4.8 \text{ Hz}$ y $^3J_{2,3\text{ax}} = 11.6 \text{ Hz}$, lo que sugiere que **59aa** debe ser el epímero en C2 del producto de ciclación **58aa**, con los protones H2 y H3_{ax} en *anti*, como se indica en la tercera estructura de la figura 3.12. En este caso el metoxilo del grupo éster vuelve a estar más desapantallado que el del éter y en cambio el protón H2 se apantalla fuertemente ($\sim 0.4 \text{ ppm}$) respecto al protón correspondiente del epímero **58aa**.

La estructura de la β -lactama bicíclica **58ab** se dedujo también de los datos de las constantes de acoplamiento y de los nOe observados (Figura 3.13). En esta sustancia predominan las constantes de acoplamiento vecinales superiores a 8 Hz (Tabla 3.5) lo que sugiere una conformación de silla para el anillo ciclohexánico. Para explicar los acoplamientos de los protones H5 (8.6 y 10.4 Hz) y H4 (3.4, 10.4 y

13.0 Hz) los grupos hidroxilo y fenilo deben ser ecuatoriales. Por otro lado, los acoplamientos entre los dos protones de C3 y H2 (1.2 y 6.7 Hz) concuerdan con una conformación sinclinal entre dichos protones y por tanto configuración β -axial para el éster metílico.



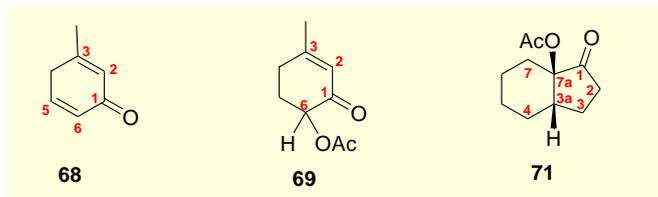
Los nOe entre los protones H6 con H7 y con H4 y el nOe entre H5 y H3_{ax} (Figura 3.13), confirman la estructura propuesta para **58ab**, producto de ciclación de la epoxilactama **34ab**.

Establecidas las estructuras de los productos de ciclación ya se pueden asignar las configuraciones de los epóxidos **23**: 5S, 6S para **23aa** y **23ba** y 5R, 6R para **23ab** y **23bb**, tal como están representados en el esquema 3.3 (p. 55) o en la figura 3.4 (p. 57).

3.3.2.- COMPUESTOS MONO- Y BICÍCLICOS 68, 69 Y 71

La determinación estructural de los compuestos **68**, **69** y **71** obtenidos desde cianocarbonilos lineales y monocíclicos, respectivamente, por reacción con Cp₂TiCl se ha llevado a cabo por métodos espectroscópicos y sus datos más característicos de RMN se recogen en la tabla siguiente.

Tabla 3.6.- Datos de RMN^a seleccionados para los compuestos **68**, **69** y **71**.



Comp.	C1 H2	C2 H3	C3 H5	C5 H6	C6 H3a	C7a OCOMe
68	190.3	130.3 6.28 <i>sa</i>	145.3	135.1 6.40–6.50 <i>m</i>	130.8 6.40–6.50 <i>m</i>	
69	193.8	125.6 5.92 <i>sa</i>	162.7	30.6 2.05–2.11 <i>m</i>	73.3 5.31 <i>dd</i> (5.4;13.3)	170.5
71	213.7 2.53 <i>ddd</i> (10.0;11.5;19.0)	34.5 1.83 <i>ddd</i> (1.0;1.5;10.0;11.5)	21.7 1.73 <i>dc</i> (8.0;11.5)	20.7 1.32–1.62 <i>m</i>	19.9 1.32–1.62 <i>m</i>	36.2 2.84 <i>dt</i> (1.5;6.0;11.5)

^aEntre paréntesis, *J* en Hz.

Las constantes de acoplamiento observadas en el espectro de RMN-¹H de **69** entre los hidrógenos H6 y H5 (5.4 y 13.3 Hz), sugieren una conformación *se* semisilla para el anillo de ciclohexenona, con el grupo acetoxilo ecuatorial.

Se propone la fusión *cis* entre los anillos de cinco y seis miembros para el compuesto **71** basándonos en los datos de RMN y en particular en la señal del protón H3a. En un esqueleto indánico *trans*, rígido, la señal de H3a tendría que ser más ancha y mejor definida que la que presenta **71**, con una separación entre picos externos superior a 35Hz (*tt*, *J* ≈ 12 y 6 Hz). En cambio si la unión es *cis* el sistema es flexible y las constantes dependerán de la conformación o conformaciones más favorecidas. En nuestro caso una

conformación en la que los ángulos diedros de H3a con los protones vecinos de C4 sean de $\approx 60^\circ$ (t , $J=6\text{Hz}$) y con los de C3 de $\approx 80^\circ$ y 40° (dd, $J=11.5$ y 1.5Hz) permiten explicar la señal experimental observada con una separación entre picos externos de 25Hz , así como la multiplicidad de las señales de los protones de C2 y C3.

3.3.3.- BILACTAMAS 73 Y 75

Las bandas observadas en los espectros de IR (Tabla 3.7) de las bilactamas **73** y **75** correspondientes al anillo β -lactámico, a los grupos ésteres y las correspondientes a cetona cíclica de cinco y seis miembros respectivamente, son concordantes con las estructuras propuestas para estos compuestos.

Tabla 3.7.- Datos de IR y RMN^a seleccionados para los compuestos **73** y **75**.

Comp.	IR, ν		RMN, δ					
	N-CO	-COO- -CO-	C2 H2	C3 H3	C4 H4	C5/6 H5/6	gem-Me ₂ gem-Me ₂	C1' H1'
73	1762	1733	64.6	217.1	42.5	56.3	21.3 21.8	31.2
					2.93 ddd (4.1;5.2;8.2)	4.01 dd (4.2;8.2)	1.25 s 1.55 s	2.67 dd (4.1;16.9) 2.89 dd (5.2;16.9)
75	1767	1738 1722	43.1 (43.9) ^b	69.5 (69.8) ^b	203.9 (204.6) ^b	61.7	19.5 (19.8) ^b 20.3 (20.4) ^b	
			3.23 dd (11.2;12.4)	5.78 (5.81) ^b dd (8.0;11.2)		3.45 d (4.5)	1.21 (1.24) ^b s 1.47 s	

^aEntre paréntesis, J en Hz.

^bEntre paréntesis, δ observados para el isómero minoritario.

La estructura bicíclica del compuesto carbapenámico **73** se confirma por comparación de los datos de RMN de este compuesto (Tabla 3.7) con aquellos que presentan los cianoésteres de partida **41**, tal como se detalla seguidamente:

- un mayor apantallamiento del protón H5 (4.44 y 5.64 ppm para **41E** y **41Z**, respectivamente);
- la desaparición del doble enlace conjugado con el éster metílico, registrándose ahora el hidrógeno H4 a menor desplazamiento químico (6.87 y 6.38 ppm para **41E** y **41Z**, respectivamente) y formando un sistema ABX con los hidrógenos H1'.
- un mayor apantallamiento y una mayor distancia relativa entre los desplazamientos químicos de los metilos unidos al carbono C2 [1.61 y 1.69 ppm (0.08 ppm) en **41E** y 1.72 y 1.77 ppm (0.05 ppm) en **41Z**] lo que confirma que este carbono se encuentra en una estructura cíclica.
- la señal en RMN-¹³C del carbono C3 correspondiente a una cetona que en HBMN presenta correlaciones con los hidrógenos H1', H4 y con uno de los metilos en C2.

La configuración relativa *trans* entre los hidrógenos H4 y H5 del carbapenámico **73** fue deducida de la constante de acoplamiento observada en RMN-¹H entre ambos protones, la cual es concordante con el ángulo diedro teórico calculado (163°) para esta disposición.

De manera similar, la estructura de carbacefamincina propuesta para los isómeros **75a** (3 α H) y **75b** (3 β H) fue deducida por comparación de los datos espectroscópicos de estos compuestos y de su precursor **57**, como sigue:

- un mayor apantallamiento del protón H6 del anillo β -lactámico (4.04 ppm en **57**).
- el cambio en los desplazamientos químicos de los protones H2 (4.09 y 4.53 ppm en **57**), que ahora aparecen formando un sistema ABX con H3.
- el cambio en el desplazamiento químico de los metilos en C5, que ahora se registran como dos singuletes diferenciados (1.43 ppm en **57**), lo que confirma que ahora este carbono C5 forma parte de una estructura cíclica;
- la señal en RMN- ^{13}C del carbono C4 correspondiente a una cetona y que en HBMC presenta correlaciones con uno de los hidrógenos H2, y con los hidrógenos de C5-Me₂.
- las correlaciones observadas en el espectro HMBC del carbonilo del éster bencílico con el hidrógeno H3, y del carbonilo de la β -lactama, C8, con los hidrógenos H2 y H6.

3.3.4.- TRILACTAMAS **76**, **77**, **78** Y **79**

Las estructuras propuestas para las trilactamas sintetizadas en este trabajo fueron deducidas del estudio de los datos espectroscópicos de IR y RMN (Tabla 3.8), incluyendo los experimentos bidimensionales COSY, HMQC y HMBC, y fueron corroboradas de manera inequívoca para las 5-metilbenzocarbacefémicinas **78** y **79** por estudios cristalográficos de difracción de rayos X.

Las bandas de absorción observadas en los espectros de IR de los compuestos **76–79** para las funciones β -lactama y cetona conjugada están de acuerdo con las estructuras tricíclicas propuestas para estos compuestos.

Las estructuras de benzocarbacefémicinas asignadas a estos compuestos se dedujeron por comparación de los datos de RMN de los compuestos (Tabla 3.8) **76**, **77** y **78**, **79** con aquellos que presentan los cianocarbonilos de partida **36** y **37**, respectivamente, tal como se detalla seguidamente:

- un mayor apantallamiento del protón H6 del anillo β -lactámico (H4: 5.57; 5.37 y 5.55; 5.38 ppm en **36c**; **36t** y **37c**; **37t**, respectivamente) así como un aumento de su multiplicidad por el acoplamiento con H5.
- el sistema ABX observado para los hidrógenos H5 en las trilactamas **76** y **77** respecto de los singuletes observados para H5 en los cianoaldehídos **36c** (9.80 ppm) y **36t** (9.95 ppm).
- el diferente desplazamiento químico observado para el grupo metilo sobre C5 en los compuestos **78ca** (1.46 ppm), **78ta** (1.52 ppm) y **79cb** (1.26 ppm) y el que presentan las cianocetonas **37c** (2.28 ppm) y en **37ta** (2.44 ppm).
- la señal en RMN- ^{13}C del carbono C4 correspondiente a una cetona, el cual presenta en el espectro HBMC de las seis trilactamas, **76cb**, **77c**, **77t**, **78ca**, **78ta** y **79cb**, correlaciones con el hidrógeno H4' del anillo aromático y con los hidrógenos H5 (**76** y **77**) o con los hidrógenos del grupo metilo sobre C5 (**78** y **79**). Estas correlaciones nos confirman que efectivamente nos encontramos ante β -lactamas tricíclicas.
- las correlaciones observadas en el espectro HMBC de **76cb** del carbonilo del acetato con el hidrógeno H5;
- las correlaciones observadas en los espectros HMBC del carbonilo de la β -lactama, C8, en los seis compuestos, con los hidrógenos H6 y/o H7.

Tabla 3.8.- Datos de IR y RMN^a seleccionados para los compuestos **76–79**.

Comp.	IR, ν			RMN, δ		
	N-CO	-CO-	-OAc /-OH	C4	C5 H5	C6 H6
76cb	1773	1701	1761	186.6	67.3 5.81 <i>d</i> (2.1)	55.3 4.32 <i>dd</i> (2.1;4.9)
77c	1768	1690	---	192.0	36.4 2.77 <i>dd</i> (4.5;16.1) 3.05 <i>dd</i> (13.4;16.1)	52.7 4.39 <i>dt</i> (4.5;13.4)
77t	1761	1686	---	190.8	40.5 2.82 <i>dd</i> (13.6;15.9) 3.07 <i>dd</i> (4.5;15.9)	55.3 4.27 <i>ddd</i> (2.0;4.5;13.6)
78ca	1768	1694	3458	196.9	73.9	58.9 4.08 <i>d</i> (4.6)
78ta	1763	1693	3424	191.4	70.0	63.2 3.92 <i>d</i> (2.0)
79cb	1766	1681	---	194.9	40.5 3.00 <i>dc</i> (6.5;12.8)	57.6 3.98 <i>dd</i> (4.7;12.8)

^aEntre paréntesis, *J* en Hz.

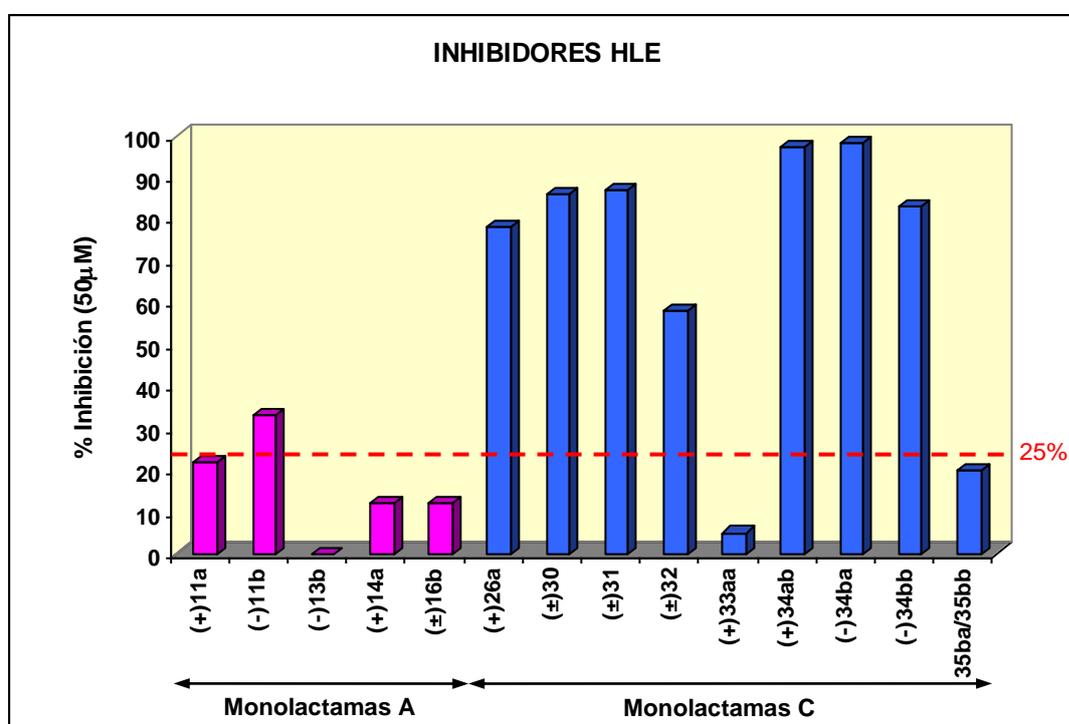
La configuración relativa *cis* para los hidrógenos H5 y H6 en el compuesto **76cb**, ha sido establecida por el valor de la constante de acoplamiento vecinal entre ambos protones (2.1 Hz) que está de acuerdo con ángulo diedro teórico de 57°.

De la misma forma, la disposición *cis* del hidrógeno H6 con el grupo metilo en C5 de la trilactama **79cb** fue establecida por el valor de constante de acoplamiento vecinal entre los protones H5 y H6 (12.8 Hz), concordante con una disposición *anti* entre estos hidrógenos y que concuerda con la ausencia de efecto nOe entre ambos protones.

3.4.- ACTIVIDAD ANTIELASTASA

Los estudios de la actividad antielastasa *in vitro* de las nuevas monolactamas sintetizadas han sido realizados en el Dpto. de Bioquímica de la Universidad de Salamanca por los Drs. Juana de Diego y David Martín con la colaboración del alumno Fernando Díez, siguiendo el protocolo experimental que se detalla en la página 144 de esta memoria.

En un principio se estudia el porcentaje de inhibición del enzima HLE de todas las muestras problema a concentración 50 μM en DMSO (Gráfica 3.1) y 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, se calculan los IC_{50} (concentración de la muestra que inhibe el 50% de la acción enzimática, Gráfica 3.2) y para los compuestos que presentan una mayor actividad (menor IC_{50}) se realizan las cinéticas de inhibición para estudiar el tipo de inhibición que presentan.



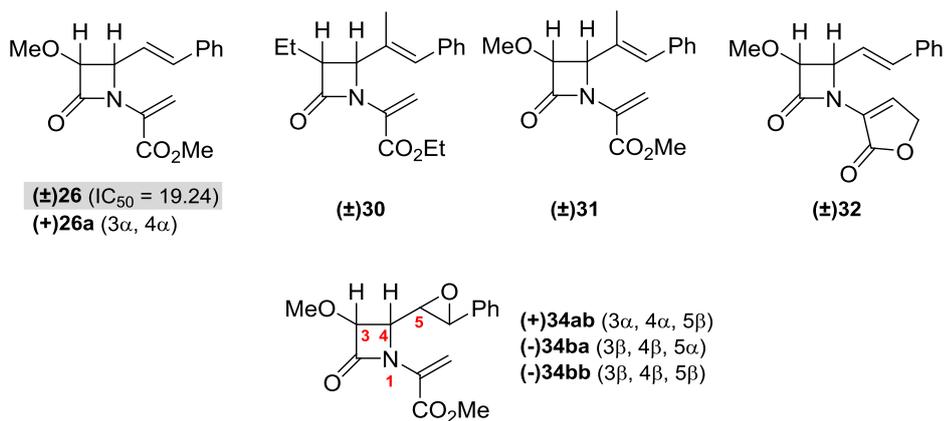
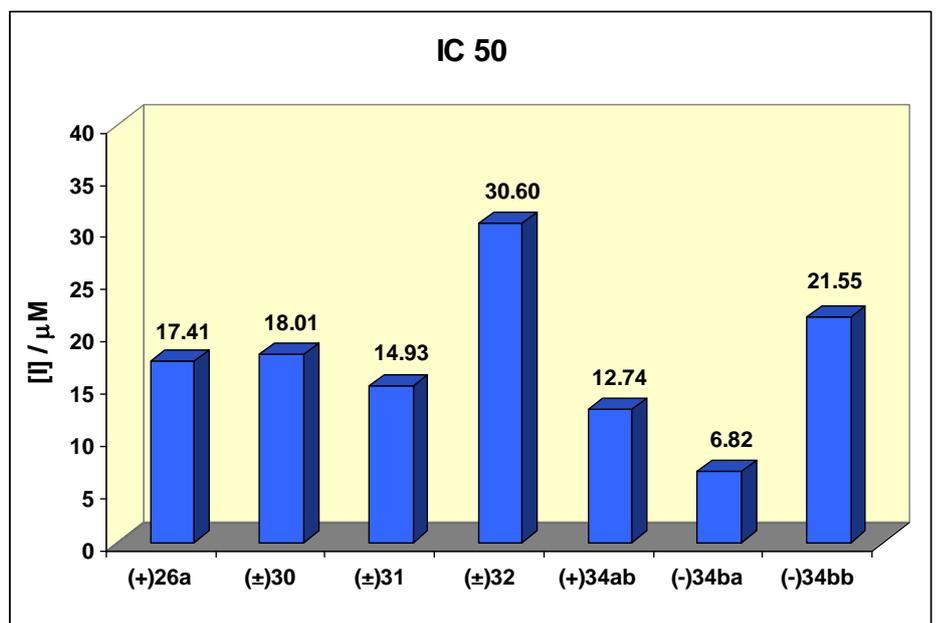
Gráfica 3.1

Tal como podemos observar en la gráfica anterior, de los catorce compuestos analizados, ocho monolactamas presentaban una inhibición de la HLE superior al 25%.

Entre las Monolactamas-A (compuestos 11–16) sólo el diastereoisómero levógiro (–)11b presentó a 50 μM una inhibición enzimática del 33%. Sin embargo, las Monolactamas-C (compuestos 26–35), a excepción de los compuestos 33 y 35, presentaron una importante inhibición de la HLE (58–98%).

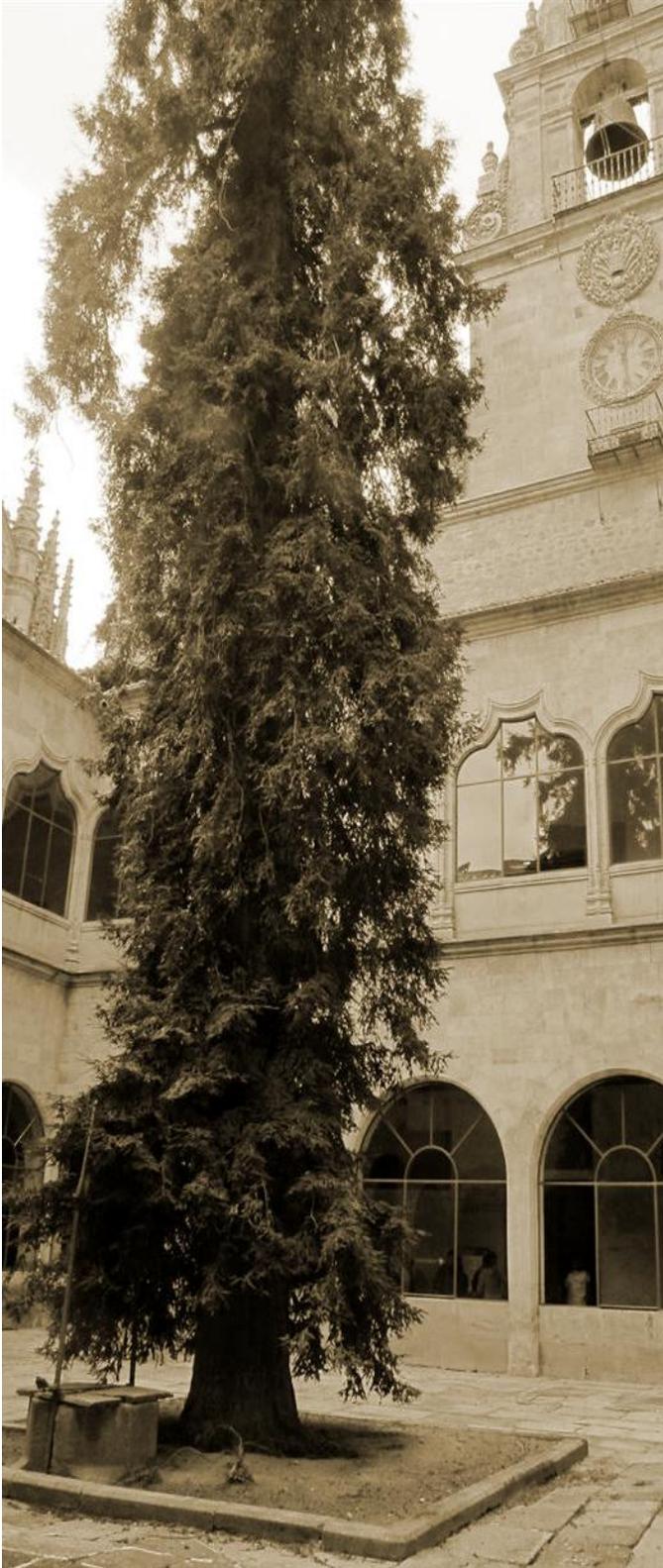
Es curioso observar cómo el metilo sobre doble enlace en las Monolactamas-C parece incrementar la inhibición enzimática a 50 μM (30, 31 > 26, 32) pero el metilo geminal a la función epóxido en estas monolactamas disminuye el porcentaje de inhibición (33 < 34, 35). Además, se puede observar que la mayor inhibición, a excepción de 33, la presentan aquellos compuestos con el éster α,β -insaturado acíclico.

Llevados a cabo los ensayos de inhibición enzimática a concentraciones menores, la monolactama **(-)**11b no resultó interesante y por ello los estudios del IC_{50} se realizaron con las siete monolactamas que se indican en la gráfica 3.2.



Gráfica 3.2

Los compuestos **34**, con la función epóxido sobre C4, son los más potentes inhibidores de la HLE y aunque en otras monolactamas la pureza óptica no parece ser significativa para la actividad antielastasa (compuestos **26**), en estos isómeros sí que se observa una gran diferencia de actividad. Así, el isómero **(-)**34ba presenta un IC_{50} tres veces inferior a su diastereoisómero **(-)**34bb y es el doble de activo que su enantiómero **(+)**34ab.

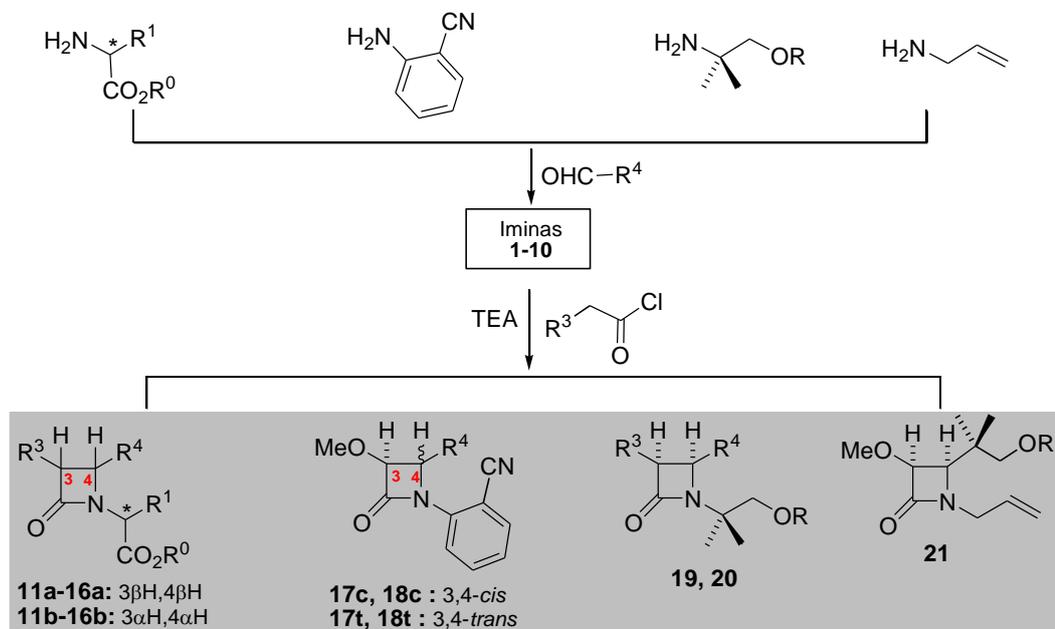


4.- RESUMEN Y CONCLUSIONES

Objetivo 1: Síntesis de β -lactamas monocíclicas y actividad antielastasa

1.1.- Síntesis de 2-azetidionas (Monolactamas A, B y C)

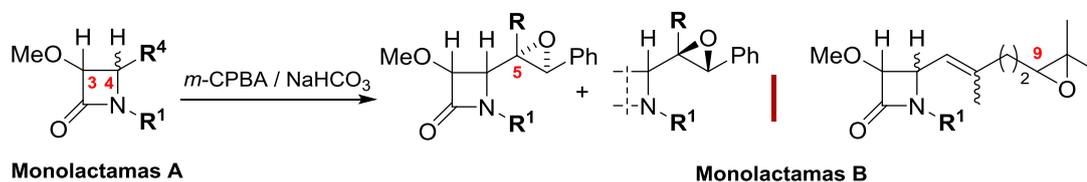
A) Por reacción de Staudinger entre las iminas formadas por condensación de diferentes aldehídos con ésteres de α -aminoácidos, 2-aminobenzonitrilo, 2-amino-2-metilpropanol y acroleína, se han preparado once 2-azetidionas, y seis de ellas (**11-16**) se corresponden con las monolactamas **A**.



La configuración absoluta de los compuestos **(+)**13a y **(-)**14b fue determinada de forma inequívoca por estudios de difracción de rayos-X.

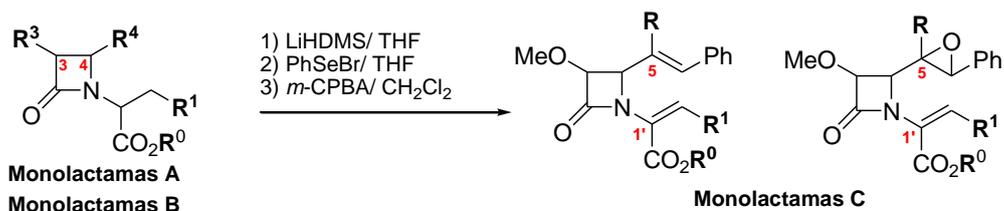
♦ Las seis reacciones de Staudinger llevadas a cabo con ésteres de α -aminoácidos condujeron siempre a *cis*-2-azetidionas 1,3,4-trisustituadas como mezclas de dos diastereoisómeros *na/nb* al 50% aproximadamente. En cambio con 2-aminobenzonitrilo se obtuvo una mezcla 1:3 de la *cis* y la *trans*-2-azetidionona 1,3,4-trisustituada de ambos isómeros **17Z** y **17E**

B) La epoxidación de las monolactamas **A** con ácido *meta*cloroperbenzoico condujo a las correspondientes epoximonolactamas **B**.

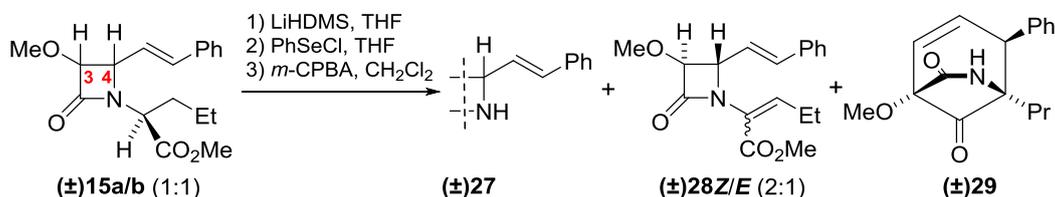


♦ Desde las monolactamas **A** enantioactivas se obtuvieron mezclas de los dos epóxidos por lo que se deduce que no hay selectividad facial en la epoxidación.

C) El tratamiento sucesivo de las monolactamas **A** y **B** con hexametildisilazano de litio, bromuro de fenil selenio y ácido *meta*cloroperbenzoico nos permitió preparar las correspondientes monolactamas **C**.

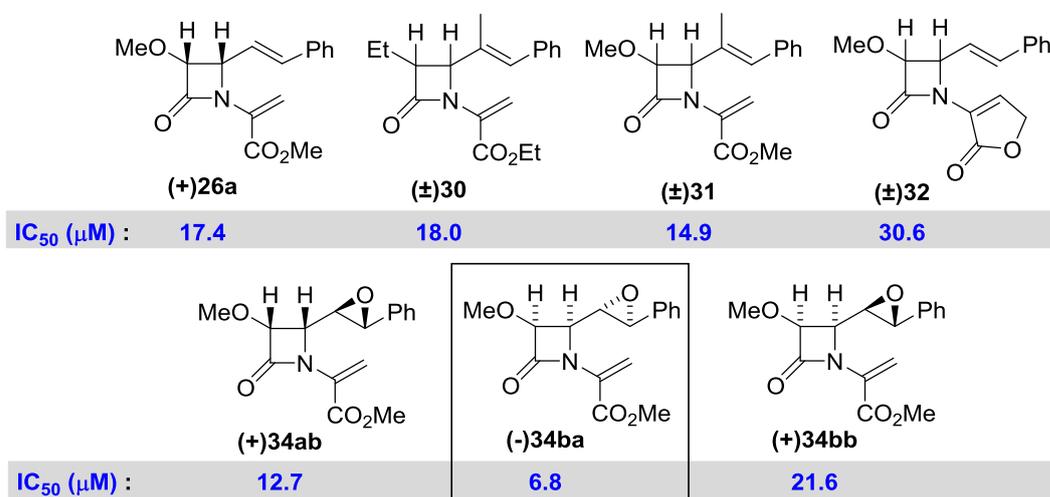


- ◆ La formación de los selenilderivados es cuantitativa, pero los ésteres insaturados se aislan con bajos rendimientos, debido posiblemente a la formación de la *cis*-2-azetidona 3,4-disustituida (\pm)27, que no siempre conseguimos aislar.
- ◆ El proceso global es regioespecífico, con excepción de las 3,4-*cis*-monolactamas (\pm)15 que dieron, además de la *cis*-2-azetidona (\pm)27, los compuestos insaturados (\pm)28, de configuración 3,4-*trans*. Esta isomerización así como la formación de la pirrolidina-2,4-diona bicíclica (\pm)29 es provocada por las condiciones básicas del medio.



1.2.- Actividad antielastasa de las monolactamas A, B y C

De las 14 monolactamas para las que ha sido probada la actividad antielastasa *in vitro*, las representadas en el siguiente esquema pueden ser interesantes inhibidores de la HLE.

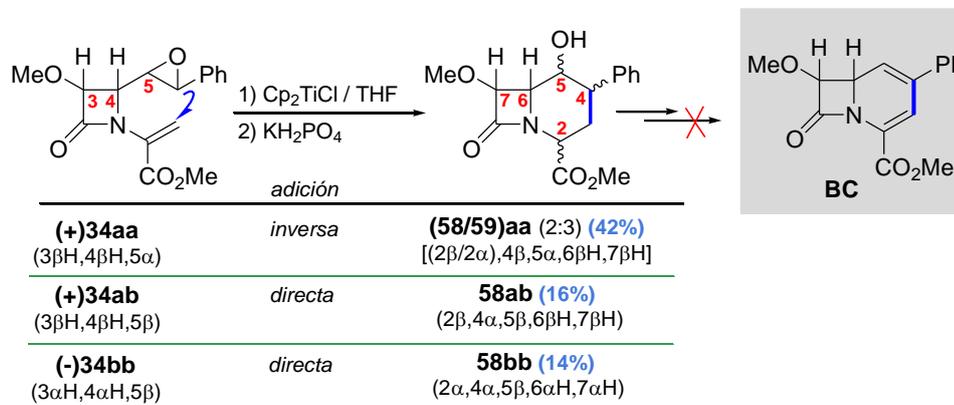


- ◆ Todas las monolactamas-C son activas pero las mejores (menor IC₅₀) son las que tienen el éster insaturado acíclico sobre N1 y la función epoxi sobre C4.
Los enantiómeros de los epóxidos 34 presentan distinta actividad anti-HLE: el isómero (-)34ba inhibe el 50% de la actividad enzimática casi con la mitad de concentración que lo hace su enantiómero.

Objetivo 2: Síntesis de β -lactamas policíclicas por reacción de epoximonolactamas con Cp_2TiCl .

2.1.- Preparación de las bilactamas BC desde las 3,4-cis-epoximonolactamas C y su posterior estudio de la actividad "in vitro" frente a la HLE.

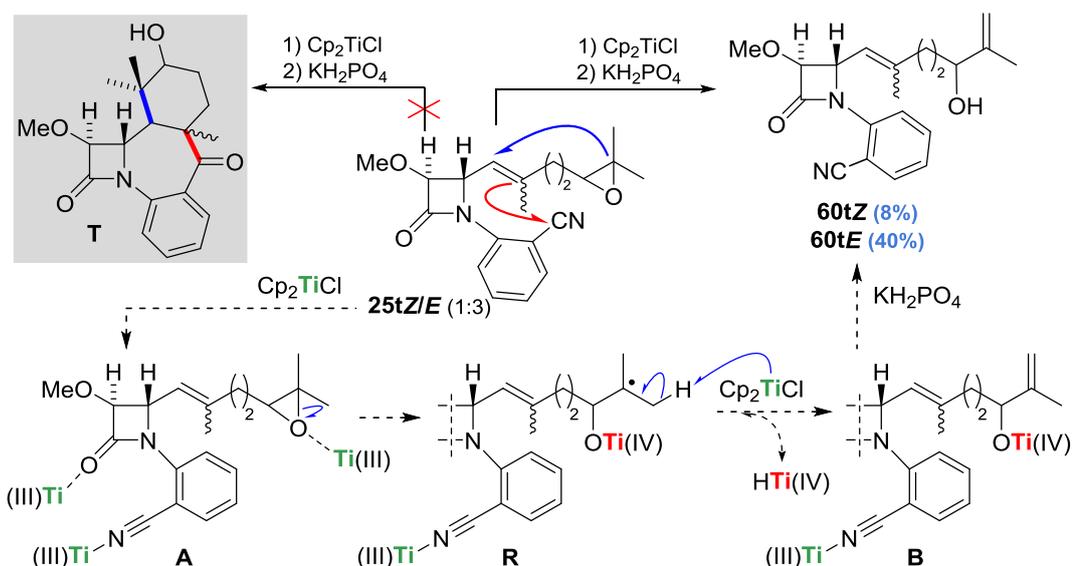
Por tratamiento de las epoximonolactamas **34** con Cp_2TiCl se han obtenido los carbacefámicos **58**, pero con muy bajos rendimientos, por lo que no fue posible su transformación en las **bilactamas BC**.



- ◆ La ciclación radicalaria 6-endo-trigonal de las epoximonolactamas **34** es altamente diastereo-selectiva, en particular bajo condiciones de adición directa (disolución verdosa del reactivo sobre la disolución del epóxido). En todos los casos se observa que la apertura del epóxido y el ataque del radical al doble enlace conjugado tiene lugar de forma estereoespecífica (el hidroxilo y el fenilo permanecen con configuración *trans* en todos los casos, sin epimerización del radical intermedio).

2.2.- Preparación de las trilactamas T desde los 3,4-trans-epoxibenzonitrilos D.

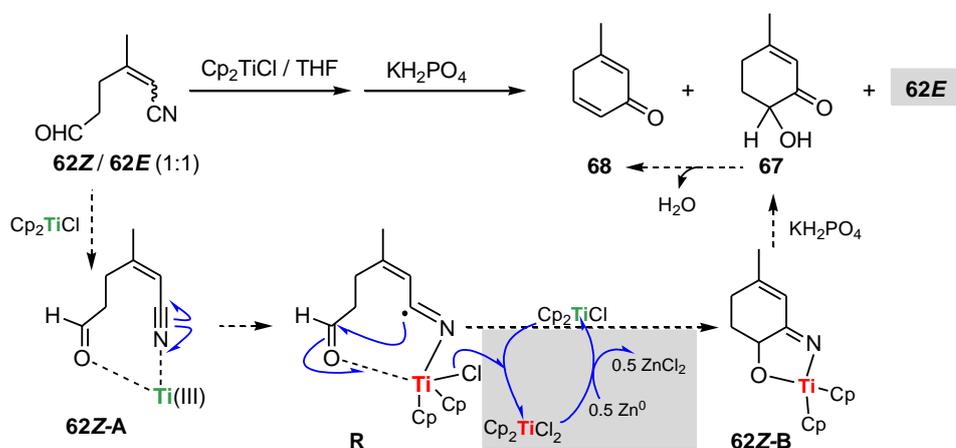
Las epoximonolactamas **25t** por tratamiento con Cp_2TiCl , en condiciones de adición inversa, condujeron a los alcoholes alílicos **60t** y no a las trilactamas **T** buscadas.



- ◆ La complejación del reactivo de $Ti(III)$ con los oxígenos de las funciones epóxido y lactama y con el grupo ciano (**A**) favorece la formación de los alcoholes alílicos **60t** a través de los intermedios **R** y **B**, en vez del proceso "dominó" para formar las trilactamas **T**.

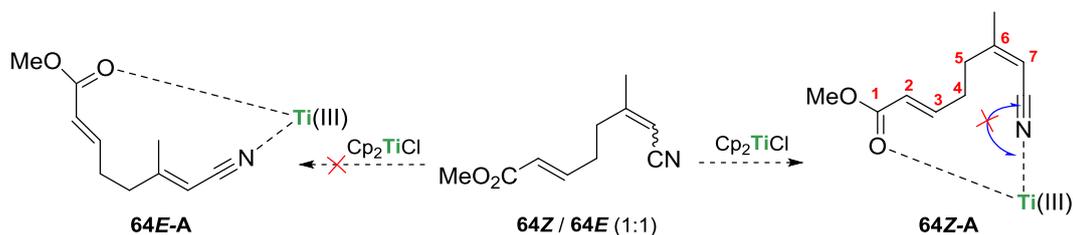
Objetivo 3: Estudiar en sistemas abiertos y cerrados la posible generación de los radicales N-titanioimidoílo (*R*) que serían captados por enlaces múltiples polares.

Hemos estudiado el comportamiento de los cianocarbonilos **62**, **64**, **65** y **66** frente al Cp_2TiCl . Los cianoésteres **64** y la 2-(cianobutil)ciclopentanona **66** fueron inactivos al reactivo de Ti(III), pero los cianocarbonilos **62** y **65** condujeron a los correspondientes compuestos mono- y bicíclicos **68**, **69** y **71**.



- ◆ El reactivo Cp_2TiCl puede formar precomplejaciones cíclicas con los grupos ciano y carbonilo que facilitan la ruptura homolítica del triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$, generándose radicales N-titanioimidoílo que pueden atacar enlaces múltiples polares para dar productos de ciclación intramolecular.
- ◆ La diastereoselectividad observada en la reacción de los cianoaldehídos **62** puede justificarse porque la geometría *E* del doble enlace no permite una coordinación cíclica efectiva entre el reactivo de Ti(III) y las funciones aldehído y nitrilo tal como la estructura **62Z-A**. Además, la ausencia de productos de ciclación 4-exo en esta reacción parece reafirmar que se produce la adición de un radical N-titanioimidoílo sobre el grupo carbonilo, y no la adición de un radical alquiltitanoxilo al nitrilo conjugado.

La ausencia de productos de ciclación 6-exo desde los cianoésteres α,β -insaturados **64**, podría estar relacionada con la geometría *E* del doble enlace en C6 para el isómero **64E** y con el hecho de que la estructura cíclica **64Z-A**, con once eslabones, no debe de ser efectiva para la ruptura homolítica del triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.



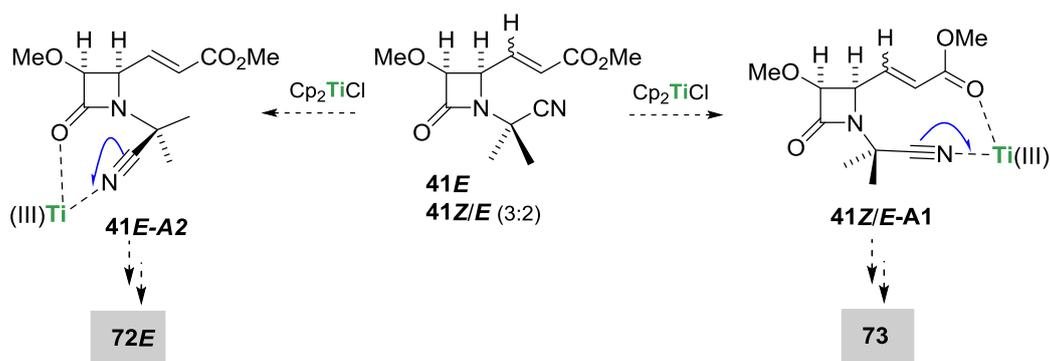
- ◆ La diferente reactividad observada para los compuestos **65** y **66**, debe de estar relacionada con el tamaño de las precomplejaciones cíclicas **65-A** (8 eslabones) y **66-A** (10 eslabones); el tamaño de esta última no parece ser adecuado para la ruptura homolítica del triple enlace $\text{C}\equiv\text{N}$.

Objetivo 4: Síntesis de β -lactamas policíclicas por reacción de cianocarbonil-2-azetidionas con Cp_2TiCl .

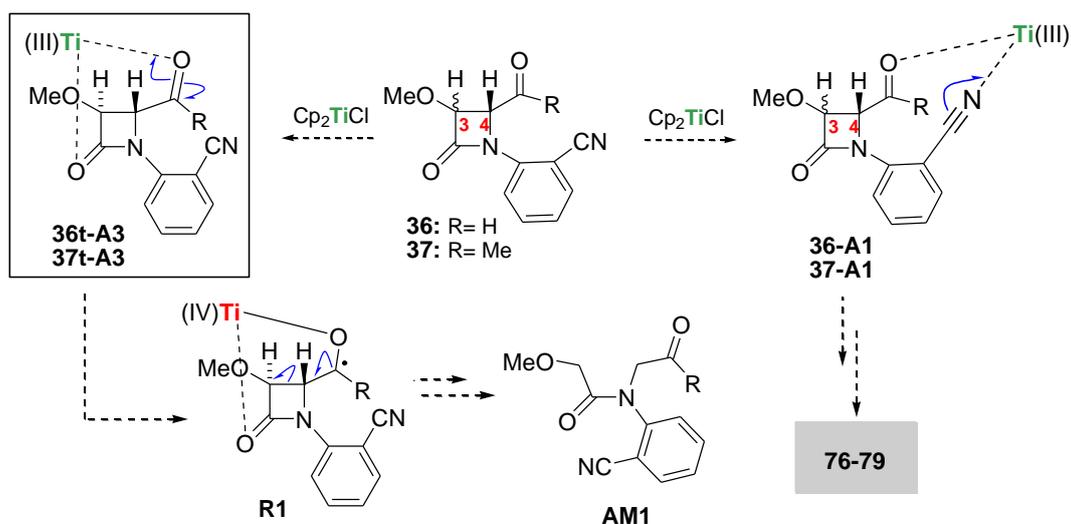
Las reacciones de las monolactamas **40**, **41**, **47**, **55**, **56**, **74**, **53**, **54**, **57**, **36** y **37** con Cp_2TiCl , realizadas según este orden, en condiciones de adición inversa condujeron a los resultados que se recogen en la tabla siguiente:

Cianocarbonil-2-azetidionona	1) Cp_2TiCl 2) KH_2PO_4	Productos de reacción 1 (%)	PhCOCl, pir Ac ₂ O, pir.	Productos de reacción 2 (%)
 40cE 40tE		----		
 41E 41Z/E (3:2)		 72E (10)		 73 (60)
 47: R=		----		
 55: R=		----		
 53: R=		----		
 56: R=		----		
 74: R=		----		
 54: R= CHO		----		
 57				 75a / 75b (38)
 R= H 36c 36t				 76cb (11)
				 77c (59) 77t (45)
 R= Me 37c 37t		 78ca (18) 78ta (45)		 79cb (54)

- ◆ La adición de radicales *N*-titanioimidoilo a dobles enlaces polares se pone de manifiesto en la transformación de las cianocarbonil-2-azetidionas **41**, **57**, **36** y **37** en las respectivas β -lactamas policíclicas **73**, **75**, **76+77** y **78+79**.
- ◆ La falta de reactividad o la evolución de los restantes cianocarbonilos hacia productos alternativos acíclicos, se atribuye bien a la formación complejos cíclicos demasiado grandes (**40**), a impedimentos estéricos que dificultan la precomplejación cíclica adecuada (**41E**, **47**, **55**, **56**, **74**, **53** y **54**),



o a una precomplejación competitiva entre el reactivo de Ti(III) con los grupos carbonilo en C4 y el β -lactámico (**36** y **37**).





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, $\lambda = 589$ nm) a temperatura ambiente, en una célula de 1 dm de longitud.

Espectrometría de masas (EM)[♦]

Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro APPLIED BIOSYSTEMS QSTAR XL (HRMS, 5 kV). La precisión en la medida de la masa es de cuadrupolo-tiempo de vuelo (Q-TOF) de 5 ppm (± 0.002 Da) para masas inferiores a 400 Da. Las muestras se introdujeron a través de un inyector electrospray (ES).

Espectroscopía de infrarrojo (IR)

Los espectros de IR se realizaron en un espectrómetro NICOLET IR-100, con una resolución de 4 cm^{-1} , en película capilar sobre cristales de NaCl, salvo que se diga lo contrario.

Espectroscopía de RMN de ^1H y de ^{13}C [♦]

Los espectros se realizaron:

- En un espectrómetro BRUKER AVANCE 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 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).

El disolvente utilizado en todos los casos fue CDCl_3 que se usó como referencia interna.

Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer (DEPT)

La multiplicidad de los carbonos se determina utilizando la secuencia de pulsos *DEPT*. Dicha secuencia distingue los carbonos protonados utilizando pulsos de protón a través del desacoplador a 90° ($+-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{H}$) y 135° ($+\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{H}$, $+-\text{CH}_3$ y $-\overset{|}{\underset{|}{\text{C}}}\text{H}_2$).

Heteronuclear Multiple Quantum Coherent (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 una o dos transiciones cada uno. 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

[♦] Los espectros de masas han sido realizados por el Dr. C. Raposo, a quien expresamos nuestro agradecimiento.

[♦] Las secuencias de pulsos que se describen han sido facilitadas por la Dra. A. Lithgow, a quien expresamos nuestro agradecimiento.

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 inv4gslplmd, 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) y 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 cada uno.

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.

Correlation Spectroscopy (COSY)

La secuencia básica del COSY tiene 2 pulsos de 90° y un tiempo de evolución. Para el procesado se utilizan funciones sinusoidales en ambas direcciones obteniendo 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 disolventes o singletes en diagonal y sus correspondientes artefactos.

Nuclear Overhauser Effect Difference (nOeDIF)

La irradiación de la señal de un protón causa en la intensidad de la señal de otro próximo una variación que está relacionada con el inverso 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).

Difracción de Rayos X en monocristal*

La toma de datos de los monocristales presentados en este trabajo se llevó a cabo con un difractómetro automático de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC, con geometría euleriana y detector puntual (compuesto **(+)**13a), y con un difractómetro automático de cuatro círculos BRUKER KAPPA APEX II, con geometría kappa y detector de área CCD (charge-coupled device) de alta sensibilidad (compuestos **(-)**14b, 29, 78ca, 78ta, 79cb). Los compuestos se midieron a temperatura ambiente, utilizándose la radiación CuK_α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$), con el generador de Rayos X operando a 40 kV y 30 mA.

5.2.- TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS

Cromatografía de columna (CC)

Se realizó sobre columnas de vidrio, utilizando como relleno gel de sílice Merck 60 de 0.063–0.04 mm de espesor (100–200 mesh) y empaquetando la sílice con el eluyente inicial. La elución se llevó a cabo con mezclas de disolventes de polaridad creciente, generalmente hexano/AcOEt, y la composición de las fracciones eluidas fue comprobada por CCF o RMN ^1H .

Cromatografía de capa fina (CCF)

Se realizó 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 ($\lambda = 254 \text{ nm}$) antes de ser reveladas, y como reveladores se emplearon:

* Los estudios cristalográficos han sido realizados por la Dra. F. Sanz, a quien expresamos nuestro agradecimiento.

- Vapores de yodo.
- Disolución acuosa de permanganato potásico al 10%.
- Disolución de vainillina (2 g) en etanol (100 mL) y ácido sulfúrico (1 mL).
- Disolución de anisaldehído (5 mL), ácido acético (1 mL) y ácido sulfúrico (1 mL) en etanol (90 mL).

5.3.- REACTIVOS Y DISOLVENTES

Reactivos

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

***m*-CPBA:** El reactivo comercial del 70% se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución tampón (pH = 7.4) Na₂HPO₄/NaH₂PO₄. La disolución de *m*-CPBA se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida sin calentar.

Zn: se activó, previamente a su utilización, con ácido. En primer lugar, las granallas de Zn se agitaron con HCl al 2% (observándose desprendimiento vigoroso de H₂), se lavaron con HCl (2 veces), con H₂O destilada (2 veces), EtOH al 95% (2 veces) y finalmente, con Et₂O absoluto. Entonces, se dejaron secar en la bomba de vacío hasta su utilización.

Disolventes

AcOEt y hex.: Se destilaron y almacenaron con CaCl₂.

CH₂Cl₂ y DMF: Se destilaron sobre CaH₂ bajo atmósfera de argón y se almacenaron con tamiz molecular de 4 Å.

DMSO: Se desiló a vacío y se almacenó con tamiz molecular 4 Å.

TEA, pyr: Se destilaron sobre CaH₂ bajo atmósfera de argón y se almacenaron con lentejas de NaOH.

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

Tol.: Se destiló sobre Na bajo atmósfera de argón y se almacenaron con tamiz molecular de 4 Å.

5.4.- PROCEDIMIENTO GENERAL DE LAS REACCIONES MÁS UTILIZADAS

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

Sobre una disolución de la imina (1.0 mmol) y TEA (0.28 mL, 2.0 mmol) en 10 mL de tolueno o CH₂Cl₂ anhidros, se adiciona gota a gota y bajo atmósfera de argón el cloruro de ácido (1.2 mmol) disuelto en 0.6 mL de tolueno o de CH₂Cl₂ anhidros. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a reflujo o a temperatura ambiente hasta que por CCF y/o IR no se observa producto de partida. Entonces, se vierte la mezcla de reacción 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, se filtra y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente.

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 NaHCO₃ y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina destilando a presión reducida. El bruto obtenido puede emplearse sin purificar en reacciones posteriores.

Epoxidación con *m*-CPBA

Sobre una disolución del alqueno (1.00 mmol) en 5.0 mL de CH₂Cl₂ anhidro, se añade *m*-CPBA (555 mg, 2.25 mmol) disuelto en 5.0 mL de CH₂Cl₂, y 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 Na₂S₂O₃ al 10 %, se agita durante 20 minutos y se decantan las fases. La fase acuosa se extrae posteriormente con CH₂Cl₂ (3 veces) y los extractos orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y con una disolución acuosa saturada de NaCl. Se secan sobre Na₂SO₄ 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 utilizando como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente.

Reacción de ozonolisis

Sobre una disolución a -78°C del alqueno (1.00 mmol) en 25.0 mL de CH₂Cl₂ 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. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1 hora a 0°C y, a continuación, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo 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 elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente.

Reacción 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 metoxicarbonilmetiliden-trifenilfosforano (Ph₃P=CH-CO₂Me) (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 NH₄Cl 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 Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo seco obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente.

Reacción de α,β-deshidrogenación

Sobre una disolución de β-lactama (1.00 mmol) en THF anhidro (5 mL) a -78 °C se añade, gota a gota, bajo atmósfera de argón, LiHMDS 1 M en THF (1.85 mmol) y la mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta que la temperatura sea de -60 °C. Entonces, se añade una disolución de PhSeBr ó PhSeCl (1.10 mmol) en THF anhidro (5 mL) y se mantiene en agitación hasta que por CCF se observa que ha desaparecido el producto de partida. Seguidamente, se añade una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (7 mL) y se extrae con AcOEt (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con disoluciones acuosas saturadas de NaHCO₃ (15 mL) y de NaCl (15 mL), se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se utiliza sin posterior purificación en la siguiente reacción. Sobre una disolución a -78 °C del selenil derivado obtenido

(1.00 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) se añade, gota a gota, una disolución de ácido *m*-CPBA (1.30 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL). La mezcla reaccionante se mantiene en agitación hasta que por CCF se observa la desaparición del producto de partida y entonces, se añade una disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10 % (30 mL) y Et_2O (30 mL). Se separan las fases y la acuosa se extrae con Et_2O . Los extractos orgánicos se lavan 2 veces con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El producto obtenido se purifica por CC sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente.

Transformación de aldehídos en nitrilos

Sobre una disolución del aldehído (1.0 mmol) en MeOH (5.7 mL) (o en CH_2Cl_2), 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 enfría 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, se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El bruto de reacción obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente.

Reacción de adición radicalaria utilizando Cp_2TiCl

a) Generación del Cp_2TiCl

Sobre una suspensión a 25°C del reactivo comercial Cp_2TiCl_2 (548 mg, 2.20 mmol, 0.176 M) en THF anhidro y desoxigenado (12.5 mL) se añade, bajo atmósfera de argón y con agitación magnética, Zn activado en granalla (262 mg, 4.00 mmol). La suspensión rojiza resultante se agita vigorosamente bajo corriente continua de argón hasta que adquiere un color verde oliva.

b) Reacción con Cp_2TiCl

• Adición directa

Sobre una disolución del epóxido (1.00 mmol, 0.058 M) en THF anhidro y desoxigenado (17.2 mL) se añade gota a gota, a través de una cánula y bajo atmósfera de argón la suspensión verdosa de Cp_2TiCl (2.20 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 total del producto de partida. A continuación, se adiciona una disolución acuosa saturada de KH_2PO_4 , manteniéndose en agitación durante 15 min. Seguidamente, 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 como eluyente mezclas de hex./AcOEt de polaridad creciente.

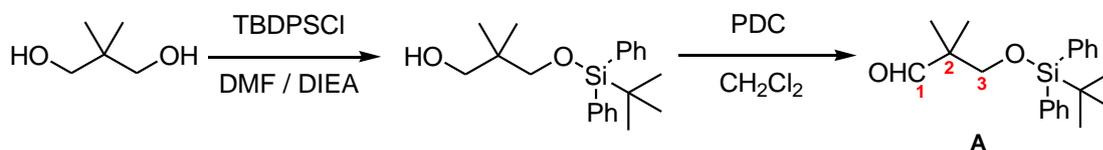
• Adición inversa

Sobre la suspensión verdosa del Cp_2TiCl (2.20 mmol) se añade lentamente gota a gota, bajo atmósfera de argón, una disolución del epóxido (1.00 mmol, 0.058 M) en THF anhidro y desoxigenado (17.2 mL). La nueva 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 DEL ALDEHÍDO A



Sobre una disolución a temperatura ambiente del 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (1.04 g, 10.0 mmol) en DMF (30.0 mL) se adiciona DIEA (17.4 mL, 100.0 mmol) y, a continuación, bajo atmósfera de argón se va adicionando gota a gota cloruro de *tert*-butildifenilsililo (2.79 mL, 10.5 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente hasta que por CCF se observa la desaparición del material de partida (12 h) y, entonces, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0°C y se extrae con éter. Los extractos orgánicos se lavan con HCl 2M, una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y una disolución acuosa saturada de NaCl. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El bruto de reacción obtenido fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice y con hex./AcOEt 8:2 se eluyeron 3.43 g (100%) del producto de partida monosililado.

El compuesto obtenido (3.43 g, 10.0 mmol) se disuelve en 50.0 mL de CH_2Cl_2 y sobre esta disolución se adiciona PDC (7.68 g, 20.0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 12h, se filtra a través de Celite[®] y, del filtrado, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice y con hex./AcOEt 9:1 se eluyeron 1.48 g del aldehído A (43%).

3-(*tert*-butildifenilsiloxi)-2,2-dimetilpropanal (A)

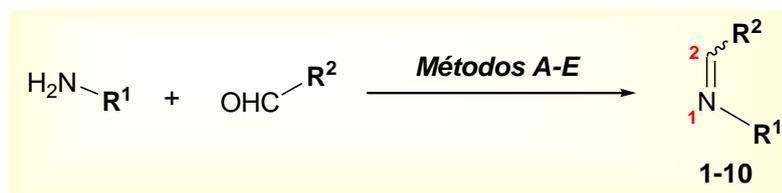
$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Si}$ M_m : 340.53 g/mol

R_f : 0.60 (hex./AcOEt 8:2)

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.21 (s, 15H, $^t\text{BuSiPh}_2$ y $\text{C}_2\text{-Me}_2$); 3.73 (s, 2H, H_3); 7.40–8.05 (m, 10H, $^t\text{BuSiPh}_2$); 9.63 (s, 1H, C_1).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 18.9 ($\text{C}_2\text{-Me}_2$); 19.6 (C_{tBu}); 27.1 (3C, $^t\text{BuSiPh}_2$); 48.7 (C_2); 69.2 (C_3); 128.0 (4C), 130.1 (2C) y 125.9 (4C) (CH_{Ph}); 133.4 (2C) (C_{Ph}^+); 205.9 (C_1).

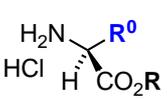
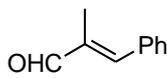
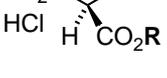
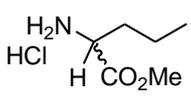
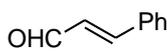
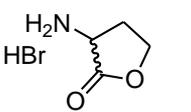
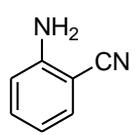
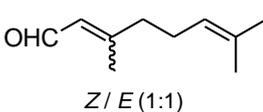
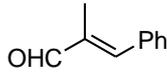
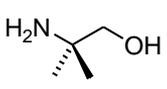
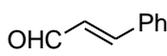
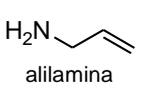
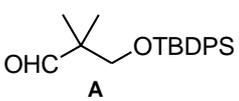
PREPARACIÓN DE LAS IMINAS 1-10



Las iminas **1–10** fueron preparadas cuantitativamente por reacción equimolecular entre las 6 aminas y los 4 aldehídos que se detallan en la tabla 5.1 siguiendo alguno de los **métodos A–E** siguientes. Estas iminas fueron utilizadas sin posterior purificación en las reacciones de Staudinger:

Método A.- Una disolución de la amina (10.0 mmol) y el correspondiente aldehído (10.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 mL) se mantiene en ebullición en presencia de 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 del filtrado, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida.

Tabla 5.1.- Síntesis de las iminas 1–10.

Amina (g, mmol)	Aldehído	Método (t)	Imina
L-PhAla: $R^0 = CH_2Ph$ (3.45, 15.0) $R = Et$		C (24 h)	1
 (4.00, 26.0) $R = Et$		B (24 h)	2
HCl  (2.80, 20.0) $R = Me$		B (24 h)	3
L-Ala: $R^0 = Me$ (7.00, 50.0) $R = Me$		B (24 h)	4
 (5.03, 30.0)		B (24 h)	5
D/L-norvalina metil éster			
 (5.46, 30.0)		B (24 h)	6
D/L-butirolactona			
 (4.14, 35.0)	 Z/E (1:1)	E (48 h)	7Z/7E
2-aminobenzonitrilo		E (48 h)	8
 (2.67, 30.0)		D (3 h)	9
2-amino-2-metil-1-propanol			
 (0.86, 15.0)		A (24 h)	10
alilamina			

Método B.- A una disolución del clorhidrato o bromhidrato del correspondiente α -aminoácido esterificado (10.0 mmol) en éter (60 mL), se añaden 1.7 mL (12.0 mmol) de TEA y la mezcla de reacción se mantiene en agitación durante una noche. Seguidamente, se adiciona el aldehído correspondiente (10.0 mmol), y la nueva mezcla de reacción se trabaja como en el **método A**.

Método C.- Sobre el clorhidrato del correspondiente α -aminoácido esterificado (10.0 mmol) se vierte una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, observándose el desprendimiento de gases. Se añade a continuación $AcOEt$, y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente hasta que cesa el burbujeo. Se separan las fases, y la fase acuosa se vuelve a extraer con $AcOEt$. Los extractos orgánicos se lavan con una disolución acuosa saturada de $NaCl$, se secan con Na_2SO_4 anhidro, se filtran, y el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 (100

mL) y a continuación se añade el correspondiente aldehído (10.0 mmol) y una espátula de Na₂SO₄ anhidro. La mezcla de reacción se mantiene con fuerte agitación hasta que por RMN ¹H se observa la desaparición del aldehído de partida y entonces, se filtra a través de Celite® y del filtrado, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida.

Método D.- Sobre una disolución de la imina (10.0 mmol), obtenida por el **método A**, en piridina anhidra (40.0 mL) se añaden bajo atmósfera de argón, cantidades catalíticas de DMAP y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (3.02 g, 20.0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante una noche y 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, se filtran y del filtrado, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida.

Método E.- Una disolución de la amina (10.0 mmol), el correspondiente aldehído (10.0 mmol) y cantidades catalíticas de Mg(ClO₄)₂, en tolueno anhidro (100 mL) se mantiene a reflujo en un Dean-Stark, hasta que por RMN ¹H se observa la desaparición total de los productos de partida. A continuación, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida.

S-2-(E-2-metil-3-fenilalilidenamino)-3-fenilpropanoato de etilo (1)

C₂₁H₂₃NO₂ **M_m:** 321.41 g/mol.

R_f: 0.31 (hex./AcOEt 7:3).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.24 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, COOCH₂CH₃); 2.17 (s, 3H, C₃-Me); 3.10 (dd, 1H, *J*_{2a,1'} = 9.0 Hz, *J*_{2a,2b} = 13.3 Hz, H_{2a}); 3.35 (dd, 1H, *J*_{2b,1} = 5.4 Hz, *J*_{2b,2a} = 13.3 Hz, H_{2b}); 4.10 (dd, 1H, *J*_{1',2b} = 5.4 Hz, *J*_{1',2a} = 9.0 Hz, H_{1'}); 4.20 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, COOCH₂); 6.66 (s, 1H, H₄); 7.20–7.55 (m, 10H, H_{Ph}); 7.67 (s, 1H, H₂).

S-2-(E-2-metil-3-fenilalilidenamino)propanoato de etilo (2)

C₁₅H₁₉NO₂ **M_m:** 245.32 g/mol.

R_f: 0.48 (hex./AcOEt 8:2).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.28 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, COOCH₂CH₃); 1.49 (d, 3H, *J*_{2',1'} = 6.9 Hz, H₂); 2.17 (s, 3H, C₃-Me); 4.08 (c, 1H, *J*_{1',2'} = 6.9 Hz, H_{1'}); 4.19 (c, 2H, *J* = 7.1 Hz, COOCH₂); 6.82 (s, 1H, H₄); 7.38–7.45 (m, 5H, H_{Ph}); 8.01 (s, 1H, H₂).

S-2-(E-2-metil-3-fenilalilidenamino)propanoato de metilo (3)

C₁₄H₁₇NO₂ **M_m:** 231.29 g/mol

R_f: 0.46 (hex./AcOEt 7:3).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.49 (d, 3H, *J*_{2',1'} = 6.9 Hz, H₂); 2.17 (s, 3H, C₃-Me); 3.74 (s, 3H, COOMe); 4.09 (c, 1H, *J*_{1',2'} = 6.9 Hz, H_{1'}); 6.84 (s, 1H, H₄); 7.38–7.40 (m, 5H, H_{Ph}); 8.01 (s, 1H, H₂).

S-2-(E-3-fenilalilidenamino)propanoato de metilo (4)

C₁₃H₁₅NO₂ **M_m:** 217.26 g/mol.

R_f: 0.51 (hex./AcOEt 1:1).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.46 (d, 3H, *J*_{2',1'} = 6.9 Hz, H₂); 3.72 (s, 3H, COOMe); 4.01 (c, 1H, *J*_{1',2'} = 6.9 Hz, H_{1'}); 6.93 (s, 1H, H₃); 6.96 (s, 1H, H₄); 7.25–7.46 (m, 5H, H_{Ph}); 8.02 (d, 1H, *J*_{2,3} = 8.3 Hz, H₂).

2-(E-3-fenilalilidenamino)pentanoato de metilo (5)

C₁₅H₁₉NO₂ **M_m:** 245.32 g/mol.

R_f: 0.48 (hex./AcOEt 7:3).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 0.91 (t, 3H, *J*_{4',3'} = 7.3 Hz, H₄); 1.18–1.33 (m, 2H, H₃); 1.78–1.98 (m, 2H, H_{2a} / H_{2b}); 3.73 (s, 3H, COOMe); 3.86 (dd, 1H, *J*_{1',2a} = 5.5 Hz, *J*_{1',2b} = 8.2 Hz, H_{1'}); 6.97 (s, 1H, H₃); 6.99 (s, 1H, H₄); 7.32–7.51 (m, 5H, H_{Ph}); 7.99 (m, 1H, H₂).

3-(E-3-fenilalilidenamino)-tetrahidrofuran-2-ona (6)

C₁₃H₁₃NO₂ **M_m:** 215.25 g/mol.

R_f: 0.23 (hex./AcOEt 1:1).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 2.48–2.65 (m, 2H, H₂); 4.14 (t, 1H, J_{1,2'} = 8.0 Hz, H₁); 4.37 (ddd, 1H, J_{3a,2'b} = 7.8 Hz, J_{3a,3'b} = 8.7 Hz, J_{3a,2'a} = 8.7 Hz H_{3a}); 4.57 (ddd, 1H, J_{3b,2'b} = 4.7 Hz, J_{3b,3'a} = 8.7 Hz, J_{3b,2'a} = 8.7 Hz, H_{3b}); 6.90 (dd, 1H, J_{3,2} = 8.4 Hz, J_{3,4} = 16.0 Hz, H₃); 7.05 (d, 1H, J_{4,3} = 16.0 Hz, H₄); 7.26–7.43 (m, 5H, H_{Ph}); 8.18 (d, 1H, J_{2,3} = 8.4 Hz, H₂).

3Z/3E-2-(3,7-dimetil-2,6-octadienilidenamino)benzonitrilo (7Z / 7E)

C₁₇H₂₀N₂ M_m: 252.35 g/mol

R_f: 0.54 (hex./AcOEt 8:2).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis el isómero **7Z**: 1.63 y 1.70 (2s, 6H, C₈-Me₂); 2.05 (2.01) (s, 3H, C₄-Me); 2.18–2.33 (m, 2H, H₆); 2.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H, H₅); 5.10 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H₇); 6.35 (d, J = 6.9 Hz 1H, H₂); 7.05 (t, 1H, J_{4,3'} = J_{4,5'} = 7.7 Hz, H₄); 7.19 (d, 1H, H₃); 7.54 (t, 1H, H₅); 7.63 (d, 1H, H₆); 8.40 (8.34) (d, 1H, J_{2,3} = 9.5 Hz, H₂).

2-(E-2-metil-3-fenilalilidenamino)benzonitrilo (8)

C₁₇H₁₄N₂ M_m: 246.31 g/mol

R_f: 0.45 (hex./AcOEt 8:2). **Pf:** = 105–110°C (tolueno)

IR, ν̄ (cm⁻¹): 2218 (C=N), 1681 (C=N).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 2.34 (s, 3H, C₃-Me); 7.07 (s, 1H, H₄); 7.10–7.70 (m, 9H, 5H_{Ph}, H₃, H₄, H₅ y H₆); 8.19 (s, 1H, H₂).

1-(terc-butildimetilsiloxi)-2-metil-N-(E-3-fenilaliliden)-2-propanamina (9)

C₁₉H₃₁NOSi M_m: 317.54 g/mol

R_f: 0.57 (hex./AcOEt 8:2)

IR, ν̄ (cm⁻¹): 1683 (C=N).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 0.00 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.90 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.22 (s, 6H, C₁-Me₂); 3.50 (s, 2H, H₂); 6.97 (s, 1H, H₃); 6.99 (s, 1H, H₄); 7.30–7.50 (m, 5H, H_{Ph}); 8.10 (d, 1H, J_{2,3} = 9.5 Hz, H₂).

N-(3-(terc-butildifenilsiloxi)-2,2-dimetilpropiliden)-2-propen-1-amina (10)

C₂₄H₃₃NOSi M_m: 379.61 g/mol

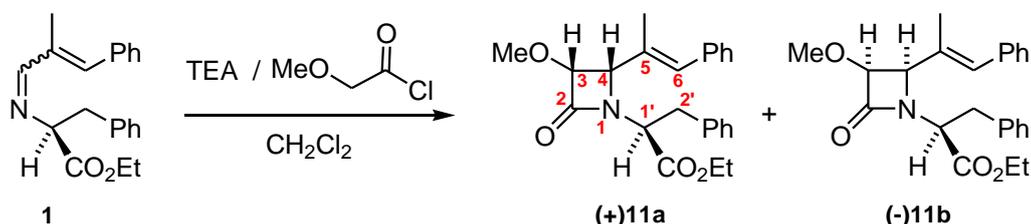
R_f: 0.70 (hex./AcOEt 8:2)

IR, ν̄ (cm⁻¹): 3060, 1696 (C=N).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.08 (s, 9H, ^tBuSiPh₂); 1.13 (s, 6H, C₃-Me₂); 3.55 (s, 2H, H₄); 4.04 (d, 2H, H₁); 5.08 (d, 1H, J_{3a,2'} = 17.0 Hz, H_{3a}); 5.16 (d, 1H, J_{3b,2'} = 10.0 Hz, H_{3b}); 5.90–6.10 (m, 1H, H₂); 7.37–7.82 (m, 11H, H₂ y ^tBuSiPh₂).

5.5.2.- FORMACIÓN DEL ANILLO β-LACTÁMICO

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (+)11a y (-)11b



Siguiendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre la imina **1** (3.37 g, 10.5 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético (1.16 mL) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujo en 24 h, a una mezcla de los diastereoisómeros **(+)11a** y **(-)11b** (3.18 g, 77%) en proporción 5:7. La purificación por CC sobre gel de sílice permitió aislar pequeñas cantidades de cada uno de los isómeros (110 mg de **(+)11a** y 100 mg de **(-)11b**).

1-(1-etoxicarbonil-2-feniletil)-4α-(E-α-metilestiril)-3α-metoxi-2-azetidiona ((+)11a)

C₂₄H₂₇NO₄ M_m: 393.48 g/mol

R_f: 0.15 (hex./AcOEt 8:2).

[α]_D = + 5 (c=1, CHCl₃).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1765, 1738, 750, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 1.20 (t, 3H, J = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃); 1.83 (s, 3H, C₅-Me); 3.21 (d, 1H, J_{2a,1'} = 8.6 Hz, H_{2a}); 3.22 (d, 1H, J_{2b,1'} = 7.5 Hz, H_{2b}); 3.41 (s, 3H, OMe); 4.07 (d, 1H, J_{4,3} = 5.0 Hz, H₄); 4.17 (c, 2H, J = 7.2 Hz, COOCH₂); 4.42 (dd, 1H, J_{1',2b} = 7.5 Hz, J_{1',2a} = 8.6 Hz, H_{1'}); 4.53 (d, 1H, J_{3,4} = 5.0 Hz, H₃); 6.50 (s, 1H, H₆); 7.19–7.34 (m, 10H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 14.0 (COOCH₂CH₃); 15.1 (C₅-Me); 35.7 (C₂); 56.6 (C₁); 58.8 (OMe); 61.6 (COOCH₂); 67.2 (C₄); 85.3 (C₃); 126.8, 128.1 (2C), 128.6 (3C), 128.8 (2C) y 129.0 (2C) (CH_{Ph}); 130.8 (C₆); 133.6 (C₅); 136.5 y 136.9 (C_{Ph}); 167.3 (C₂); 169.4 (COO).

HMBC: ver tabla en página 153.

EM alta resolución, Q-TOF: 416.1845 (M⁺+Na); calculado para C₂₄H₂₇NO₄Na: 416.1838.

1-(1-etoxicarbonil-2-feniletil)-4β-(E-α-metilestiril)-3β-metoxi-2-azetidina ((-)-11b)

C₂₄H₂₇NO₄ M_m: 393.48 g/mol

R_f: 0.19 (hex./AcOEt 8:2).

[α]_D = - 70 (c=1, CHCl₃).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1765, 1739, 750, 700.

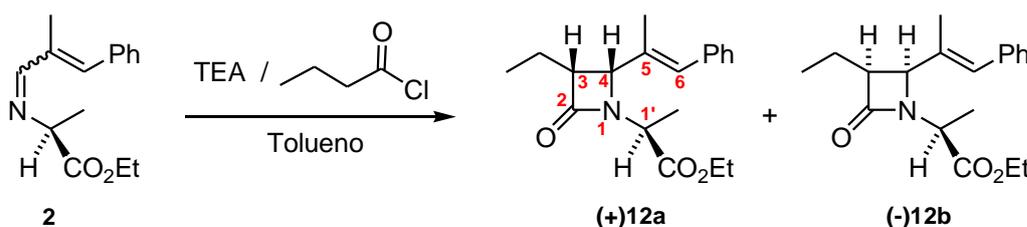
RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 1.25 (t, 3H, J = 7.2 Hz, COOCH₂CH₃); 1.59 (s, 3H, C₅-Me); 3.32 (dd, 1H, J_{2a,1'} = 5.4 Hz, J_{2a,2b} = 14.0 Hz, H_{2a}); 3.50 (s, 3H, OMe); 3.60 (dd, 1H, J_{2b,1'} = 10.5 Hz, J_{2b,2a} = 14.0 Hz, H_{2b}); 4.13 (dd, 1H, J_{1',2a} = 5.4 Hz, J_{1',2b} = 10.5 Hz, H_{1'}); 4.19 (c, 2H, J = 7.2 Hz, COOCH₂); 4.25 (d, 1H, J_{4,3} = 5.0 Hz, H₄); 4.58 (d, 1H, J_{3,4} = 5.0 Hz, H₃); 6.20 (s, 1H, H₆); 7.14–7.34 (m, 10H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 14.1 (COOCH₂CH₃); 14.8 (C₅-Me); 35.6 (C₂); 58.7 (OMe); 58.8 (C₁); 61.7 (COOCH₂); 65.9 (C₄); 85.3 (C₃); 126.7, 127.0, 128.2 (2C), 128.6 (2C), 128.9 (2C) y 129.1 (2C) (CH_{Ph}); 129.8 (C₆); 132.7 (C₅); 136.9 y 137.0 (C_{Ph}); 168.1 (C₂); 169.5 (COO).

HMBC: ver tabla en página 153.

EM alta resolución, Q-TOF: 416.1849 (M⁺+Na); calculado para C₂₄H₂₇NO₄Na: 416.1838.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (+)12a y (-)12b



Seguendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre la imina **2** (2.13 g, 8.67 mmol) y el cloruro de butanoílo (1.13 mL) a reflujo de tolueno, condujo en 72 h a una mezcla de los diastereoisómeros **(+)**12a y **(-)**12b (2.27 g, 83%) en proporción 1:1. La purificación por CC no permitió aislar ninguno de los isómeros.

3α-etil-1-(1-etoxicarboniletíl)-4α-(E-α-metilestiril)-2-azetidina ((+)12a) y 3β-etil-1-(1-etoxicarboniletíl)-4β-(E-α-metilestiril)-2-azetidina ((-)-12b)

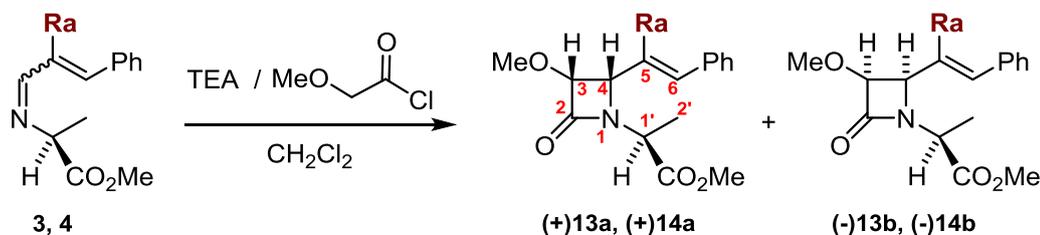
C₁₉H₂₅NO₃ M_m: 315.41 g/mol.

R_f: 0.24 (hex./AcOEt 8:2).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1755, 1739, 1656, 750, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis las señales observadas para el isómero **12b**: 1.01 (t, 3H, $J_{2',1''} = 7.4$ Hz, H_{2'}); 1.31 (1.29) (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, COOCH₂CH₃); 1.39 (1.71) (d, 3H, $J_{2',1'} = 7.5$ (7.4) Hz, H₂); 1.43–1.57 (1.60–1.74) (m, 2H, H_{1''}); 1.91 (1.87) (s, 3H, C₅-Me); 3.30 (dt, 1H, $J_{3,4} = 5.7$ Hz, $J_{3,1''} = 13.8$ Hz, H₃); 4.20 (4.18) (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, COOCH₂); 4.49 (3.94) (c, 1H, $J_{1',2'} = 7.5$ (7.4) Hz, H_{1'}); 4.49 (4.29) (d, 1H, $J_{4,3} = 5.7$ Hz, H₄); 6.60 (6.49) (s, 1H, H₆); 7.23–7.40 (m, 5H, H_{Ph}).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS **13** y **14**



Imina (g, mmol)	R-COCl	Ra	Tiempo	Monolactama (g, %) ^a
3 (3.86, 16.7)	1.84 mL	Me	24h	(+)-13a/(-)-13b (1:1) ^b (3.85, 76)
4 (8.04, 37.0)	4.07 mL	H	5h	(+)-14a/(-)-14b (6:5) ^b (7.92, 74)

^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.

Seguendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre las iminas **3** y **4** el cloruro del ácido metoxiacético en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujo, en los tiempos y con los rendimientos detallados en el esquema, a las monolactamas **(+)-13a** y **(-)-13b**, y **(+)-14a** y **(-)-14b**. La purificación por CC sobre gel de sílice permitió aislar 590 mg de **(+)-13a**, 400 mg de **(-)-13b**, 3.56 g de **(+)-14a** y 1.90 g de **(-)-14b**.

4α-(E-α-metilestiril)-3α-metoxi-1-(1-metoxicarboniletíl)-2-azetidínona ((+)-**13a**)

C₁₇**H**₂₁**NO**₄ **M**_m: 303.35 g/mol

R_f: 0.18 (hex./AcOEt 7:3). **P**_f: = 95°C (CH₂Cl₂-hexano)

[α]_D = + 73 (c=1, CHCl₃).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1767, 1742, 1493, 750, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 1.40 (d, 3H, $J_{2',1'} = 7.5$ Hz, H₂); 1.98 (s, 3H, C₅-Me); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.76 (s, 3H, COOMe); 4.60 (c, 1H, $J_{1',2'} = 7.5$ Hz, H_{1'}); 4.62 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, H₄); 4.71 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H₃); 6.61 (s, 1H, H₆); 7.23–7.38 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 15.0 (C₂); 15.2 (C₅-Me); 49.6 (C₁); 52.5 (COOMe); 58.9 (OMe); 66.0 (C₄); 85.3 (C₃); 127.0, 128.2 (2C) y 129.0 (2C) (CH_{Ph}); 130.6 (C₆); 134.1 (C₅); 136.9 (C_{Ph}); 167.8 (C₂); 171.3 (COO).

HMBC: ver tabla en página 154.

EM alta resolución, Q-TOF: 326.1364 (M⁺+Na); calculado para C₁₇H₂₁NO₄Na: 326.1368.

Difracción de rayos X: ver figura 3.1 en la página 53 y datos cristalográficos en el apartado 6.2 (p. 173).

4β-(E-α-metilestiril)-3β-metoxi-1-(1-metoxicarboniletíl)-2-azetidínona ((-)-**13b**)

C₁₇**H**₂₁**NO**₄ **M**_m: 303.35 g/mol

R_f: 0.14 (hex./AcOEt 7:3).

[α]_D = - 58 (c=1, CHCl₃).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1766, 1742, 1493, 750, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 1.68 (d, 3H, $J_{2,1'} = 7.4$ Hz, H₂); 1.95 (s, 3H, C₅-Me); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.72 (s, 3H, COOMe); 4.06 (c, 1H, $J_{1,2'} = 7.4$ Hz, H₁); 4.39 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, H₄); 4.66 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H₃); 6.54 (s, 1H, H₆); 7.22–7.37 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 15.2 (C₂); 15.4 (C₅-Me); 51.6 (C₁); 52.5 (COOMe); 58.8 (OMe); 65.8 (C₄); 85.4 (C₃); 126.9, 128.2 (2C) y 129.0 (2C) (CH_{Ph}); 130.5 (C₆); 132.9 (C₅); 136.8 (C_{Ph}⁺); 167.3 (C₂); 170.9 (COO).

HMBC: ver tabla en página 154.

EM alta resolución, Q-TOF: 326.1361 (M⁺+Na); calculado para C₁₇H₂₁NO₄Na: 326.1368.

4α-(E-estiril)-3α-metoxi-1-(1-metoxicarboniletil)-2-azetidionona ((+)-14a)

C₁₆H₁₉NO₄ **M_m:** 289.33 g/mol

R_f: 0.41 (hex./AcOEt 1:1).

[α]_D = + 85 (c=1, CHCl₃).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 1765, 1742, 1450, 756, 698.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 1.41 (d, 3H, $J_{2,1'} = 7.5$ Hz, H₂); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.74 (s, 3H, COOMe); 4.58 (c, 1H, $J_{1,2'} = 7.5$ Hz, H₁); 4.67 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H₄); 4.67 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H₃); 6.30 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H₅); 6.72 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H₆); 7.26–7.42 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 16.7 (C₂); 49.4 (C₁); 52.4 (COOMe); 58.7 (OMe); 61.2 (C₄); 85.3 (C₃); 124.7 (C₅); 126.7 (2C), 128.3 y 128.7 (2C) (CH_{Ph}); 135.7 (C₆); 136.0 (C_{Ph}⁺); 166.7 (C₂); 171.3 (COO).

HMBC: ver tabla en página 155.

EM alta resolución, Q-TOF: 312.1214 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1212.

4β-(E-estiril)-3β-metoxi-1-(1-metoxicarboniletil)-2-azetidionona ((-)-14b)

C₁₆H₁₉NO₄ **M_m:** 289.33 g/mol

R_f: 0.30 (hex./AcOEt 1:1). **Pf:** = 112°C (CH₂Cl₂-hexano)

[α]_D = - 63 (c=1, CHCl₃).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 1762, 1742, 1494, 755, 697.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 1.55 (d, 3H, $J_{2,1'} = 7.4$ Hz, H₂); 3.46 (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 3H, COOMe); 4.23 (c, 1H, $J_{1,2'} = 7.4$ Hz, H₁); 4.40 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H₄); 4.62 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H₃); 6.31 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H₅); 6.67 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H₆); 7.25–7.43 (m, 5H, H_{Ph}).

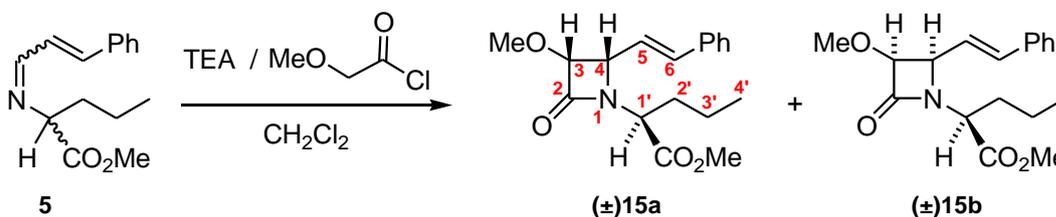
RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 14.9 (C₂); 50.0 (C₁); 52.5 (COOMe); 58.7 (OMe); 60.6 (C₄); 85.1 (C₃); 123.4 (C₅); 126.7 (2C), 128.3 y 128.7 (2C) (CH_{Ph}); 135.9 (C_{Ph}⁺); 136.2 (C₆); 166.4 (C₂); 170.9 (COO).

HMBC: ver tabla en página 155.

EM alta resolución, Q-TOF: 312.1202 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1212.

Difracción de rayos X: ver figura 3.1 en la página 53 y datos cristalográficos en el apartado 6.2 (p. 177).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (±)15a y (±)15b



Seguendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre la imina **5** (2.45 g, 10.0 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético (1.13 mL) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujo en 3 h a una mezcla de los diastereoisómeros (±)15a y (±)15b (2.86 g, 90%) en proporción 1:1.

4α-(E-estiril)-3α-metoxi-1-(1-metoxicarbonilbutil)-2-azetidionona ((±)15a)

4β-(E-estiril)-3β-metoxi-1-(1-metoxicarbonilbutil)-2-azetidionona ((±)15b)

C₁₈H₂₃NO₄ **M_m**: 317.38 g/mol

R_f: 0.23 y 0.26 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1765, 1742, 1651, 1495, 971, 756, 697.

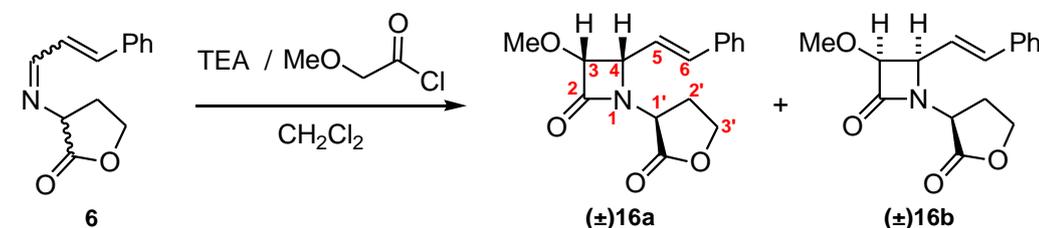
RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz), entre paréntesis el isómero menos polar: 0.86 (0.94) (t, 3H, $J_{4,3} = 7.4$ Hz, H₄); 1.32–1.50 (m, 2H, H₃); 1.68–1.80 (1.87–2.00) (m, 2H, H₂); 3.45 (s, 3H, OMe); 3.72 (3.66) (s, 3H, COOMe); 4.42 (4.06) (dd, 1H, $J_{1,2a} = 5.5$ Hz, $J_{1,2b} = 9.6$ (9.8) Hz, H₁); 4.65 (4.34) (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.7$ (4.6) Hz, $J_{4,5} = 9.4$ (9.3) Hz, H₄); 4.65 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.7$ (4.6) Hz, H₃); 6.31 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ (9.3) Hz, $J_{5,6} = 15.9$ (16.0) Hz, H₅); 6.73 (6.65) (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ (16.0) Hz, H₆); 7.25–7.41 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz), entre paréntesis el isómero menos polar: 13.3 (C₄); 19.3 (19.6) (C₃); 32.1 (30.8) (C₂); 52.2 (52.3) (COOMe); 53.9 (54.7) (C₁); 58.6 (58.7) (OMe); 61.5 (60.8) (C₄); 85.3 (85.0) (C₃); 124.2 (123.4) (C₅); 126.6 (2C), 128.2 y 128.6 (2C) (CH_{Ph}); 135.9 (136.2) (C₆); 136.0 (C_{Ph}); 167.4 (166.7) (C₂); 170.9 (170.5) (COO).

HMBC: ver tabla en página 156.

EM alta resolución, Q-TOF: 340.1529 (M⁺+Na); calculado para C₁₈H₂₃NO₄Na: 340.1519.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (±)16a y (±)16b



Seguendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre la imina **6** (2.58 g, 12.0 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético (1.35 mL) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujo en 8 h a una mezcla de los diastereoisómeros (±)**16a** y (±)**16b** (2.62 g, 78%) en proporción 1:1. La purificación por CC sobre gel de sílice permitió aislar 1.25 g de (±)**16a** y 1.22 g de (±)**16b**.

4 α -(E-estiril)-3 α -metoxi-1-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-2-azetidina ((±)16a)

C₁₆H₁₇NO₄ **M_m**: 287.31 g/mol

R_f: 0.19 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1757, 1371, 1178, 1021, 750, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 2.27–2.40 (m, 1H, H_{2a}); 2.50–2.58 (m, 1H, H_{2b}); 3.47 (s, 3H, OMe); 4.19 (ddd, 1H, $J_{3a,2b} = 6.1$ Hz, $J_{3a,3b} = 9.3$ Hz, $J_{3a,2a} = 10.6$ Hz, H_{3a}); 4.34 (ddd, 1H, $J_{3b,2b} = 1.8$ Hz, $J_{3b,2a} = 8.9$ Hz, $J_{3b,3a} = 9.3$ Hz, H_{3b}); 4.61 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H₄); 4.72 (dd, 1H, $J_{1,2b} = 8.8$ Hz, $J_{1,2a} = 11.4$ Hz, H₁); 4.73 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H₃); 6.30 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H₅); 6.74 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H₆); 7.26–7.43 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 28.5 (C₂); 49.4 (C₁); 58.8 (OMe); 60.5 (C₄); 65.7 (C₃); 85.8 (C₃); 123.3 (C₅); 126.8 (2C), 128.7 y 128.8 (2C) (CH_{Ph}); 135.7 (C_{Ph}); 136.9 (C₆); 167.3 (C₂); 171.9 (–COO–).

HMBC: ver tabla en página 157.

EM alta resolución, Q-TOF: 310.1059 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₇NO₄Na: 310.1055.

4 β -(E-estiril)-3 β -metoxi-1-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-2-azetidina ((±)16b)

C₁₆H₁₇NO₄ **M_m**: 287.31 g/mol

R_f: 0.07 (hex./AcOEt 1:1). **Pf**: = 147 °C (CH₂Cl₂–hexano)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1760, 1369, 1173, 1018, 750, 695.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 2.43–2.61 (dddd, 1H, $J_{2a,3b} = 2.8$ Hz, $J_{2a,3a} = 6.5$ Hz, $J_{2a,1'} = 9.0$ Hz, $J_{2a,2b} = 12.9$ Hz, H_{2a}); 2.78–3.00 (dddd, 1H, $J_{2a,3b} = 8.8$ Hz, $J_{2b,3a} = 9.5$ Hz, $J_{2b,1'} = 10.5$ Hz, $J_{2b,2a} = 12.9$ Hz, H_{2b}); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.14 (dd, 1H, $J_{1,2a} = 9.0$ Hz, $J_{1,2b} = 10.5$ Hz, H₁); 4.22 (ddd, 1H, $J_{3a,2a} = 6.5$ Hz, $J_{3a,3b} = 9.2$ Hz, $J_{3a,2b} = 9.5$ Hz, H_{3a}); 4.47 (ddd,

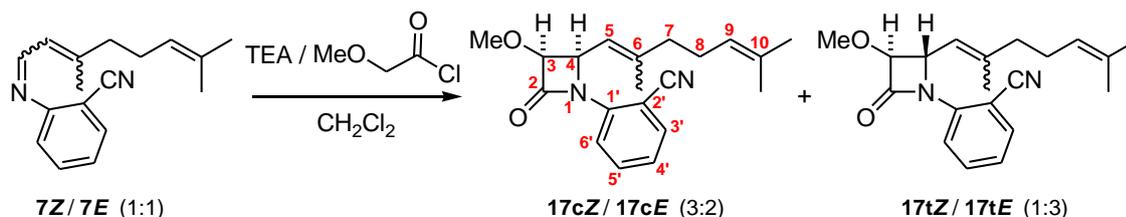
1H, $J_{3b,2a} = 2.8$ Hz, $J_{3b,2b} = 8.8$ Hz, $J_{3b,3'a} = 9.2$ Hz, H_{3b}); 4.59 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ Hz, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H_4); 4.67 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 6.27 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6} = 15.9$ Hz, H_5); 6.77 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ Hz, H_6); 7.26–7.44 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 26.4 (C_2); 50.2 (C_1); 58.8 (OMe); 61.3 (C_4); 66.0 (C_3); 85.4 (C_3); 122.2 (C_5); 126.8 (2C), 128.6 y 128.7 (2C) (CH_{Ph}); 135.7 (C_{Ph}^+); 137.5 (C_6); 166.4 (C_2); 172.9 ($-COO^-$).

HMBC: ver tabla en página 157.

EM alta resolución, Q-TOF: 310.1044 (M^+Na); calculado para $C_{16}H_{17}NO_4Na$: 310.1055.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 17



Seguendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre una mezcla 1:1 de las iminas **7Z** / **7E** (7.27 g, 28.8 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético (3.3 mL) en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente condujo en 24 h a una mezcla de los diastereoisómeros **17c** y **17t** (5.60 g, 60%) en proporción 1:3, constituidos a su vez como mezclas de diastereoisómeros en $C_5=C_6$ en las proporciones 3:2 y 1:3, respectivamente. La purificación por CC empleando hexano/AcOEt 95:5 como eluyente permitió aislar 60 mg de la monolactama **17cE** y separar los diastereoisómeros **17c** (260 mg) y **17t** (1.16 g).

(5Z/5E)-1-(o-cianofenil)-4 α -(2,6-dimetil-1,5-heptadienil)-3 α -metoxi-2-azetidiona (**17cZ** / **17cE**)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ M_m : 324.42 g/mol

R_f : 0.30 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2225, 1767, 1667, 1597, 1492, 1014, 762.

Isómero 17cZ (datos obtenidos desde mezclas enriquecidas)

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.68 y 1.73 (2s, 6H, $C_{10}-Me_2$); 1.85 (s, 3H, C_6-Me); 2.05–2.12 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.51 (s, 3H, OMe); 4.74 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H_3); 4.90–5.00 (m, 1H, H_9); 5.17 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, H_5); 5.53 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H_4); 7.20 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 7.6$ Hz, H_4); 7.53–7.58 (m, 2H, $H_{3'}$ y $H_{5'}$); 7.90 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.2$ Hz, H_6).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 17.6 y 25.9 ($C_{10}-Me_2$); 23.9 (C_6-Me); 26.9 (C_8); 29.8 (C_7); 58.3 (OMe); 60.1 (C_4); 85.5 (C_3); 104.6 (C_2); 117.0 (CN); 118.0 (C_5); 123.3 (C_9); 123.6 (C_6); 126.1 (C_4); 132.0 (C_{10}); 133.9 (C_3); 134.0 (C_5); 138.6 (C_1); 146.2 (C_6); 165.4 (C_2).

Isómero 17cE:

RMN 1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.53 y 1.55 (2s, 6H, $C_{10}-Me_2$); 1.85 (s, 3H, C_6-Me); 2.00–2.10 (m, 4H, H_7 / H_8); 3.46 (s, 3H, OMe); 4.77 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 4.90–5.00 (m, 1H, H_9); 5.17 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.5$ Hz, H_5); 5.55 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, $J_{4,5} = 9.5$ Hz, H_4); 7.20 (t, 1H, $J_{4,3} = J_{4,5} = 7.6$ Hz, H_4); 7.53–7.58 (m, 2H, $H_{3'}$ y $H_{5'}$); 7.99 (d, 1H, $J_{6,5} = 8.2$ Hz, H_6).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 17.0 (C_6-Me); 17.6 y 25.6 ($C_{10}-Me_2$); 25.9 (C_8); 39.8 (C_7); 58.6 (OMe); 59.4 (C_4); 85.0 (C_3); 102.6 (C_2); 117.0 (CN); 117.2 (C_5); 123.3 (C_9); 123.6 (C_6); 125.3 (C_4); 131.8 (C_{10}); 133.7 (C_3); 133.9 (C_5); 138.6 (C_1); 145.6 (C_6); 165.9 (C_2).

HMBC: ver tabla en página 158.

1-(o-cianofenil)-4 α -(2,6-dimetil-1,5-heptadienil)-3 β -metoxi-2-azetidiona (**17tZ/17tE**)

$C_{20}H_{24}N_2O_2$ M_m : 324.42 g/mol

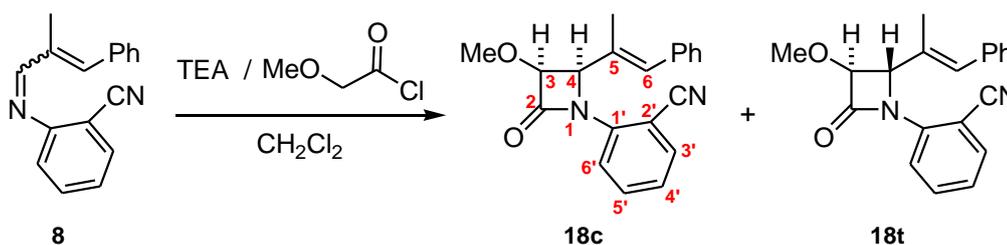
R_f : 0.30 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2226, 1768, 1666, 1597, 1492, 1202, 987, 945, 762.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **17tZ**: 1.49 (1.58) y 1.53 (1.64) (2s, 6H, C₁₀-Me₂); 1.83 (1.70) (s, 3H, C₆-Me); 1.95–2.10 (m, 4H, H₇ / H₈); 3.54 (3.55) (s, 3H, OMe); 4.36 (4.37) (d, 1H, J_{3,4} = 1.8 Hz, H₃); 4.92–4.98 (m, 1H, H₉); 5.03 (5.06) (d, 1H, J_{5,4} = 9.4 Hz, H₅); 5.17 (5.15) (dd, 1H, J_{4,3} = 1.8 Hz, J_{4,5} = 9.4 Hz, H₄); 7.20 (7.20) (t, 1H, J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7.6 Hz, H_{4'}); 7.43–7.59 (m, 2H, H_{3'} y H_{5'}); 7.71 (7.71) (d, 1H, J_{6',5'} = 8.2 Hz, H_{6'}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **17tZ**: 17.3 (23.8) (C₆-Me); 17.9 y 25.8 (25.9) (C₁₀-Me₂); 26.1 (26.8) (C₈); 39.8 (32.8) (C₇); 58.1 (58.1) (OMe); 60.9 (60.2) (C₄); 89.9 (89.7) (C₃); 103.8 (104.6) (C₂); 117.0 (117.0) (CN); 119.9 (119.9) (C₅); 120.5 (120.5) (C₉); 123.5 (123.6) (C₆); 125.7 (126.0) (C₄); 132.1 (132.4) (C₁₀); 133.9 (133.9) (C₃); 134.2 (134.2) (C₅); 138.1 (138.1) (C₁); 144.5 (145.0) (C₆); 165.1 (165.4) (C₂).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 18



Seguendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre la imina **8** (3.35 g, 13.6 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético (1.5 mL) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujo en 24 h a una mezcla de los diastereoisómeros **18c** y **18t** (3.41 g, 79%) en proporción 2:3. La purificación por CC empleando hexano/AcOEt 8:2 como eluyente permitió aislar solo la monolactama **18t** (620 mg).

1-(o-cianofenil)-4α-(E-α-metilestiril)-3α-metoxi-2-azetidiona (**18c**)

C₂₀H₁₈N₂O₂ M_m: 318.37 g/mol

R_f: 0.22 (hex./AcOEt 8:2).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 2225, 1765, 1640, 1497, 1145.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.93 (s, 3H, C₅-Me); 3.58 (s, 3H, OMe); 4.91 (d, 1H, J_{3,4} = 5.3 Hz, H₃); 5.52 (d, 1H, J_{4,3} = 5.3 Hz, H₄); 6.66 (s, 1H, H₆); 7.19–7.40 (m, 7H, 5H_{Ph} / H_{4'} / H_{6'}); 7.60 (t, 1H, J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7.9 Hz, H_{5'}); 8.20 (d, 1H, J_{3',4'} = 8.4 Hz, H_{3'}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 14.9 (C₅-Me); 59.4 (OMe); 66.7 (C₄); 85.5 (C₃); 101.4 (C₂); 117.3 (CN); 122.4 (C₆); 125.0 (C₆); 127.0 (3C, CH_{Ph}); 128.1 (2C, CH_{Ph}); 129.0 (C₄); 131.0 (C₃); 131.8 (C₁); 134.0 (C₅); 136.6 (C_{Ph}⁺); 139.1 (C₅); 166.1 (C₂).

1-(o-cianofenil)-4α-(E-α-metilestiril)-3β-metoxi-2-azetidiona (**18t**)

C₂₀H₁₈N₂O₂ M_m: 318.37 g/mol

R_f: 0.21 (hex./AcOEt 8:2).

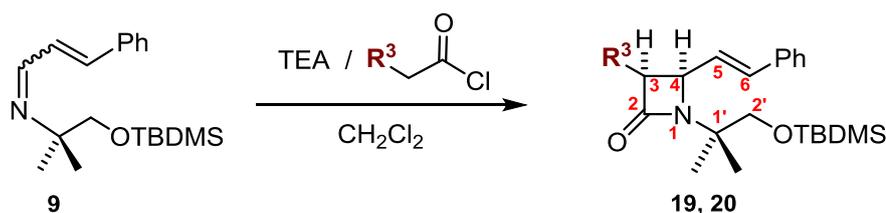
IR, ν̄ (cm⁻¹): 2224, 1761, 1607, 1144, 761.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 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); 7.19–7.40 (m, 7H, 5H_{Ph} / H_{4'} / H_{6'}); 7.59 (t, 1H, J_{5',4'} = J_{5',6'} = 7.8 Hz, H_{5'}); 7.98 (d, 1H, J_{3',4'} = 8.7 Hz, H_{3'}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 13.8 (C₅-Me); 58.2 (OMe); 67.6 (C₄); 88.8 (C₃); 101.4 (C₂); 119.2 (CN); 122.3 (C₆); 125.3 (C₆); 127.1 (CH_{Ph}); 128.8 (2C, CH_{Ph}); 129.1 (2C, CH_{Ph}); 129.7 (C₄); 131.7 (C₃); 134.2 (C₁); 136.6 (C_{Ph}⁺); 137.5 (C₅); 143.9 (C₅); 167.7 (C₂).

EM alta resolución, Q-TOF: 341.1261 (M⁺+Na); calculado para C₂₀H₁₈N₂O₂Na: 341.1260.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 19 Y 20



Imina (g, mmol)	R ³	Tiempo	Monolactama (g, %) ^a
9 (3.18, 10.0)	OMe	2h	19 (3.00, 77)
9 (4.76, 15.0)	Et	20h	20 (2.86, 49)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Seguendo el protocolo descrito en la página 101, las reacciones de Staudinger de la imina **9** con los cloruros de los ácidos metoxiacético y butírico en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujeron a las monolactamas **19** y **20**, en los tiempos y con los rendimientos detallados en el esquema,

1-(1-terc-butildimetilsililoxi-2-metil-2-propanil)-4α-(E-estiril)-3α-metoxi-2-azetidionona (19)

C₂₂H₃₅NO₃Si M_m: 389.60 g/mol

R_f: 0.40 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1751, 1650, 1114, 760, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (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_{2a,2b} = 4.4 Hz, H_{2a}); 3.67 (d, 1H, J_{2b,2a} = 4.4 Hz, H_{2b}); 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}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 18.2 (C_{tBu}); 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 (C₅); 126.8 (2C), 128.1 y 128.6 (2C) (CH_{Ph}); 134.7 (C₆); 136.4 (C_{Ph}⁺); 166.3 (C₂).

EM alta resolución, Q-TOF: 390.2463 (M⁺+H); calculado para C₂₂H₃₆NO₃Si: 390.2459.

1-(1-terc-butildimetilsililoxi-2-metil-2-propanil)-4α-(E-estiril)-3α-etil-2-azetidionona (20)

C₂₃H₃₇NO₂Si M_m: 387.63 g/mol

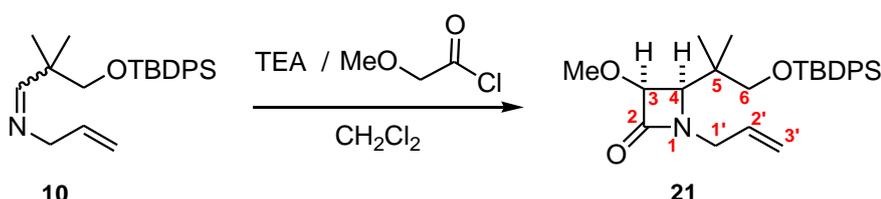
R_f: 0.42 (hex./AcOEt 9:1)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1745, 1640, 1132, 749, 697.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 0.04 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.91 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 0.96 (t, 3H, J = 6.7 Hz, C₃-CH₂CH₃); 1.26 y 1.31 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.52–1.74 (m, 2H, C₃-CH₂CH₃); 3.01–3.07 (m, 1H, H₃); 3.55 (d, 1H, J_{2a,2b} = 9.8 Hz, H_{2a}); 3.70 (d, 1H, J_{2b,2a} = 9.8 Hz, H_{2b}); 4.40 (dd, 1H, J_{4,3} = 5.8 Hz, J_{4,5} = 8.6 Hz, H₄); 6.20 (dd, 1H, J_{5,4} = 8.6 Hz, J_{5,6} = 16.0 Hz, H₅); 6.60 (d, 1H, J_{6,5} = 16.0 Hz, H₆); 7.26–7.44 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 12.4 (C₃-CH₂CH₃); 18.4 (C_{tBu}); 19.1 (C₃-CH₂CH₃); 23.4 (2C, C₁-Me₂); 23.7 (2C, ^tBuSiMe₂); 26.1 (3C, ^tBuSiMe₂); 54.7 (C₃); 57.7 (C₄); 58.2 (C₁); 68.7 (C₂); 126.7 (C₅); 126.7 (2C), 128.2 y 128.9 (2C) (CH_{Ph}); 133.7 (C₆); 136.7 (C_{Ph}⁺); 170.6 (C₂).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 21



Siguiendo el protocolo descrito en la página 101, la reacción de Staudinger entre la imina **10** (4.18 g, 11.0 mmol) y el cloruro del ácido metoxiacético (1.20 mL) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujo en 2 h, a la monolactama **21** (3.61 g, 73%).

1-*alil-4α*-(1-(*terc*-butildifenilsililoxi)-2-metil-2-propanil)-3α-metoxi-2-azetidionona (21)

C₂₇**H**₃₇**NO**₃**Si** **M**_m: 451.67 g/mol

R_f: 0.60 (hex./AcOEt 7:3)

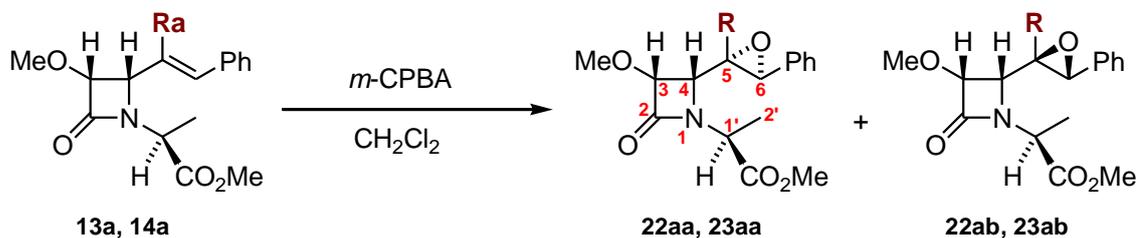
IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3080, 1748, 1106.

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz): 1.05 y 1.08 (2s, 6H, C₅-Me₂); 1.11 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 3.43 (d, 1H, *J*_{6a,6b} = 9.7 Hz, H_{6a}); 3.47 (s, 3H, OMe); 3.63 (d, 1H, *J*_{6b,6a} = 9.7 Hz, H_{6b}); 3.91 (d, 1H, *J*_{4,3} = 5.3 Hz, H₄); 4.03 (dd, 1H, H_{1'a}); 4.11 (dd, 1H, H_{1'b}); 4.44 (d, 1H, *J*_{3,4} = 5.3 Hz, H₃); 5.04 (d, 1H, *J*_{3a,2'} = 17.0 Hz, H_{3'a}); 5.13 (d, 1H, *J*_{3'b,2'} = 10.0 Hz, H_{3'b}); 5.59–5.75 (m, 1H, *J*_{2,3'b} = 10.0 Hz, *J*_{2,3'a} = 17.0 Hz, H₂); 7.39–7.42 (m, 6H, H_{Ph}); 7.65–7.70 (m, 4H, H_{Ph}).

RMN ¹³**C**, δ (ppm) (50 MHz): 19.6 (C_{IBU}); 20.8 y 22.6 (C₅-Me₂); 27.2 (3C, ^tBuSiPh₂); 39.0 (C₅); 44.5 (C_{1'}); 59.6 (OMe); 63.3 (C₄); 70.7 (C₆); 84.9 (C₃); 118.7 (C₃); 127.9 (4C); 130.0 (4C) y 132.0 (2C) (CH_{Ph}); 133.7 (2C) (C^{*}_{Ph}); 136.0 (C₂); 169.3 (C₂).

5.5.3.- SÍNTESIS DE EPOXIMONOLACTAMAS

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 22a y 23a



P. partida (mg, mmol)	R	P. reacción (mg, %) ^a
13a (552, 1.82)	Me	22aa+22ab (2:1) ^b (560, 97)
14a (1623, 5.61)	H	23aa+23ab (2:1) ^b (1710, 100)

^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 descrito en la página 102, las monolactamas **13a** y **14a**, por tratamiento con ácido *m*-CPBA durante 24 h, condujeron a las mezclas diastereoisoméricas de los epóxidos **22a** y **23a** con los rendimientos y proporciones indicados en el esquema de reacción.

4α-(2-fenil-1-metil-1α,2α-oxiranil)-3α-metoxi-1-(1-metoxycarboniletíl)-2-azetidionona (22aa)

4α-(2-fenil-1-metil-1β,2β-oxiranil)-3α-metoxi-1-(1-metoxycarboniletíl)-2-azetidionona (22ab)

C₁₇**H**₂₁**NO**₅ **M**_m: 319.35 g/mol

R_f: 0.45 (hex./AcOEt 1:1).

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **22ab**: 1.16 (1.14) (s, 3H, C₅-Me); 1.59 (1.50) (d, 3H, *J*_{2,1'} = 7.5 (7.4) Hz, H₂); 3.59 (3.62) (s, 3H, OMe); 3.73 (4.06) (d, 1H, *J*_{4,3} = 5.5 (5.1) Hz, H₄); 3.75 (3.76) (s, 3H, COOMe); 3.92 (4.13) (s, 1H, H₆); 4.61 (4.45) (c, 1H, *J*_{1,2'} = 7.5 (7.4) Hz, H_{1'}); 4.69 (d, 1H, *J*_{3,4} = 5.5 (5.1) Hz, H₃); 7.26–7.37 (m, 5H, H_{Ph}).

4 α -(2-fenil-1 α ,2 α -oxiranil)-3 α -metoxi-1-(1-metoxicarboniletil)-2-azetidiona (23aa)

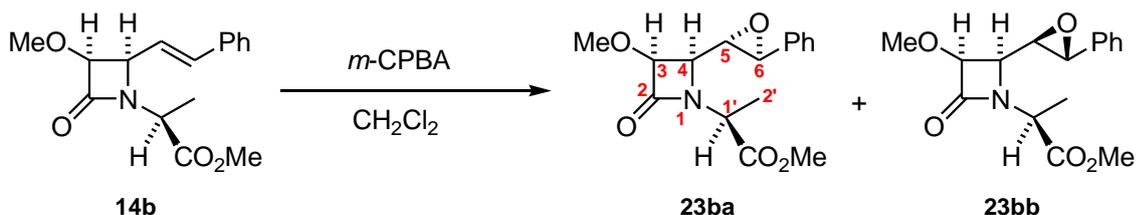
4 α -(2-fenil-1 β ,2 β -oxiranil)-3 α -metoxi-1-(1-metoxicarboniletil)-2-azetidiona (23ab)

C₁₆**H**₁₉**NO**₅ **M**_m: 305.33 g/mol.

R_f: 0.37 (hex./AcOEt 1:1).

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **23ab**: 1.63 (1.38) (d, 3H, $J_{2,1'} = 7.5$ (7.4) Hz, H₂); 3.24 (3.23) (dd, 1H, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,4} = 8.3$ Hz, H₅); 3.46 (3.63) (s, 3H, OMe); 3.75 (3.71) (s, 3H, COOMe); 3.76–3.82 (m, 2H, H₄, H₆); 4.60 (4.50–4.71) (c (m), 1H, $J_{1',2'} = 7.5$ Hz, H_{1'}); 4.68 (4.50–4.71) (d (m), 1H, $J_{3,4} = 5.0$ Hz, H₃); 7.26–7.37 (m, 5H, H_{Ph}).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 23b



Seguendo el protocolo descrito en la página 102, la monolactama **14b** (1.87 g, 6.47 mmol) por tratamiento con ácido *m*-CPBA condujo en 24 h a la mezcla de los epóxidos **23ba** + **23bb** (1.71 g, 87%), en proporción 1:2.

4 β -(2-fenil-1 α ,2 α -oxiranil)-3 β -metoxi-1-(1-metoxicarboniletil)-2-azetidiona (23ba)

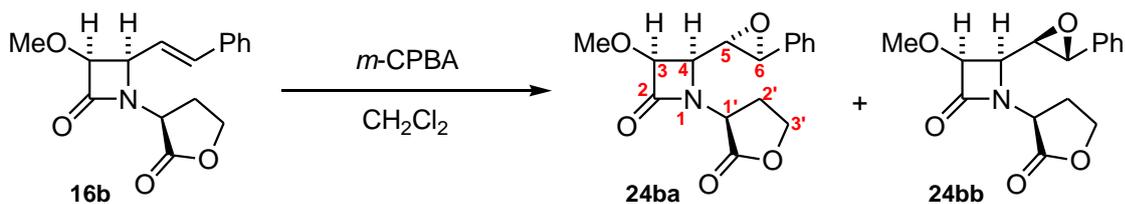
4 β -(2''-fenil-1'' β ,2'' β -oxiranil)-3 β -metoxi-1-(1'-metoxicarboniletil)-2-azetidiona (23bb)

C₁₆**H**₁₉**NO**₅ **M**_m: 305.33 g/mol

R_f: 0.21 (hex./AcOEt 1:1).

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **23ba**: 1.61 (1.53) (d, 3H, $J_{2,1'} = 7.4$ Hz, H₂); 3.40 (3.23)(dd, 1H, $J_{5,6} = 2.0$ Hz, $J_{5,4} = 8.4$ (7.4) Hz, H₅); 3.46 (3.33) (s, 3H, OMe); 3.52 (3.66) (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.6$ (4.4) Hz, $J_{4,5} = 8.4$ (7.4) Hz, H₄); 3.72 (3.75) (d, 1H, $J_{6,5} = 2.0$ Hz, H₆); 3.80 (3.61) (s, 3H, COOMe); 4.47 (4.44) (c, 1H, $J_{1',2'} = 7.4$ Hz, H_{1'}); 4.62 (4.66) (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ (4.4) Hz, H₃); 7.26–7.39 (m, 5H, H_{Ph}).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 24b



Seguendo el protocolo descrito en la página 102, la monolactama **16b** (152 mg, 0.53 mmol) por tratamiento con ácido *m*-CPBA durante 24 h condujo a la mezcla de los epóxidos **24ba** + **24bb** (130 mg, 81%) en proporción 1:3.

4 β -(2-fenil-1 α ,2 α -oxiranil)-3 β -metoxi-1-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-2-azetidiona (24ba)

4 β -(2-fenil-1 β ,2 β -oxiranil)-3 β -metoxi-1-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-2-azetidiona (24bb)

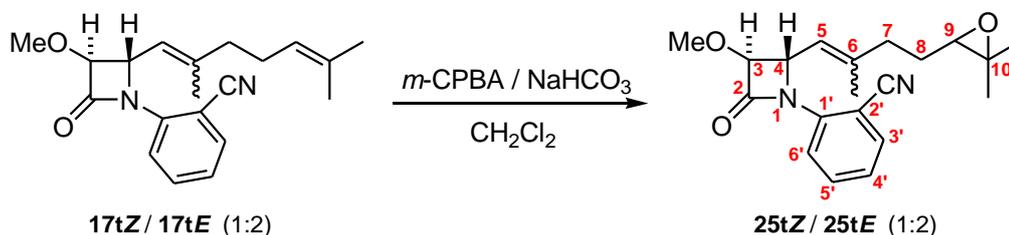
C₁₆**H**₁₇**NO**₅ **M**_m: 303.31 g/mol

R_f: 0.36 (hex./AcOEt 1:1).

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **24ba**: 2.50-2.65 (m, 1H, H_{2a}); 2.65–2.90 (m, 1H, H_{2b}); 3.36 (3.22) (dd, 1H, $J_{5,6} = 2.0$ (1.9) Hz, $J_{5,4} = 8.1$ (6.4) Hz, H₅); 3.46 (3.55) (s, 3H, OMe); 3.64 (4.09) (dd, 1H, $J_{4,3} =$

4.6 Hz, $J_{4,5} = 8.1$ (6.4) Hz, H_4); 3.74(3.97) (d, 1H, $J_{6,5} = 2.0$ (1.9) Hz, H_6); 4.22–4.37 (m, 2H, H_3); 4.54 (dd, 1H, $J_{1,2a} = 9.4$ Hz, $J_{1,2b} = 10.2$ Hz, H_1); 4.67 (4.69) (d, 1H, $J_{3,4} = 4.6$ Hz, H_3); 7.24–7.36 (m, 5H, H_{Ph}).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 25t



La epoxidación de una mezcla 1:2 de las monolactamas **17tZ/17tE** (470 mg, 1.45 mmol) por tratamiento con ácido *m*-CPBA (537 mg, 2.18 mmol) y NaHCO_3 (183 mg, 2.18 mmol) a una temperatura de -25°C condujo en 2h a una mezcla 1:2 de las monolactamas **25tZ/25tE** (200 mg, 41%).

(5Z/5E)-1-(*o*-cianofenil)-4 α -(4-(3,3-dimetil-2-oxiranil)-2-metil-1-butenil)-3 β -metoxi-2-azetidiona (**25tZ / 25tE**)

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ M_m : 340.42 g/mol

R_f : 0.21 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2234, 1774, 1655, 1602, 1498, 1250, 1139, 869, 720.

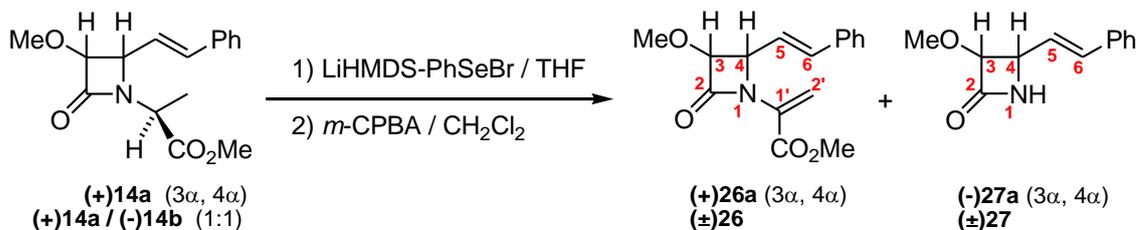
RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **25tZ**: 1.18 (1.28) y 1.21 (1.31) (2s, 6H, $\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 1.40–1.75 (m, 2H, H_8); 1.89 (1.75) (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.05–2.15 (2.15–2.25) (m, 2H, H_7); 2.59 (2.75) (dd, 1H, $J_{9,8a} = 4.9$ Hz, $J_{9,8b} = 7.3$ Hz, H_9); 3.56 (3.58) (s, 3H, OMe); 4.40 (d, 1H, $J_{3,4} = 1.8$ Hz, H_3); 5.13 (5.14) (d, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, H_5); 5.22 (dd, 1H, $J_{4,3} = 1.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H_4); 7.22 (t, 1H, $J_{4,3'} = J_{4,5'} = 7.5$ Hz, H_4); 7.40–7.49 (m, 2H, H_3' y H_5'); 7.65 (7.67) (d, 1H, $J_{6,5} = 8.2$ Hz, H_6).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **25tZ**: 17.1 (23.7) ($\text{C}_6\text{-Me}$); 18.6 y 24.7 ($\text{C}_{10}\text{-Me}_2$); 26.8 (C_8); 36.4 (29.3) (C_7); 58.0 (57.9) (OMe); 58.2 (58.3) (C_{10}); 60.6 (59.9) (C_4); 63.5 (63.7) (C_9); 89.6 (89.4) (C_3); 103.3 (104.1) (C_2); 116.8 (CN); 120.0 (119.9) (C_5); 123.3 (123.4) (C_6); 125.5 (125.6) (C_4); 133.7 (C_3); 134.0 (C_5); 137.8 (C_1); 143.6 (143.9) (C_6); 164.9 (165.1) (C_2).

HMBC: ver tabla en página 159.

5.5.4.- PREPARACIÓN DE β -LACTAMAS INSATURADAS EN C_1 ,

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (\pm)26, (+)26a, (\pm)27 y (-)27a



Siguiendo el protocolo descrito en la página 102, la monolactama **(+)14a** (140 mg, 0.48 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 8:2 como eluyente se aislaron las monolactamas ópticamente puras **(+)26a** (40 mg, 29%) y **(-)27a** (42.4 mg, 43.5%).

De igual forma, una mezcla 1:1 de las molactamas **(+)**14a/**(-)**14b (1.60 g, 5.54 mmol) condujo a las monolactamas racémicas **(±)**26 (80 mg, 5%) y **(±)**27 (84 mg, 7.5%).

4α-(E-estiril)-3α-metoxi-1-(1-metoxycarbonilvinil)-2-azetidiona ((+)26a**)**

C₁₆**H**₁₇**NO**₄ **M**_m: 287.31 g/mol

R_f: 0.63 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (**cm**⁻¹): 3040, 1760, 1731, 1614, 1495, 1218, 969, 753, 694.

[α]_D = + 52 (c=1, CHCl₃).

RMN ¹**H**, δ (**ppm**) (**400 MHz**): 3.48 (s, 3H, OMe); 3.75 (s, 3H, COOMe); 4.72 (d, 1H, *J*_{4,3} = 4.9 Hz, H₃); 5.09 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.9 Hz, *J*_{4,5} = 9.0 Hz, H₄); 5.95 y 6.16 (2s, 2H, CH₂=); 6.25 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 9.0 Hz, *J*_{5,6} = 15.9 Hz, H₅); 6.72 (d, 1H, *J*_{6,5} = 15.9 Hz, H₆); 7.26–7.42 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³**C**, δ (**ppm**) (**100 MHz**): 52.3 (COOMe); 58.7 (OMe); 62.7 (C₄); 85.5 (C₃); 115.5 (C₂); 122.7 (C₅); 126.7 (2C), 128.3 y 128.6 (2C) (CH_{Ph}); 131.3 (C₁); 136.0 (C_{Ph}); 136.8 (C₆); 162.6 (COO); 165.8 (C₂).

HMBC: ver tabla en página 160.

EM alta resolución, Q-TOF: 310.1051 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₇NO₄Na: 310.1055.

4α-(E-estiril)-3α-metoxi-2-azetidiona ((-)27a**)**

C₁₂**H**₁₃**NO**₂ **M**_m: 203.24 g/mol

R_f: 0.10 (hex./AcOEt 8:2).

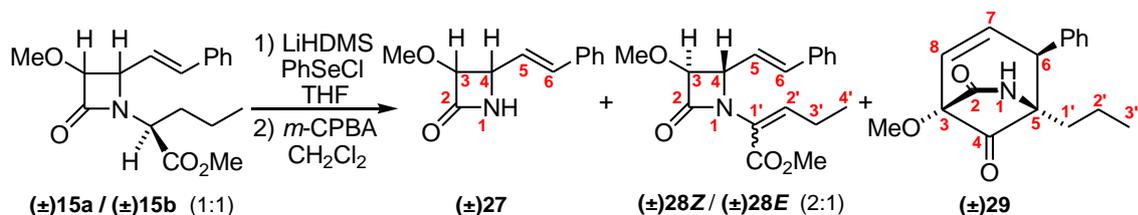
IR, $\bar{\nu}$ (**cm**⁻¹): 1760, 1495, 1211, 968, 752, 695.

[α]_D = - 9.9 (c=1, CHCl₃).

RMN ¹**H**, δ (**ppm**) (**200 MHz**): 3.44 (s, 3H, OMe); 4.38 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.6 Hz, *J*_{4,5} = 8.2 Hz, H₄); 4.63 (dd, 1H, *J*_{3,1} = 2.2 Hz, *J*_{3,4} = 4.6 Hz, H₃); 6.26 (dd, 1H, *J*_{5,4} = 8.2 Hz, *J*_{5,6} = 15.9 Hz, H₅); 6.65 (d, 1H, *J*_{6,5} = 15.9 Hz, H₆); 6.75 (s, 1H, NH); 7.25–7.43 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³**C**, δ (**ppm**) (**50 MHz**): 56.8 (C₄); 58.3 (OMe); 86.4 (C₃); 124.8 (C₆); 126.5 (2C), 128.0 y 128.5 (2C) (CH_{Ph}); 134.6 (C₅); 136.1 (C_{Ph}); 168.0 (C₂).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (±)27, (±)28Z, (±)28E, Y DE (±)29



Seguendo el protocolo descrito en la página 102, una mezcla 1:1 de las molactamas **(±)15a / (±)15b** (951 mg, 3.00 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeCl en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice del bruto de reacción (700 mg), utilizando hexano/AcOEt 6:4 como eluyente se aislaron los compuestos **27** (228 mg, 37.5%), **28Z/E** (118 mg, 12.5%) en proporción 2:1 y **29** (214 mg, 25%).

Los datos físicos de la 3,4-*cis*-2-azetidiona **27** son concordantes con los previamente descritos para este compuesto.¹²⁷

(1'Z/1'E)-4α-(E-estiril)-3β-metoxi-1-(1-metoxycarbonil-1-butenil)-2-azetidiona (28Z/28E)

C₁₈**H**₂₁**NO**₄ **M**_m: 315.36 g/mol

R_f: 0.28 (hex./AcOEt 8:2).

IR, $\bar{\nu}$ (**cm**⁻¹): 1760, 1729, 1649, 1496, 971, 751, 695.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis el isómero **28E**: 1.08 (t, 3H, $J_{4,3'} = 7.5$ Hz, H₄); 2.17–2.56 (m, 2H, H₃); 3.57 (3.54) (s, 3H, OMe); 3.77 (s, 3H, COOMe); 4.47 (4.41) (d, 1H, $J_{3,4} = 2.0$ Hz, H₃); 4.82 (4.58) (dd, 1H, $J_{4,3} = 2.0$ Hz, $J_{4,5} = 8.5$ Hz, H₄); 6.14 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8.5$ Hz, $J_{5,6} = 15.8$ Hz, H₅); 6.65 (6.68) (d, 1H, $J_{6,5} = 15.8$ Hz, H₆); 6.80 (6.28) (t, 1H, $J_{2,3'} = 7.5$ (7.8) Hz, H₂); 7.26–7.43 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz), entre paréntesis el isómero **28E**: 12.7 (13.7) (C₄); 22.3 (21.6) (C₃); 52.1 (51.8) (COOMe); 58.6 (58.7) (OMe); 62.7 (62.6) (C₄); 85.2 (85.1) (C₃); 123.0 (123.2) (C₂); 124.4 (C₁); 126.6 (2C), 128.2 y 128.6 (2C) (CH_{Ph}); 136.0 (C_{Ph}); 136.5 (C₅); 145.6 (138.4) (C₆); 163.1 (163.6) (COO); 165.5 (165.1) (C₂).

EM alta resolución, Q-TOF: 338.1371 (M⁺+Na); calculado para C₁₈H₂₁NO₄Na: 338.1363.

4-fenil-1-metoxi-5-propil-6-azabicyclo[3.2.1]-2-octen-7,8-diona (29)

C₁₇H₁₉NO₃ **M_m**: 285.34 g/mol

R_f: 0.21 (hex./AcOEt 8:2). **Pf**: = 125–127°C (hexano–CH₂Cl₂).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 3200, 1787, 1723, 1200, 1040, 920, 750, 695.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 0.87 (t, 3H, $J_{4,3} = 7.1$ Hz, H₃); 1.23–1.36 (m, 3H, H₂ y H_{1a}); 1.92–2.02 (m, 1H, H_{1b}); 3.58 (s, 3H, OMe); 3.73 (t, 1H, $J_{6,7} = J_{6,8} = 2.5$ Hz, H₆); 5.72 (dd, 1H, $J_{7,6} = 2.5$ Hz, $J_{7,8} = 9.6$, H₇); 5.95 (s, 1H, NH); 6.12 (dd, 1H, $J_{8,6} = 2.5$ Hz, $J_{8,7} = 9.6$ Hz, H₈); 7.15 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H_{Ph}); 7.36–7.40 (m, 3H, H_{Ph}).

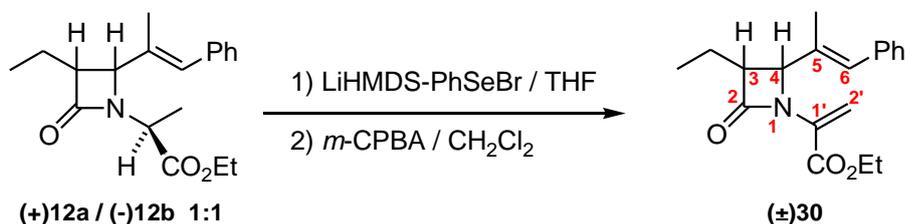
RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 14.1 (C₃); 16.6 (C₂); 31.7 (C₁); 55.0 (OMe); 55.6 (C₆); 68.3 (C₅); 82.8 (C₃); 128.3, 128.8 (2C) y 129.3 (2C) (CH_{Ph}); 130.8 (C₇); 132.3 (C₈); 134.9 (C_{Ph}); 169.9 (C₂), 204.0 (C₄).

HMBC: ver tabla en página 160.

EM alta resolución, Q-TOF: 308.1265 (M⁺+Na); calculado para C₁₇H₁₉NO₃Na: 308.1263.

Difracción de rayos X: ver figuras 3.5 y 3.6 en la página 59 y datos cristalográficos en el apartado 6.2 (p. 181).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA (±)30



Siguiendo el protocolo descrito en la página 102, una mezcla 1:1 de las molactamas **12** (680 mg, 2.16 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 9:1 como eluyente se aisló el compuesto racémico **30** (180 mg, 27%).

3-etil-1-(1-etoxicarbonilvinil)-4-(E-α-metilestiril)-2-azetidiona (30)

C₁₉H₂₃NO₃ **M_m**: 313.39 g/mol

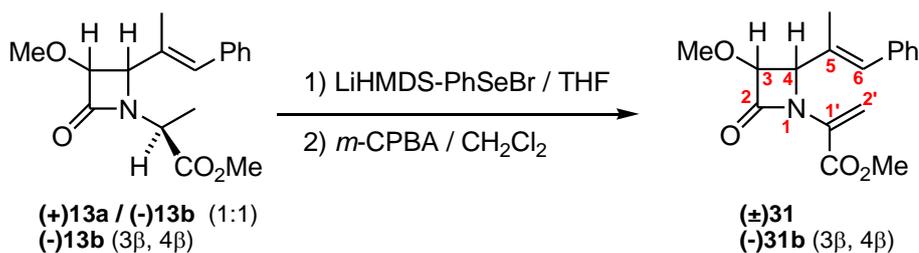
R_f: 0.53 (hex./AcOEt 7:3).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 3050, 1752, 1729, 1609, 1209, 1021, 744, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.06 (t, 3H, $J_{2',1''} = 7.2$ Hz; H_{2'}); 1.28 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, COOCH₂CH₃); 1.62 (dc, 2H, $J_{1'',2''} = 7.2$ Hz, $J_{1'',3} = 8.0$ Hz, H_{1''}); 1.87 (s, 3H, C₅-Me); 3.38 (dt, 1H, $J_{3,4} = 5.8$ Hz, $J_{3,1''} = 8.0$ Hz, H₃); 4.21 (c, 2H, $J = 7.1$ Hz, COOCH₂); 4.93 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.8$ Hz, H₄); 5.88 y 6.09 (2s, 2H, CH₂=); 6.37 (s, 1H, H₆); 7.18–7.37 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 12.3 (C_{2'}); 13.9 (COOCH₂CH₃); 16.7 (C₅-Me); 18.5 (C_{1''}); 56.0 (C₃); 61.3 (COOCH₂); 62.6 (C₄); 112.1 (C₂); 126.3, 126.6, 127.1 y 128.1 (2C) (CH_{Ph}); 128.7 (C₆); 132.3 (C₁); 133.7 (C₅); 136.8 (C_{Ph}); 162.3 (COO); 169.0 (C₂).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS (±)31 Y (-)31b



Seguendo el protocolo descrito en la página 102, una mezcla 1:1 de las molactamas **13** (303 mg, 1.00 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 8:2 como eluyente se aisló el compuesto racémico **31** (90 mg, 30%).

De igual forma, la monolactama ópticamente pura **(-)13b** (350 mg, 1.15 mmol) condujo a **(-)31b** (130 mg, 38%) cuyos datos físicos, a excepción del poder rotatorio $[\alpha]_D = -65$ ($c=1$, CHCl_3), son concordantes con los que seguidamente se describen para la monolactama racémica **(±)31**.

4-(E-α-metilestiril)-3-metoxi-1-(1-metoxycarbonilvinil)-2-azetidinona ((±)31)

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

M_m : 301.34 g/mol

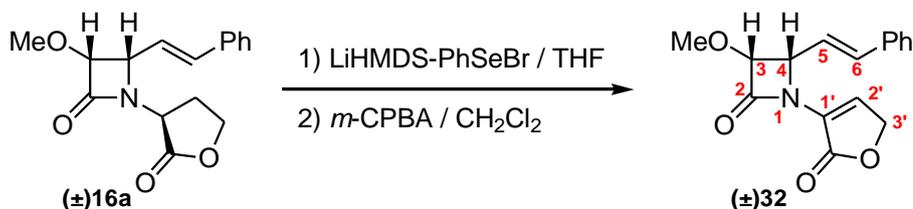
R_f : 0.35 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3050, 1752, 1730, 1445, 1345, 1214, 1020, 749, 701.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.91 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.51 (s, 3H, OMe); 3.78 (s, 3H, COOMe); 4.76 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.2$ Hz, H_4); 5.02 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, H_3); 5.95 y 6.16 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$); 6.52 (s, 1H, H_6); 7.26–7.31 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 15.1 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 52.3 (COOMe); 59.0 (OMe); 67.0 (C_4); 85.6 (C_3); 114.3 (C_2); 126.8, 128.1 (2C) y 128.9 (2C) (CH_{Ph}); 129.9 (C_6); 131.9 (C_1); 133.2 (C_5); 136.8 (C_{Ph}); 162.5 (COO); 166.1 (C_2).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA (±)32



Seguendo el protocolo descrito en la página 102, la molactama **(±)16a** (330 mg, 1.15 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 7:3 como eluyente se aisló el compuesto racémico **(±)32** (60 mg, 18%).

1-(2,5-dihidro-2-oxo-3-furanil)-4α-(E-estiril)-3α-metoxi-2-azetidinona (32)

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

M_m : 285.29 g/mol

R_f : 0.36 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 1758, 1730, 1648, 1267, 1141, 753, 697.

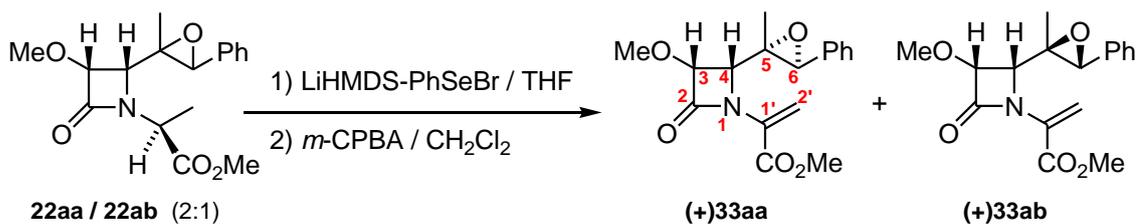
RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 3.50 (s, 3H, OMe); 4.81 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 4.87 (d, 1H, $J_{3a,2'} = 1.8$ Hz, H_{3a}); 4.88 (d, 1H, $J_{3b,2'} = 1.5$ Hz, H_{3b}); 5.26 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, $J_{4,5} = 9.0$ Hz, H_4); 6.25 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.0$ Hz, $J_{5,6} = 15.9$ Hz, H_5); 6.91 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.9$ Hz, H_6); 7.26–7.44 (m, 6H, H_{Ph} y H_2).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 58.8 (OMe); 61.1 (C_4); 69.8 (C_3); 86.3 (C_3); 121.6 (C_5); 124.8 (C_1); 126.8 (2C), 128.4 y 128.6 (2C) (CH_{Ph}); 131.2 (C_2); 136.0 (C_{Ph}); 138.0 (C_6); 165.6 (C_2); 167.5 (COO).

HMBC: ver tabla en página 161.

EM alta resolución, Q-TOF: 308.0898 ($\text{M}^+ + \text{Na}$); calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{Na}$: 308.0899.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 33a



Siguiendo el protocolo descrito en la página 102, una mezcla 2:1 de las molactamas **22aa / 22ab** (560 mg, 1.76 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 8:2 como eluyente se aislaron las monolactamas ópticamente puras **(+)33aa** (130 mg, 23%) y **(+)33ab** (60 mg, 11%).

4 α -(2-fenil-1-metil-1 α ,2 α -oxiranil)-3 α -metoxi-1-(1-metoxicarbonilvinil)-2-azetidiona ((+)33aa)

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ M_m : 317.34 g/mol

R_f : 0.50 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = +119$ (c=1, CHCl_3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3060, 1766, 1732, 1616, 1219, 1028, 757, 700.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.07 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.66 (s, 3H, OMe); 3.86 (s, 3H, COOMe); 3.88 (s, 1H, H_6); 4.31 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.6$ Hz, H_4); 4.72 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.6$ Hz, H_3); 5.96 y 6.12 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$); 7.24–7.32 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 13.3 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 52.6 (COOMe); 59.6 (OMe); 60.4 (C_4); 61.7 (C_5); 66.1 (C_6); 83.9 (C_3); 114.1 (C_2); 126.4 (2C), 127.7 y 128.1 (2C) (CH_{Ph}); 132.3 ($\text{C}_{1'}$); 135.0 (C_{Ph}); 162.6 (COO); 166.0 (C_2).

EM alta resolución, Q-TOF: 340.1169 ($\text{M}^+\text{+Na}$); calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 340.1161.

4 α -(2-fenil-1-metil-1 β ,2 β -oxiranil)-3 α -metoxi-1-(1-metoxicarbonilvinil)-2-azetidiona ((+)33ab)

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ M_m : 317.34 g/mol

R_f : 0.60 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = +107$ (c=1, CHCl_3).

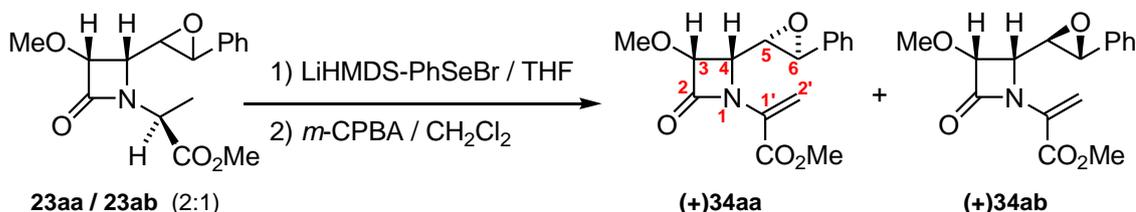
IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3058, 1764, 1731, 1616, 1216, 1027, 755, 701.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.06 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.65 (s, 3H, OMe); 3.85 (s, 3H, COOMe); 3.97 (s, 1H, H_6); 4.69 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.2$ Hz, H_4); 4.78 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.2$ Hz, H_3); 5.86 y 6.15 (2s, 2H, $\text{CH}_2=$); 7.24–7.32 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 14.6 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 52.4 (COOMe); 59.6 (OMe); 59.7 (C_4); 61.9 (C_5); 62.2 (C_6); 84.1 (C_3); 112.9 (C_2); 126.3 (2C), 127.5 y 128.0 (2C) (CH_{Ph}); 132.0 ($\text{C}_{1'}$); 135.4 (C_{Ph}); 162.9 (COO); 166.6 (C_2).

EM alta resolución, Q-TOF: 340.1168 ($\text{M}^+\text{+Na}$); calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 340.1161.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 34a



Siguiendo el protocolo descrito en la página 102, una mezcla 2:1 de las molactamas **23aa / 23ab** (1.71 g, 5.61 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 8:2 como eluyente se aislaron las monolactamas **(+)34aa** (400 mg, 24%) y **(+)34ab** (200 mg, 12%).

4 α -(2-fenil-1 α ,2 α -oxiranil)-3 α -metoxi-1-(1-metoxicarbonilvinil)-2-azetidiona ((+)34aa**)**

C₁₆**H**₁₇**NO**₅ **M**_m: 303.31 g/mol

R_f: 0.48 (hex./AcOEt 1:1).

[α]_D = + 40 (c=1, CHCl₃).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3060, 1764, 1740, 1618, 1218, 897, 754, 699.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 3.26 (dd, 1H, *J*_{5,6} = 2.1 Hz, *J*_{5,4} = 7.3 Hz, H₅); 3.52 (s, 3H, OMe); 3.74 (d, 1H, *J*_{6,5} = 2.1 Hz, H₆); 3.84 (s, 3H, COOMe); 4.31 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 5.2 Hz, *J*_{4,5} = 7.3 Hz, H₄); 4.73 (d, 1H, *J*_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 6.01 y 6.16 (2s, 2H, CH₂=); 7.24–7.36 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 52.6 (COOMe); 56.4 (C₆); 59.3 (OMe); 60.0 (C₅); 61.4 (C₄); 84.0 (C₃); 115.8 (C₂); 125.7 (2C) y 128.5 (3C) (CH_{Ph}); 131.6 (C₁); 135.9 (C_{Ph}⁺); 162.7 (COO); 165.5 (C₂).

HMBC: ver tabla en página 161.

EM alta resolución, Q-TOF: 326.0988 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₇NO₅Na: 326.1004.

4 α -(2-fenil-1 β ,2 β -oxiranil)-3 α -metoxi-1-(1-metoxicarbonilvinil)-2-azetidiona ((+)34ab**)**

C₁₆**H**₁₇**NO**₅ **M**_m: 303.31 g/mol

R_f: 0.56 (hex./AcOEt 1:1).

[α]_D = + 33 (c=1, CHCl₃).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3060, 1764, 1740, 1614, 1217, 897, 752, 699.

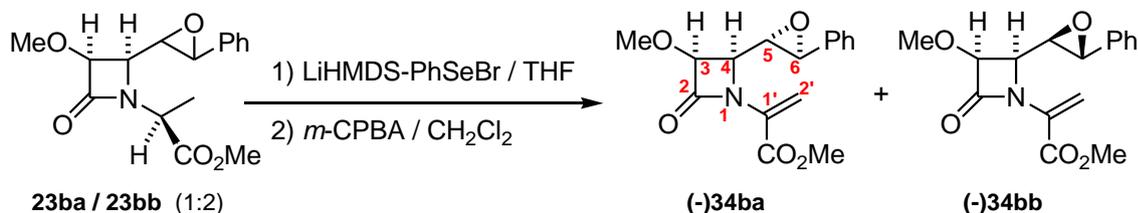
RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 3.17 (dd, 1H, *J*_{5,6} = 2.0 Hz, *J*_{5,4} = 6.5 Hz, H₅); 3.61 (s, 3H, OMe); 3.82 (s, 3H, COOMe); 3.84 (d, 1H, *J*_{6,5} = 2.0 Hz, H₆); 4.52 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.9 Hz, *J*_{4,5} = 6.5 Hz, H₄); 4.70 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.9 Hz, H₃); 5.90 y 6.20 (2s, 2H, CH₂=); 7.23–7.33 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 52.5 (COOMe); 56.7 (C₆); 59.2 (C₅); 59.5 (OMe); 60.5 (C₄); 84.7 (C₃); 114.7 (C₂); 125.4 (2C), 128.3 y 128.5 (2C) (CH_{Ph}); 131.3 (C₁); 136.2 (C_{Ph}⁺); 162.6 (COO); 165.8 (C₂).

HMBC: ver tabla en página 162.

EM alta resolución, Q-TOF: 326.0989 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₇NO₅Na: 326.1004.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 34b



Seguendo el protocolo descrito en la página 102, una mezcla 1:2 de las molactamas **23ba / 23bb** (1.71 g, 5.61 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 8:2 como eluyente se aislaron las monolactamas **(-)**34ba**** (80 mg, 5%) y **(-)**34bb**** (250 mg, 15%).

4 β -(2-fenil-1 α ,2 α -oxiranil)-3 β -metoxi-1-(1-metoxicarbonilvinil)-2-azetidiona ((-)34ba**)**

C₁₆**H**₁₇**NO**₅ **M**_m: 303.31 g/mol

R_f: 0.56 (hex./AcOEt 1:1).

[α]_D = - 33 (c=1, CHCl₃).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3060, 1764, 1740, 1614, 1217, 1023, 897, 752, 699.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 3.17 (dd, 1H, *J*_{5,6} = 2.0 Hz, *J*_{5,4} = 6.5 Hz, H₅); 3.61 (s, 3H, OMe); 3.82 (s, 3H, COOMe); 3.84 (d, 1H, *J*_{6,5} = 2.0 Hz, H₆); 4.52 (dd, 1H, *J*_{4,3} = 4.9 Hz, *J*_{4,5} = 6.5 Hz, H₄); 4.70 (d, 1H, *J*_{3,4} = 4.9 Hz, H₃); 5.90 y 6.20 (2s, 2H, CH₂=); 7.23–7.33 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 52.5 (COOMe); 56.7 (C₆); 59.2 (C₅); 59.5 (OMe); 60.5 (C₄); 84.7 (C₃); 114.7 (C₂); 125.4 (2C), 128.3 y 128.5 (2C) (CH_{Ph}); 131.3 (C₁); 136.2 (C_{Ph}⁺); 162.6 (COO); 165.8 (C₂).

HMBC: ver tabla en página 162.

EM alta resolución, Q-TOF: 326.0989 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₇NO₅Na: 326.1004.

4β-(2-fenil-1β,2β-oxiranil)-3β-metoxi-1-(1-metoxycarbonilvinil)-2-azetidiona ((-)-34bb)

C₁₆H₁₇NO₅ **M_m:** 303.31 g/mol

R_f: 0.48 (hex./AcOEt 1:1).

[α]_D = - 40 (c=1, CHCl₃).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 3060, 1764, 1740, 1618, 1218, 897, 754, 699.

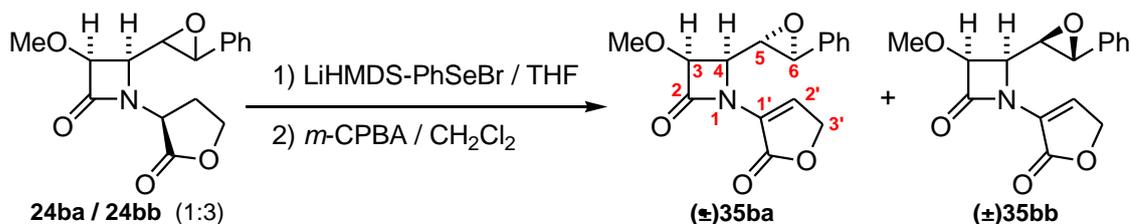
RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 3.26 (dd, 1H, J_{5,6} = 2.1 Hz, J_{5,4} = 7.3 Hz, H₅); 3.52 (s, 3H, OMe); 3.74 (d, 1H, J_{6,5} = 2.1 Hz, H₆); 3.84 (s, 3H, COOMe); 4.31 (dd, 1H, J_{4,3} = 5.2 Hz, J_{4,5} = 7.3 Hz, H₄); 4.73 (d, 1H, J_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 6.01 y 6.16 (2s, 2H, CH₂=); 7.24–7.36 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 52.6 (COOMe); 56.4 (C₆); 59.3 (OMe); 60.0 (C₅); 61.4 (C₄); 84.0 (C₃); 115.8 (C₂); 125.7 (2C) y 128.5 (3C) (CH_{Ph}); 131.6 (C₁); 135.9 (C_{Ph}⁺); 162.7 (COO); 165.5 (C₂).

HMBC: ver tabla en página 161.

EM alta resolución, Q-TOF: 326.0988 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₇NO₅Na: 326.1004.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 35b



Siguiendo el protocolo descrito en la página 102, una mezcla 1:3 de las molactamas **24ba / 24bb** (130 mg, 0.43 mmol) fue tratada sucesivamente con LiHMDS y PhSeBr en THF, y con ácido *m*-CPBA. Tras la cromatografía sobre gel de sílice utilizando hexano/AcOEt 7:3 como eluyente se obtuvo una mezcla de las monolactamas racémicas **35ba + 35bb** (20 mg, 16%) en proporción 1:3.

1-(2,5-dihidro-2-oxo-3-furanil)-4β-(2-fenil-1α,2α-oxiranil)-3β-metoxi-2-azetidiona ((±)35ba)

1-(2,5-dihidro-2-oxo-3-furanil)-4β-(2-fenil-1β,2β-oxiranil)-3β-metoxi-2-azetidiona ((±)35bb)

C₁₆H₁₅NO₅ **M_m:** 301.29 g/mol

R_f: 0.27 (hex./AcOEt 1:1).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 1759, 1730, 1644, 1277, 1143, 750, 700.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **35ba**: 3.26 (3.38) (dd, 1H, J_{5,6} = 2.1 (2.0) Hz, J_{5,4} = 5.2 (7.3) Hz, H₅); 3.60 (3.50) (s, 3H, OMe); 3.81 (3.89) (d, 1H, J_{6,5} = 2.1 (2.0) Hz, H₆); 4.72 (4.16) (dd, 1H, J_{4,5} = 5.2 (7.3) Hz, J_{4,3} = 5.3 Hz, H₄); 4.81 (4.60) (d, 1H, J_{3,4} = 5.3 Hz, H₃); 4.92 (4.87) (d, 1H, J_{3a,2} = 2.1 Hz, H_{3a}), 4.94 (5.00) (d, 1H, J_{3b,2} = 2.1 Hz, H_{3b}); 7.26–7.45 (m, 6H, H_{Ph} y H₂).

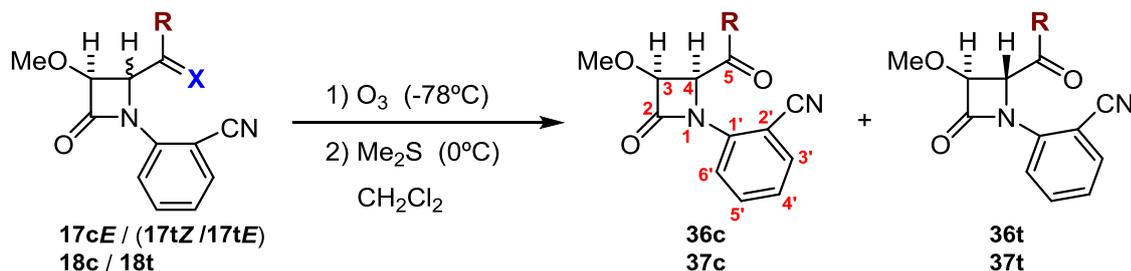
RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **35ba**: 56.3 (57.1) (C₆); 58.9 (61.9) (C₄); 59.4 (59.5) (OMe); 59.5 (60.0) (C₅); 69.7 (C₃); 85.1 (83.0) (C₃); 125.8 (2C), 128.5 (2C) y 131.3 (CH_{Ph}); 132.4 (C₁); 136.0 (C_{Ph}⁺); 137.3 (C₂); 165.6 (C₂); 167.7 (COO).

HMBC: ver tabla en página 162.

EM alta resolución, Q-TOF: 324.0859 (M⁺+Na); calculado para C₁₆H₁₅NO₅Na: 324.0848.

5.5.5.- PREPARACIÓN DE CIANOCARBONIL-β-LACTAMAS

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 36c, 36t, 37c y 37t



Monolactama (g, mmol)	R	X	Monolactama (mg, %) ^a
17cE / (17tZ / 17tE) (1:3) (4.06, 12.5)	H		36c (576, 20), 36t (2072, 72)
18c / 18t (2:3) (1.12, 3.52)	Me	CH-Ph	37c (275, 32), 37t (404, 47)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Las ozonolisis de las mezclas **17c** / **17t** y **18c** / **18t** según el protocolo descrito en la página 102 condujeron a las monolactamas cromatográficamente puras **36c**, **36t** y **37c**, **37t**, respectivamente, con los rendimientos detallados en el esquema.

1-(o-cianofenil)-4-α-formil-3-α-metoxi-2-azetidina (**36c**)

$C_{12}H_{10}N_2O_3$ M_m : 230.22 g/mol

R_f : 0.36 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2228, 1773, 1716, 1598, 1205, 1010, 764, 736.

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 3.59 (s, 3H, OMe); 5.03 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.7$ Hz, H_3); 5.57 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.7$ Hz, H_4); 7.21 (t, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 7.6$ Hz, H_5); 7.52–7.64 (m, 2H, H_4' y H_6'); 8.25 (d, 1H, $J_{3,4'} = 8.4$ Hz, H_3'); 9.80 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 60.0 (OMe); 65.4 (C_4); 85.9 (C_3); 100.1 (C_2); 117.6 (CN); 122.1 (C_6); 125.4 (C_4'); 134.1 (C_3'); 134.5 (C_5); 139.5 (C_1); 164.5 (C_2); 194.8 (CHO).

1-(o-cianofenil)-4-α-formil-3-β-metoxi-2-azetidina (**36t**)

$C_{12}H_{10}N_2O_3$ M_m : 230.22 g/mol

R_f : 0.16 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2224, 1779, 1716, 1602, 1284, 1116, 1094, 768.

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 3.59 (s, 3H, OMe); 4.68 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.3$ Hz, H_3); 5.37 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.3$ Hz, H_4); 7.21 (t, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 7.6$ Hz, H_5); 7.52–7.64 (m, 2H, H_4' y H_6'); 8.07 (d, 1H, $J_{3,4'} = 8.9$ Hz, H_3'); 9.95 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 58.5 (OMe); 66.9 (C_4); 86.5 (C_3); 100.3 (C_2); 118.7 (CN); 122.0 (C_6); 125.5 (C_4'); 134.1 (C_3'); 134.5 (C_5); 138.8 (C_1); 163.1 (C_2); 194.2 (CHO).

1-(o-cianofenil)-4-α-metilcarbonil-3-α-metoxi-2-azetidina (**37c**)

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ M_m : 244.25 g/mol

R_f : 0.10 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2225, 1773, 1724, 1598, 1225, 1010, 767, 732.

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 2.28 (s, 3H, C_6); 3.62 (s, 3H, OMe); 4.91 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.9$ Hz, H_3); 5.55 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.9$ Hz, H_4); 7.18 (t, 1H, $J_{5,4} = J_{5,6} = 7.6$ Hz, H_5); 7.47–7.60 (m, 2H, H_4' y H_6'); 8.29 (d, 1H, $J_{3,4'} = 8.5$ Hz, H_3').

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 27.6 (C_6); 59.8 (OMe); 65.7 (C_4); 84.5 (C_3); 99.3 (C_2); 117.8 (CN); 121.7 (C_6); 124.9 (C_4'); 134.1 (C_3'); 134.4 (C_5); 139.7 (C_1); 164.9 (C_2); 201.2 (CO).

1-(o-cianofenil)-4-α-metilcarbonil-3-β-metoxi-2-azetidina (**37t**)

$C_{13}H_{12}N_2O_3$ M_m : 244.25 g/mol

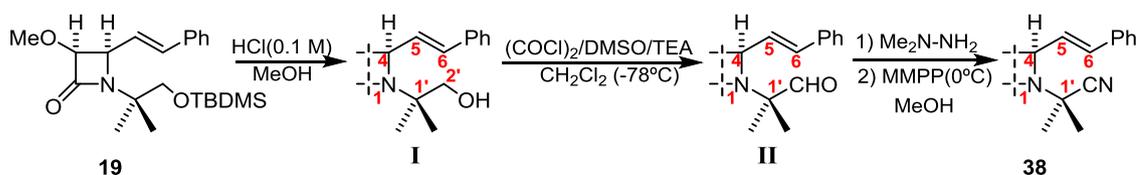
R_f : 0.16 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2223, 1772, 1721, 1598, 1494, 1211, 1006, 762.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 2.44 (s, 3H, C_6); 3.66 (s, 3H, OMe); 4.56 (d, 1H, $J_{3,4} = 2.4$ Hz, H_3); 5.38 (d, 1H, $J_{4,3} = 2.4$ Hz, H_4); 7.20 (t, 1H, $J_{5,4'} = J_{5,6'} = 7.6$ Hz, H_5); 7.52–7.63 (m, 2H, H_4' y H_6); 8.21 (d, 1H, $J_{3,4'} = 8.4$ Hz, H_3).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 26.3 (C_6); 58.4 (OMe); 67.3 (C_4); 87.1 (C_3); 99.7 (C_2); 117.7 (CN); 121.8 (C_6); 125.1 (C_4); 134.1 (C_3); 134.4 (C_5); 139.2 (C_1); 163.3 (C_2); 201.8 (CO).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 38



Sobre una disolución de la monolactama **19** (3.80 g, 9.75 mmol) en MeOH (146 mL) a temperatura ambiente, se añade HCl 0.1 M (87.8 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 NaHCO_3 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 Na_2SO_4 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 2.01 g del alcohol **I** (75%). La oxidación de Swern de este alcohol (2.01 g, 7.30 mmol) siguiendo el protocolo descrito en la página 102 condujo al aldehído **II** con un 95% de rendimiento. Finalmente, la transformación del aldehído **II** (1.90 g, 6.96 mmol) según el protocolo descrito en la página 103 dio 1.83 g de la nitrilomonolactama **38** (97%).

Las propiedades físicas de la monolactama **I** y del aldehído **II** fueron concordantes con las previamente descritas por nuestro grupo de trabajo.^{195,197}

1-(2-ciano-2-propanil)-4α-[E-estiril]-3α-metoxi-2-azetidiona (**38**)

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ M_m : 270.33 g/mol

R_f : 0.40 (hex./AcOEt 1:1).

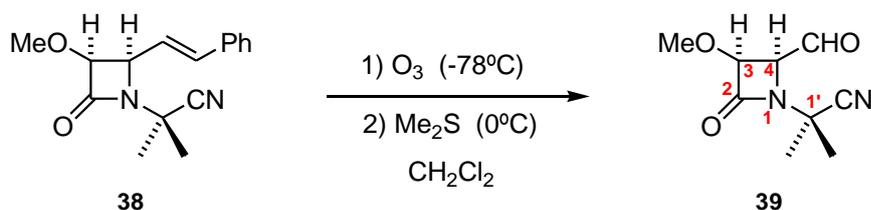
IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2238, 1771, 1650, 1500.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.74 y 1.81 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 3.45 (s, 3H, OMe); 4.52 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.4$ Hz, H_4); 4.59 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H_3); 6.32 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.4$ Hz, $J_{5,6} = 16.0$ Hz, H_5); 6.81 (d, 1H, $J_{6,5} = 16.0$ Hz, H_6); 7.30–7.50 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 26.0 y 26.9 ($\text{C}_1\text{-Me}_2$); 50.2 (C_1); 58.7 (OMe); 61.3 (C_4); 84.5 (C_3); 119.6 (CN); 123.2 (C_5); 126.8 (2C, CH_{Ph}); 128.6 (CH_{Ph}); 128.7 (2C, CH_{Ph}); 135.7 (C_{Ph}); 137.1 (C_6); 165.6 (C_2).

EM alta resolución, Q-TOF: 271.1439 ($\text{M}^+\text{+H}$); calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$: 271.1441.

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 39



La ozonólisis de la monolactama **38** (1.73 g, 6.40 mmol), según el protocolo descrito en la página 102 condujo a la monolactama **39** (871 mg, 69%).

1-(2-ciano-2-propanil)-4 α -formil-3 α -metoxi-2-azetidiona (39)

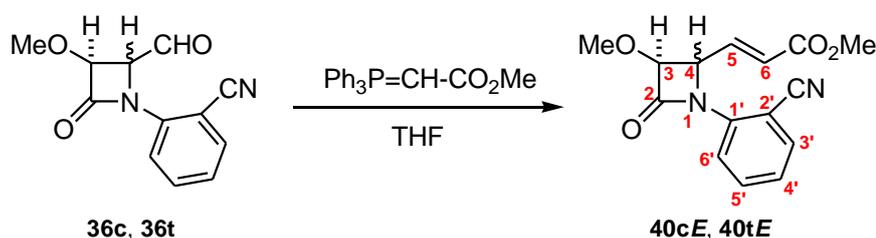
C₉H₁₂N₂O₃ **M_m**: 196.20 g/mol

R_f: 0.18 (hex./AcOEt 1:1).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 1.71 y 1.83 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.49 (s, 3H, OMe); 4.47 (dd, 1H, J_{4,5} = 2.0 Hz, J_{4,3} = 5.6 Hz, H₄); 4.78 (d, 1H, J_{3,4} = 5.6 Hz, H₃); 9.68 (d, 1H, J_{5,4} = 2.0 Hz, H₅).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 26.3 y 26.4 (C₁-Me₂); 50.5 (C₁); 59.7 (OMe); 64.2 (C₄); 84.8 (C₃); 119.5 (CN); 165.0 (C₂); 197.3 (CHO).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 40cE y 40tE



Monolactama (mg, mmol)	Tiempo	Monolactama (mg, %) ^a
36c (420, 1.82)	1.5 h	40cE (511, 98)
36t (1920, 8.34)	2 h	40tE (2149, 90)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Las reacciones de Wittig de las monolactamas **36c** y **36t** con el iluro estabilizado metoxycarbonilmetiliden-trifenilfosforano, siguiendo el procedimiento descrito en la página 102, condujeron a las monolactamas **40cE** y **40tE**, respectivamente, en los tiempos y con los rendimientos indicados en el esquema.

1-(o-cianofenil)-4 α -(E-1-metoxycarbonil-2-etenil)-3 α -metoxi-2-azetidiona (40cE)

C₁₅H₁₄N₂O₄ **M_m**: 286.28 g/mol

R_f: 0.21 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2224, 1770, 1721, 1654, 1595, 1491, 1201, 1011, 765, 732.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 3.52 (s, 3H, OMe); 3.71 (s, 3H, CO₂Me); 4.88 (d, 1H, J_{3,4} = 5.1 Hz, H₃); 5.56 (dd, 1H, J_{4,3} = 5.1 Hz, J_{4,5} = 7.9 Hz, H₄); 6.24 (d, 1H, J_{6,5} = 15.8 Hz, H₆); 6.94 (dd, 1H, J_{5,4} = 7.9 Hz, J_{5,6} = 15.8 Hz, H₅); 7.22 (t, 1H, J_{5,4} = J_{5,6} = 7.7 Hz, H₅); 7.54–7.62 (m, 2H, H₄ y H₆); 8.08 (d, 1H, J_{3,4} = 8.3 Hz, H₃).

1-(o-cianofenil)-4 α -(E-1-metoxycarbonil-2-etenil)-3 β -metoxi-2-azetidiona (40tE)

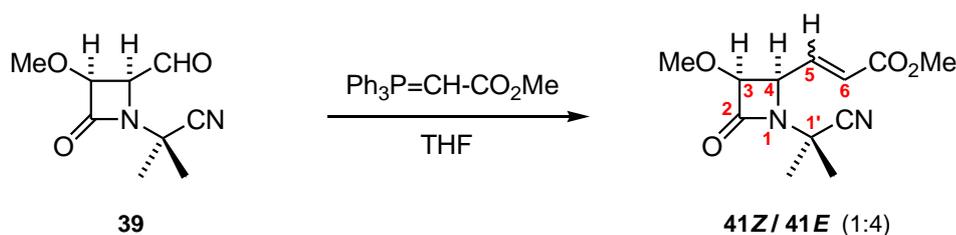
C₁₅H₁₄N₂O₄ **M_m**: 286.28 g/mol

R_f: 0.22 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2226, 1772, 1721, 1658, 1597, 974, 760.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 3.58 (s, 3H, OMe); 3.72 (s, 3H, CO₂Me); 4.52 (d, 1H, J_{3,4} = 1.8 Hz, H₃); 5.23 (dd, 1H, J_{4,3} = 1.8 Hz, J_{4,5} = 7.2 Hz, H₄); 6.12 (d, 1H, J_{6,5} = 15.7 Hz, H₆); 7.01 (dd, 1H, J_{5,4} = 7.2 Hz, J_{5,6} = 15.7 Hz, H₅); 7.26 (t, 1H, J_{5,4} = J_{5,6} = 7.6 Hz, H₅); 7.56–7.63 (m, 2H, H₄ y H₆); 7.88 (d, 1H, J_{3,4} = 8.7 Hz, H₃).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 41



La reacción de Wittig del aldehído **39** (871 mg, 4.44 mmol) con el iluro estabilizado metoxicarbonilmetiliden-trifenilfosforano, siguiendo el procedimiento descrito en la página 102 condujo en 2h a una mezcla 1:4 de los diastereoisómeros 5-*Z/E* **41**. La cromatografía sobre gel de sílice del bruto de reacción, utilizando hexano/AcOEt 1:1 como eluyente, nos permitió aislar 121 mg de **41Z** (11%) y 441 mg de **41E** (39%).

1-(2-ciano-2-propanil)-4 α -(*Z*-1-metoxicarbonil-2-etenil)-3 α -metoxi-2-azetidionona (41Z**)**

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ M_m : 252.27 g/mol

R_f : 0.39 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2224, 1767, 1724, 1659, 1432, 979.

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.72 y 1.77 (2s, 6H, C_1-Me_2); 3.42 (s, 3H, OMe); 3.76 (s, 3H, CO_2Me); 4.63 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 5.64 (dd, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, $J_{4,5} = 8.9$ Hz, H_4); 6.14 (d, 1H, $J_{6,5} = 11.5$ Hz, H_6); 6.38 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8.9$ Hz, $J_{5,6} = 11.5$ Hz, H_5).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 26.4 y 26.6 (C_1-Me_2); 50.2 (C_1); 52.0 ($COOMe$); 55.9 (C_4); 59.3 (OMe); 85.0 (C_3); 120.0 (CN); 125.1 (C_6); 143.6 (C_5); 166.0 y 166.1 (C_2 y $COOMe$).

1-(2-ciano-2-propanil)-4 α -(*E*-1-metoxicarbonil-2-etenil)-3 α -metoxi-2-azetidionona (41E**)**

$C_{12}H_{16}N_2O_4$ M_m : 252.27 g/mol

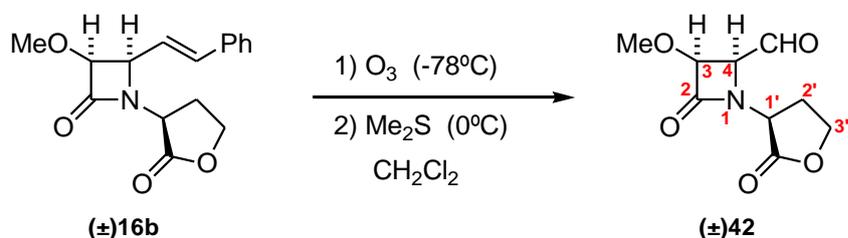
R_f : 0.29 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2228, 1768, 1724, 1661, 1437, 981.

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.61 y 1.69 (2s, 6H, C_1-Me_2); 3.34 (s, 3H, OMe); 3.68 (s, 3H, CO_2Me); 4.44 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, $J_{4,5} = 8.9$ Hz, H_4); 4.55 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, H_3); 6.14 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.8$ Hz, H_6); 6.87 (dd, 1H, $J_{5,4} = 8.9$ Hz, $J_{5,6} = 15.8$ Hz, H_5).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 26.2 y 26.7 (C_1-Me_2); 50.3 (C_1); 52.1 ($COOMe$); 59.1 (C_4); 59.3 (OMe); 85.0 (C_3); 119.6 (CN); 127.1 (C_6); 141.9 (C_5); 165.4 y 165.5 (C_2 y $COOMe$).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 42



La ozonolisis de la monolactama **16b** (1.05 g, 3.65 mmol), según el protocolo descrito en la página 102 condujo a la monolactama racémica **42** (560 mg, 72%).

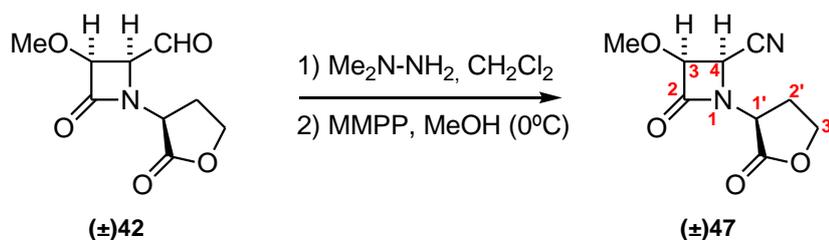
4 β -formil-3 β -metoxi-1-(tetrahydro-2-oxo-3-furanil)-2-azetidionona ((\pm)42**)**

$C_9H_{11}NO_5$ M_m : 213.19 g/mol

R_f: 0.13 (hex./AcOEt 1:9).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 2.69–2.82 (m, 2H, H₂); 3.52 (s, 3H, OMe); 4.28 (ddd, 1H, J_{3a,2a} = 7.6 Hz, J_{3a,2b} = 8.8 Hz, J_{3a,3b} = 9.4 Hz, H_{3a}); 4.43 (dd, 1H, J_{1,2a} = 9.8 Hz, J_{1,2b} = 10.3 Hz, H₁); 4.50 (m, 1H, J_{3b,2a} = 2.8 Hz, J_{3b,3a} = 9.4 Hz, J_{3b,2b} = 10.4 Hz, H_{3b}); 4.59 (dd, 1H, J_{4,5} = 1.8 Hz, J_{4,3} = 5.2 Hz, H₄); 4.86 (d, 1H, J_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 9.73 (d, 1H, J_{5,4} = 1.8 Hz, H₅).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 47



La transformación del aldehído **42** (560 mg, 2.63 mmol), según el protocolo descrito en la página 103 condujo en 8 h a la nitrilomonolactama racémica **47** (210 mg, 38%).

4β-ciano-3β-metoxi-1-(tetrahidro-2-oxo-3-furanil)-2-azetidionona ((±)**47**)

C₉H₁₀N₂O₄ M_m: 210.19 g/mol

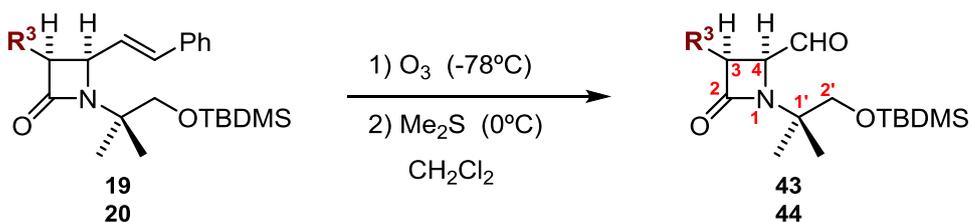
R_f: 0.46 (hex./AcOEt 1:9).

IR, ν̄ (cm⁻¹): 2253, 1772, 1020, 735.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 2.69–2.83 (m, 1H, H_{2a}); 2.82–3.08 (m, 1H, H_{2b}); 3.64 (s, 3H, OMe); 4.21 (dd, 1H, J_{1,2a} = 9.1 Hz, J_{1,2b} = 10.6 Hz, H₁); 4.32 (ddd, 1H, J_{3a,2a} = 6.4 Hz, J_{3a,3b} = 9.2 Hz, J_{3a,2b} = 9.7 Hz, H_{3a}); 4.54 (ddd, 1H, J_{3b,2a} = 2.5 Hz, J_{3b,2b} = 8.4 Hz, J_{3b,3a} = 9.2 Hz, H_{3b}); 4.82 (d, 1H, J_{4,3} = 4.6 Hz, H₄); 4.85 (d, 1H, J_{3,4} = 4.6 Hz, H₃).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 27.1 (C₂); 48.7 (C₄); 52.2 (C₁); 59.7 (OMe); 66.6 (C₃); 85.6 (C₃); 114.4 (CN); 164.6 (C₂); 172.4 (COO).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 43 Y 44



Monolactama (g, mmol)	R ³	Monolactama (g, %) ^a
19 (0.93, 2.39)	OMe	43 (0.64, 85)
20 (2.88, 7.43)	Et	44 (1.79, 77)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Las ozonolisis de las monolactamas **19** y **20**, según el protocolo descrito en la página 102, condujeron a las monolactamas **43** y **44**, respectivamente, con los rendimientos indicados en el esquema.

1-(1-terc-butildimetilsililoxi-2-metil-2-propanil)-4α-formil-3α-metoxi-2-azetidionona (**43**)

C₁₅H₂₉NO₄Si M_m: 315.48 g/mol

R_f: 0.19 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1758, 1730, 1092.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 0.03 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.88 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.27 y 1.30 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.52 (d, 1H, J_{2a,2b} = 10.4 Hz, H_{2a}); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.67 (d, 1H, J_{2b,2a} = 10.4 Hz, H_{2b}); 4.09 (dd, 1H, J_{4,3} = 4.6 Hz, J_{4,5} = 7.0 Hz, H₄); 4.64 (d, 1H, J_{3,4} = 4.6 Hz, H₃); 9.74 (d, 1H, J_{5,4} = 7.0 Hz, H₅).

1-(1-terc-butildimetilsililoxi-2-metil-2-propanil)-3 α -etil-4 α -formil-2-azetidionona (44)

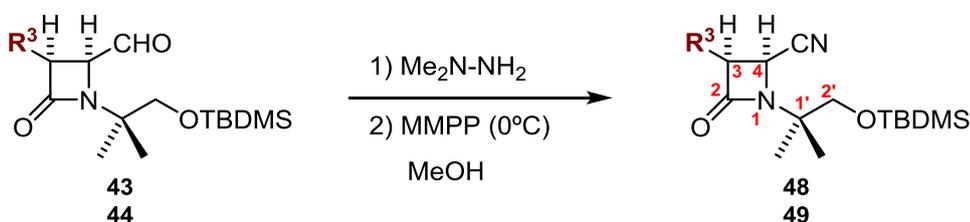
C₁₆H₃₁NO₃Si M_m: 313.51 g/mol

R_f: 0.30 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1754, 1730, 1096.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 0.03 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.87 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 0.97 (t, 3H, J = 7.0 Hz, C₃-CH₂CH₃); 1.27 y 1.30 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.52–1.83 (m, 2H, C₃-CH₂CH₃); 3.16–3.28 (m, 1H, H₃); 3.54 (d, 1H, J_{2a,2b} = 10.5 Hz, H_{2a}); 3.66 (d, 1H, J_{2b,2a} = 10.5 Hz, H_{2b}); 4.14 (dd, 1H, J_{4,3} = 5.6 Hz, J_{4,5} = 7.0 Hz, H₄); 9.74 (d, 1H, J_{5,4} = 7.0 Hz, H₅).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 48 Y 49



Monolactama (g, mmol)	R ³	Monolactama (g, %) ^a
43 (0.64, 2.03)	OMe	48 (0.60, 94)
44 (1.80, 5.74)	Et	49 (1.60, 90)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Las transformaciones de los aldehídos **43** y **44**, según el protocolo descrito en la página 103, condujeron a las nitrilomonolactamas **48** y **49** respectivamente, con los rendimientos que se indican en el esquema.

1-(1-terc-butildimetilsililoxi-2-metil-2-propanil)-4 α -ciano-3 α -metoxi-2-azetidionona (48)

C₁₅H₂₈N₂O₃Si M_m: 312.48 g/mol

R_f: 0.29 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2246, 1763, 1110.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 0.05 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.88 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.31 y 1.36 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.53 (d, 1H, J_{2a,2b} = 10.4 Hz, H_{2a}); 3.62 (s, 3H, OMe); 3.69 (d, 1H, J_{2b,2a} = 10.4 Hz, H_{2b}); 4.34 (d, 1H, J_{4,3} = 4.5 Hz, H₄); 4.65 (d, 1H, J_{3,4} = 4.5 Hz, H₃);

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 18.4 (C_{tBu}); 22.6 (2C, C₁-Me₂); 23.1 (2C, ^tBuSiMe₂); 25.9 (3C, ^tBuSiMe₂); 46.9 (C₄); 58.5 (C₁); 59.7 (OMe); 69.0 (C₂); 83.8 (C₃); 116.4 (CN); 167.0 (C₂).

1-(1-terc-butildimetilsililoxi-2-metil-2-propanil)-4 α -ciano-3 α -etil-2-azetidionona (49)

C₁₆H₃₀N₂O₂Si M_m: 310.51 g/mol

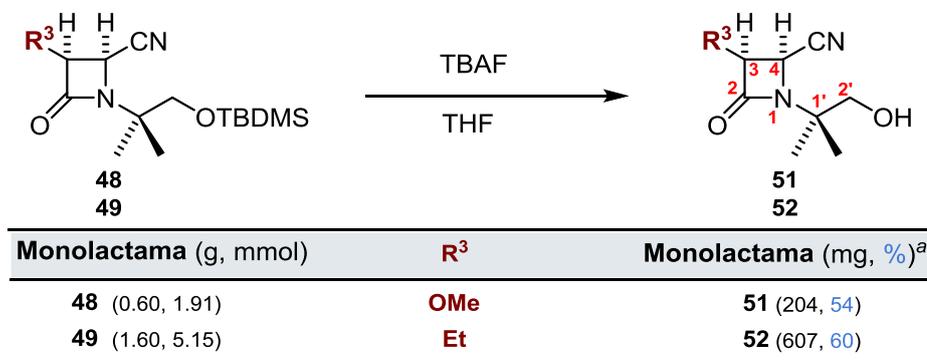
R_f: 0.45 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2241, 1761, 1112.

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz): 0.05 (s, 6H, ^tBuSiMe₂); 0.90 (s, 9H, ^tBuSiMe₂); 1.11 (t, 3H, J = 7.3 Hz, C₃-CH₂CH₃); 1.31 y 1.36 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.82–2.03 (m, 2H, C₃-CH₂CH₃); 3.14–3.29 (m, 1H, H₃); 3.55 (d, 1H, J_{2a,2b} = 10.2 Hz, H_{2a}); 3.72 (d, 1H, J_{2b,2a} = 10.2 Hz, H_{2b}); 4.40 (d, 1H, J_{4,3} = 5.4 Hz, H₄).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 11.7 ($\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 18.4 (C_{tBu}); 20.9 ($\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 22.8 (2C, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 23.1 (2C, tBuSiMe_2); 25.9 (3C, tBuSiMe_2); 43.9 (C_4); 53.8 (C_3); 58.8 (C_1); 69.0 (C_2); 117.4 (CN); 168.0 (C_2).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 51 Y 52



^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Sobre una disolución del correspondiente sisilderivado **48** o **49** en THF anhidro y desoxigenado (40.0 mL para **48**; 51.6 mL para **49**) se adicionan bajo atmosfera de árgon 4.0 mL o 5.16 mL de TBAF 1M en THF y la mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta que por CCF se observa la desaparición del material de partida. Entonces, se vierte sobre una disolución saturada de NH_4Cl a 0°C , se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y del filtrado, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. Los productos brutos de reacción se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, aislándose las monolactamas **51** y **52** con los rendimientos especificados en el esquema.

1-(1-hidroxi-2-metil-2-propanil)-4 α -ciano-3 α -metoxi-2-azetidionona (51)

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ M_m : 198.22 g/mol

R_f : 0.19 (hex./AcOEt 1:1)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3460, 2252, 1763.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.29 y 1.39 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 3.61 (d, 1H, $J_{2a,2b} = 13.1$ Hz, H_{2a}); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.66 (d, 1H, $J_{2b,2a} = 13.1$ Hz, H_{2b}); 4.28 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.4$ Hz, H_4); 4.75 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.4$ Hz, H_3).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 22.6 (2C, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 45.4 (C_4); 59.6 (OMe); 60.3 (C_1); 69.2 (C_2); 82.9 (C_3); 115.7 (CN); 167.4 (C_2).

1-(1-hidroxi-2-metil-2-propanil)-4 α -ciano-3 α -etil-2-azetidionona (52)

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ M_m : 196.25 g/mol

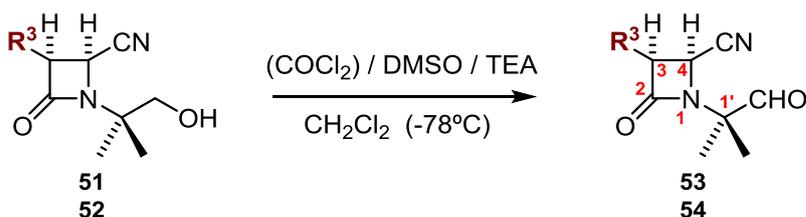
R_f : 0.30 (hex./AcOEt 1:1)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3467, 2248, 1761.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.13 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 1.29 y 1.39 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.80–2.02 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 3.26–3.38 (m, 1H, H_3); 3.60 (d, 1H, $J_{2a,2b} = 13.2$ Hz, H_{2a}); 3.64 (d, 1H, $J_{2b,2a} = 13.2$ Hz, H_{2b}); 4.33 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 11.6 ($\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 20.6 ($\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 22.6 (2C, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 42.4 (C_4); 52.9 (C_3); 60.5 (C_1); 69.4 (C_2); 116.7 (CN); 168.5 (C_2).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 53 Y 54



Monolactama (mg, mmol)	R^3	Monolactama (mg, %) ^a
51 (204, 1.03)	OMe	53 (137, 68)
52 (607, 3.09)	Et	54 (450, 75)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Las oxidaciones de Swern de los alcoholes **51** y **52**, siguiendo el protocolo descrito en la página 101, condujeron a los nitriloaldehídos **53** y **54**, respectivamente, con los rendimientos indicados en el esquema.

1-(2-metil-1-oxo-2-propanil)-4 α -ciano-3 α -metoxi-2-azetidionona (53)

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ M_m : 196.20 g/mol

R_f : 0.23 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2252, 1774, 1716.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.50 y 1.61 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 3.63 (s, 3H, OMe); 4.41 (d, 1H, $J_{4,3} = 4.4$ Hz, H_4); 4.82 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.4$ Hz, H_3); 9.57 (s, 1H, CHO).

1-(2-metil-1-oxo-2-propanil)-4 α -ciano-3 α -etil-2-azetidionona (54)

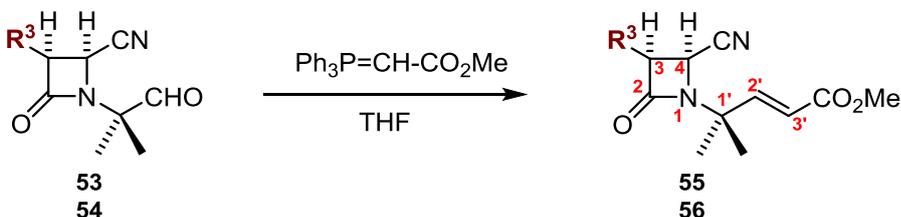
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ M_m : 194.23 g/mol

R_f : 0.36 (hex./AcOEt 8:2)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2248, 1774, 1716.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.15 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 1.50 y 1.61 (2s, 6H, $\text{C}_1\text{-Me}_2$); 1.81-2.12 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{CH}_3$); 3.39-3.50 (m, 1H, H_3); 4.45 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, H_4); 9.46 (s, 1H, CHO).

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 55 Y 56



Monolactama (mg, mmol)	R^3	Monolactama (mg, %) ^a
53 (137, 0.70)	OMe	55 (90, 51)
54 (450, 2.32)	Et	56 (250, 43)

^a Rendimientos calculados para los compuestos purificados por CC.

Las reacciones de Wittig de los aldehídos **53** y **54** con el iluro estabilizado metoxicarbonilmetilideno-trifenilfosforano, siguiendo el procedimiento descrito en la página 102, condujeron en 2h a las monolactamas **55** y **56**, respectivamente, con los rendimientos detallados en el esquema.

1-(1-metoxicarbonil-3-metil-1-buten-3-il)-4 α -ciano-3 α -metoxi-2-azetidiona (55)

C₁₂**H**₁₆**N**₂**O**₄ **M**_m: 252.27 g/mol

R_f: 0.27 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2248, 1768, 1723, 1662, 989.

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz): 1.58 y 1.62 (2s, 6H, C₁-Me₂); 3.63 (s, 3H, OMe); 3.76 (s, 3H, CO₂Me); 4.38 (d, 1H, J_{4,3} = 4.5 Hz, H₄); 4.69 (d, 1H, J_{3,4} = 4.5 Hz, H₃); 5.92 (d, 1H, J_{3,2} = 15.9 Hz, H₃); 6.92 (d, 1H, J_{2,3} = 15.9 Hz, H₂).

RMN ¹³**C**, δ (ppm) (50 MHz): 25.6 y 25.8 (C₁-Me₂); 46.3 (C₄); 52.1 (COOMe); 58.1 (C₁); 59.5 (OMe); 83.5 (C₃); 115.2 (CN); 120.8 (C₃); 148.5 (C₂); 164.0 y 166.4 (C₂ y COOMe).

1-(1-metoxicarbonil-3-metil-1-buten-3-il)-4 α -ciano-3 α -etil-2-azetidiona (56)

C₁₃**H**₁₈**N**₂**O**₃ **M**_m: 250.29 g/mol

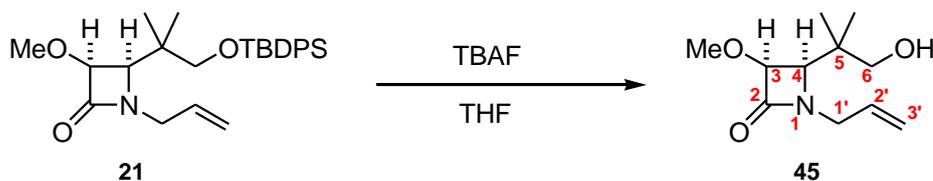
R_f: 0.42 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2235, 1767, 1729, 1112.

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz): 1.12 (t, 3H, J = 7.3 Hz, C₃-CH₂CH₃); 1.58 y 1.62 (2s, 6H, C₁-Me₂); 1.80–2.10 (m, 2H, C₃-CH₂CH₃); 3.24–3.39 (m, 1H, H₃); 3.75 (s, 3H, CO₂Me); 4.28 (d, 1H, J_{4,3} = 5.4 Hz, H₄); 5.89 (d, 1H, J_{3,2} = 15.8 Hz, H₃); 6.92 (d, 1H, J_{2,3} = 15.8 Hz, H₂).

RMN ¹³**C**, δ (ppm) (50 MHz): 11.7 (C₃-CH₂CH₃); 20.9 (C₃-CH₂CH₃); 25.5 y 25.6 (C₁-Me₂); 42.7 (C₄); 52.1 (COOMe); 54.2 (C₃); 58.0 (C₁); 116.6 (CN); 120.4 (C₃); 149.2 (C₂); 166.6 y 167.9 (C₂ y COOMe).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 45



Sobre una disolución del compuesto **21** (2.00 g, 4.43 mmol) en THF anhidro y desoxigenado (44.3 mL) se adiciona bajo atmosfera de árgon TBAF 1M en THF (4.43 mL) y la mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta que por CCF se observa la desaparición del material de partida. A continuación, se vierte sobre una disolución saturada de NH₄Cl a 0°C, se decantan las fases y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se elimina el disolvente destilando a presión reducida. El producto bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y con hexano/AcOEt 1:1 se aislaron 810 mg del hidroilo **45** (86%).

1-alil-4 α -(1-hidroxi-2-metil-2-propanil)-3 α -metoxi-2-azetidiona (45)

C₁₁**H**₁₉**N****O**₃ **M**_m: 213.27 g/mol

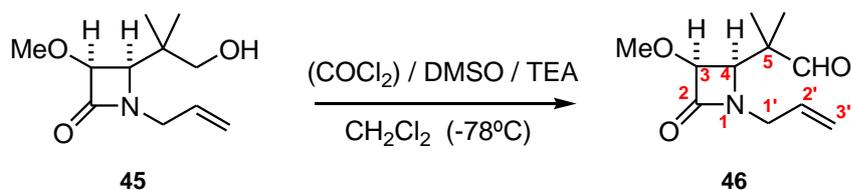
R_f: 0.20 (hex./AcOEt 1:1)

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3429, 3060, 1741.

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz): 1.44 (s, 6H, C₅-Me₂); 3.58 (s, 3H, OMe); 3.64 (d, 1H, J_{6a,6b} = 7.0 Hz, H_{6a}); 3.73 (d, 1H, J_{6b,6a} = 7.0 Hz, H_{6b}); 3.79 (d, 1H, J_{4,3} = 5.2 Hz, H₄); 4.15 (dd, 1H, J_{1a,3'} = 1.4 Hz, J_{1a,2'} = 5.2 Hz, H_{1a}); 4.24 (dd, 1H, J_{1b,3'} = 1.4 Hz, J_{1b,2'} = 5.2 Hz, H_{1b}); 4.55 (d, 1H, J_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 5.26 (d, 1H, J_{3a,2'} = 11.4 Hz, H_{3a}); 5.27 (d, 1H, J_{3b,2'} = 15.8 Hz, H_{3b}); 5.60–5.85 (m, 1H, H₂).

RMN ¹³**C**, δ (ppm) (50 MHz): 21.8 y 22.5 (C₅-Me₂); 38.7 (C₅); 44.6 (C₁); 59.7 (OMe); 64.4 (C₄); 69.6 (C₆); 84.6 (C₃); 119.2 (C₃); 131.9 (C₂); 168.8 (C₂).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 46



La oxidación de Swern del alcohol **45** (810 mg, 3.80 mmol), siguiendo el protocolo descrito en la página 101, condujo al aldehído **46** (400 mg, 50%).

1-alil-4 α -(2-metil-1-oxo-2-propanil)-3 α -metoxi-2-azetidiona (46)

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ M_m : 211.26 g/mol

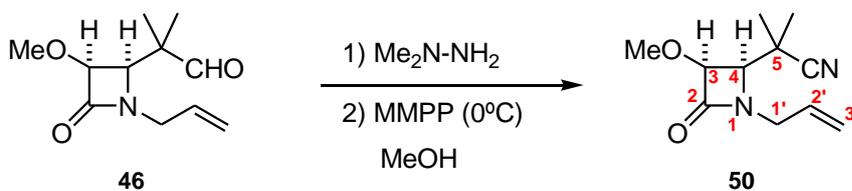
R_f : 0.20 (hex./AcOEt 7:3)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3042, 1741, 1715.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.17 (s, 6H, $\text{C}_5\text{-Me}_2$); 3.53 (s, 3H, OMe); 3.75 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, H_4); 3.95–4.05 (m, 2H, H_1); 4.47 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 5.18 (d, 1H, $J_{3a,2} = 17.0$ Hz, H_{3a}); 5.20 (d, 1H, $J_{3b,2'} = 10.2$ Hz, H_{3b}); 5.59–5.76 (m, 1H, H_2); 9.52 (s, 1H, CHO).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 21.4 y 22.6 ($\text{C}_5\text{-Me}_2$); 37.4 (C_5); 44.5 (C_1); 59.8 (OMe); 63.0 (C_4); 84.5 (C_3); 119.5 (C_3); 131.5 (C_2); 168.9 (C_2); 204.7 (CHO).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 50



La transformación del aldehído **46** (400 mg, 1.89 mmol), según el protocolo descrito en la página 103, condujo a la nitrilomonolactama **50** (104 mg, 28%).

1-alil-4 α -(2-ciano-2-propanil)-3 α -metoxi-2-azetidiona (50)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ M_m : 208.26 g/mol

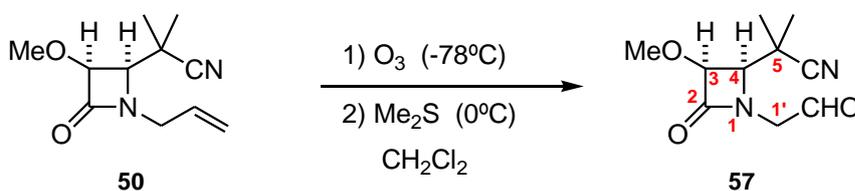
R_f : 0.50 (hex./AcOEt 7:3)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3080, 2240, 1768.

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.44 (s, 6H, $\text{C}_5\text{-Me}_2$); 3.58 (s, 3H, OMe); 3.79 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.1$ Hz, H_4); 4.16 (d, 1H, $J_{1a,2'} = 5.2$ Hz, H_{1a}); 4.24 (d, 1H, $J_{1b,2'} = 5.2$ Hz, H_{1b}); 4.55 (d, 1H, $J_{3,4} = 5.1$ Hz, H_3); 5.27 (d, 1H, $J_{3a,2} = 15.8$ Hz, H_{3a}); 5.27 (d, 1H, $J_{3b,2'} = 10.0$ Hz, H_{3b}); 5.63–5.75 (m, 1H, H_2).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 23.0 y 23.7 ($\text{C}_5\text{-Me}_2$); 34.1 (C_5); 44.0 (C_1); 60.0 (OMe); 62.8 (C_4); 84.5 (C_3); 120.2 (C_3); 123.6 (CN); 131.0 (C_2); 167.9 (C_2).

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 57



La ozonolisis de la monolactama **50** (104 mg, 0.50 mmol), según el protocolo descrito en la página 102, condujo a la monolactama **57** (86 mg, 83%).

4 α -(2-ciano-2-propanil)-3 α -metoxi-1-(1-oxo-2-etil)-2-azetidionona (57)

C₁₀**H**₁₄**N**₂**O**₃ **M**_m: 210.23 g/mol.

R_f: 0.30 (hex./AcOEt 7:3)

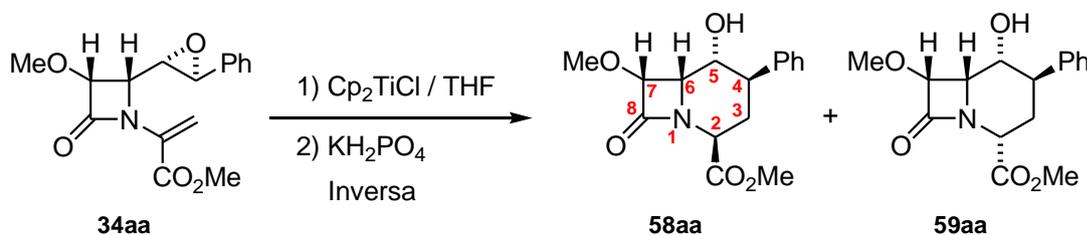
IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 2248, 1754, 1716.

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz): 1.43 (s, 6H, C₅-Me₂); 3.56 (s, 3H, OMe); 4.04 (d, 1H, J_{4,3} = 5.2 Hz, H₄); 4.09 (d, 1H, J_{1a,1b} = 19.6 Hz, H_{1a}); 4.53 (d, 1H, J_{1b,1a} = 19.6 Hz, H_{1b}); 4.73 (d, 1H, J_{3,4} = 5.2 Hz, H₃); 9.55 (s, 1H, CHO).

RMN ¹³**C**, δ (ppm) (50 MHz): 22.2 y 23.7 (C₅-Me₂); 34.3 (C₅); 51.0 (C₁); 60.1 (OMe); 64.0 (C₄); 84.8 (C₃); 123.6 (CN); 168.9 (C₂); 195.0 (CHO).

5.5.6.- REACCIONES DE EPOXIMONOLACTAMAS CON Cp₂TiCl

SÍNTESIS DE LAS BILACTAMAS 58aa Y 59aa



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de **34aa** (315 mg, 1.04 mmol) con Cp₂TiCl mediante adición inversa, condujo en 1 h a los diastereoisómeros **58aa** y **59aa** (133 mg, 42%) en proporción 2:3.

4 β -fenil-5 α -hidroxi-7 α -metoxi-2 β -metoxicarbonil-6 β H-carbacefamicina (58aa)

4 β -fenil-5 α -hidroxi-7 α -metoxi-2 α -metoxicarbonil-6 β H-carbacefamicina (59aa)

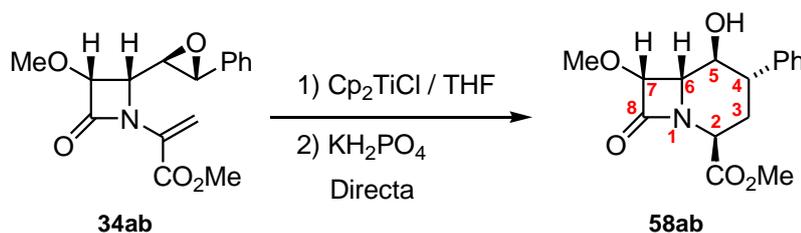
C₁₆**H**₁₉**N****O**₅ **M**_m: 305.33 g/mol

R_f: 0.20 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 3490, 1765, 1742, 1496, 1211, 1006, 766, 700.

RMN ¹**H**, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis el isómero **58aa**: 2.16 (2.20) (ddd, 1H, J_{3a,2} = 4.8 (3.1) Hz, J_{3a,4} = 6.8 (7.0) Hz, J_{3a,3b} = 14.6 (14.4) Hz, H_{3a}); 2.87 (2.64) (ddd, 1H, J_{3b,4} = 5.7 (5.6) Hz, J_{3b,2} = 11.6 (2.8) Hz, J_{3b,3a} = 14.6 (14.4) Hz, H_{3b}); 3.41–3.49 (3.17–3.27) (m, 1H, H₄); 3.58 (4.07) (dd, 1H, J_{6,5} = 1.8 (2.7) Hz, J_{6,7} = 4.6 Hz, H₆); 3.61 (3.66) (s, 3H, OMe); 3.84 (3.52) (s, 3H, COOMe); 4.16 (dd, 1H, J_{2,3a} = 4.8 Hz, J_{2,3b} = 11.6 Hz, H₂); 4.51–4.54 (m, 1H, H₅ (H₂)); 4.56 (4.76) (d, 1H, J_{7,6} = 4.6 Hz, H₇); 7.19–7.37 (m, 5H, H_{Ph}).

SÍNTESIS DE LA BILACTAMA 58ab



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de **34ab** (127 mg, 0.42 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición directa, condujo en 1 h a la bilactama **58ab** (20 mg, 16%) y al producto de partida inalterado **34ab** (38 mg, 30%).

4 α -fenil-5 β -hidroxi-7 α -metoxi-2 β -metoxicarbonil-6 β H-carbacefamicina (58ab)

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ M_m : 305.33 g/mol

R_f : 0.18 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = +39$ (c=1, CHCl_3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3455, 1761, 1744, 1495, 1212, 1063, 1023, 895, 759, 702.

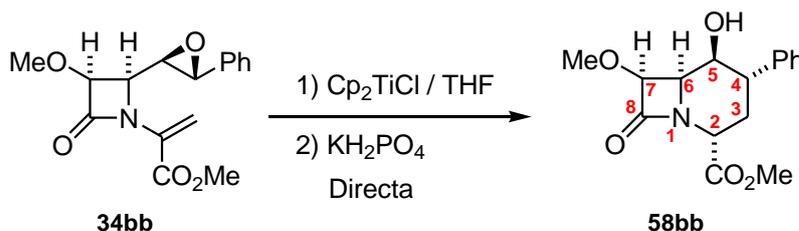
RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 2.13 (ddd, 1H, $J_{3a,2} = 6.7$ Hz, $J_{3a,4} = 13.0$ Hz, $J_{3a,3b} = 14.0$ Hz, H_{3a}); 2.24 (ddd, 1H, $J_{3b,2} = 1.2$ Hz, $J_{3b,4} = 3.4$ Hz, $J_{3b,3a} = 14.0$ Hz, H_{3b}); 2.75 (ddd, 1H, $J_{4,3b} = 3.4$ Hz, $J_{4,5} = 10.4$ Hz, $J_{4,3a} = 13.0$ Hz, H_4); 3.58 (s, 3H, OMe); 3.78 (s, 3H, COOMe); 3.82 (dd, 1H, $J_{6,7} = 4.0$ Hz, $J_{6,5} = 8.6$ Hz, H_6); 3.93 (dd, 1H, $J_{5,6} = 8.6$ Hz, $J_{5,4} = 10.4$ Hz, H_5); 4.65 (dd, 1H, $J_{2,3b} = 1.2$ Hz, $J_{2,3a} = 6.7$ Hz, H_2); 4.72 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.0$ Hz, H_7); 7.23–7.38 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 34.2 (C_3); 45.3 (C_4); 49.2 (C_2); 52.7 (COOMe); 57.7 (C_6); 59.1 (OMe); 69.5 (C_5); 85.2 (C_7); 127.7, 128.0 (2C) y 129.1 (2C) (CH_{Ph}); 139.4 (C_{Ph}^+); 166.4 (C_8); 170.2 (COO).

HMBC: ver tabla en página 163.

EM alta resolución, Q–TOF: 328.1161 ($\text{M}^+\text{+Na}$); calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 328.1161.

SÍNTESIS DE LA BILACTAMA 58bb



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de **34bb** (280 mg, 0.92 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición directa condujo en 1 h a la bilactama **58bb** (40 mg, 14%) y al producto de partida inalterado **34bb** (84 mg, 30%).

4 α -fenil-5 β -hidroxi-7 β -metoxi-2 α -metoxicarbonil-6 α H-carbacefamicina (58bb)

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ M_m : 305.33 g/mol

R_f : 0.20 (hex./AcOEt 1:1).

$[\alpha]_D = -38$ (c=1, CHCl_3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3490, 1765, 1742, 1496, 1211, 1109, 1006, 766, 700.

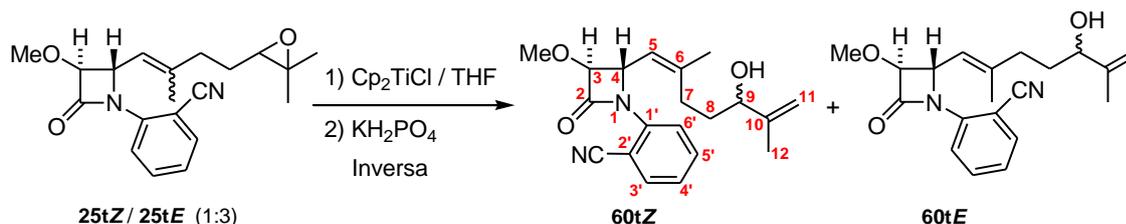
RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 2.20 (ddd, 1H, $J_{3a,2} = 3.1$ Hz, $J_{3a,4} = 7.0$ Hz, $J_{3a,3b} = 14.4$ Hz, H_{3a}); 2.64 (ddd, 1H, $J_{3b,2} = 2.8$ Hz, $J_{3b,4} = 5.6$ Hz, $J_{3b,3a} = 14.4$ Hz, H_{3b}); 3.22 (ddd, 1H, $J_{4,3b} = 5.6$ Hz, $J_{4,5} = 6.8$ Hz, $J_{4,3a} = 7.0$ Hz, H_4); 3.52 (s, 3H, COOMe); 3.66 (s, 3H, OMe); 4.07 (dd, 1H, $J_{6,5} = 2.7$ Hz, $J_{6,7} = 4.6$ Hz, H_6); 4.50 (dd, 1H, $J_{5,6} = 2.7$ Hz, $J_{5,4} = 6.8$ Hz, H_5); 4.50–4.53 (m, 1H, H_2); 4.76 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.6$ Hz, H_7); 7.19–7.37 (m, 5H, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 27.5 (C_3); 43.0 (C_4); 48.9 (C_2); 51.9 (C_6); 52.3 (COOMe); 59.8 (OMe); 68.5 (C_5); 85.3 (C_7); 126.8, 127.2 (2C) y 128.6 (2C) (CH_{Ph}); 140.1 (C_{Ph}^+); 168.3 (C_8); 171.1 (COO).

HMBC: ver tabla en página 163.

EM alta resolución, Q–TOF: 328.1157 ($\text{M}^+\text{+Na}$); calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$: 328.1161.

SÍNTESIS DE LAS MONOLACTAMAS 60tZ Y 60tE



Siguiendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de una mezcla 1:3 de las monolactamas **25tZ** / **25tE** (150 mg, 0.44 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición inversa, condujo en 1 h a los diastereoisómeros **60tZ** (12 mg, 8%) y **60tE** (60 mg, 40%).

1-(o-cianofenil)-4-α-(5-hidroxi-2,6-dimetil-1,6-heptadienil)-3-β-metoxi-2-azetidiona (60tZ)

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ M_m : 340.42 g/mol

R_f : 0.43 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3504, 3070, 2227, 1764, 1655, 1597, 1492, 1012, 900, 763.

RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.49–1.55 (m, 2H, H_8); 1.74 (s, 6H, $\text{C}_6\text{-Me}$ y H_{12}); 2.25–2.40 (m, 2H, H_7); 3.59 (s, 3H, OMe); 3.97 (dd, 1H, $J_{9,8a} = 4.7$ Hz, $J_{9,8b} = 7.7$ Hz, H_9); 4.07 (s, 1H, OH); 4.40 (d, 1H, $J_{3,4} = 1.8$ Hz, H_3); 4.84 y 4.97 (2s, 2H, H_{11}); 5.14 (d, 1H, d, $J_{5,4} = 9.6$ Hz, H_5); 5.33 (dd, 1H, $J_{4,3} = 1.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.6$ Hz, H_4); 7.24 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7.6$ Hz, H_4'); 7.55–7.62 (m, 2H, H_3' y H_5'); 7.67 (d, 1H, $J_{6',5'} = 8.0$ Hz, H_6').

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 17.8 (C_{12}); 23.4 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 27.0 (C_8); 28.8 (C_7); 58.0 (OMe); 59.7 (C_4); 74.3 (C_9); 89.7 (C_3); 104.1 (C_2); 110.5 (C_{11}); 116.8 (CN); 120.7 (C_5); 123.3 (C_6'); 125.5 (C_4'); 133.7 (C_3'); 134.0 (C_5'); 137.9 (C_1'); 144.5 (C_6); 147.8 (C_{10}); 164.9 (C_2).

HMBC: ver tabla en página 164.

EM alta resolución, Q–TOF: 363.1689 ($\text{M}^+\text{+Na}$); calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$: 363.1679.

1-(o-cianofenil)-4-α-(5-hidroxi-2,6-dimetil-1,6-heptadienil)-3-β-metoxi-2-azetidiona (60tE)

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ M_m : 340.42 g/mol

R_f : 0.29 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3480, 3070, 2228, 1766, 1598, 1492, 1346, 1032, 740.

RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.55–1.62 (m, 2H, H_8); 1.87 (s, 6H, $\text{C}_6\text{-Me}$ y H_{12}); 2.00–2.10 (m, 2H, H_7); 3.56 (s, 3H, OMe); 3.94 (dd, 1H, $J_{9,8a} = 6.8$ Hz, $J_{9,8b} = 7.7$ Hz, H_9); 3.96 (s, 1H, OH); 4.38 (d, 1H, $J_{3,4} = 1.8$ Hz, H_3); 4.78 y 4.86 (2s, 2H, H_{11}); 5.11 (d, 1H, $J_{5,4} = 9.3$ Hz, H_5); 5.21 (dd, 1H, $J_{4,3} = 1.8$ Hz, $J_{4,5} = 9.3$ Hz, H_4); 7.22 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7.6$ Hz, H_4'); 7.53–7.59 (m, 2H, H_3' y H_5'); 7.76 (d, 1H, $J_{6',5'} = 8.2$ Hz, H_6').

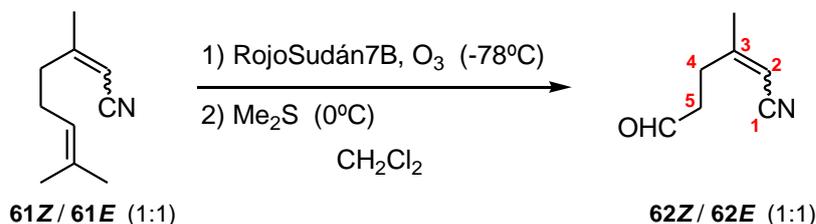
RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 17.1 (C_{12}); 17.1 ($\text{C}_6\text{-Me}$); 32.6 (C_8); 35.5 (C_7); 58.0 (OMe); 60.1 (C_4); 75.0 (C_9); 89.6 (C_3); 103.4 (C_2); 111.1 (C_{11}); 116.8 (CN); 119.6 (C_5); 123.3 (C_6'); 125.5 (C_4'); 133.6 (C_3'); 134.0 (C_5'); 137.9 (C_1'); 144.2 (C_6); 147.1 (C_{10}); 164.9 (C_2).

HMBC: ver tabla en página 165.

EM alta resolución, Q–TOF: 363.1682 ($\text{M}^+\text{+Na}$); calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$: 363.1679.

5.5.7.- PREPARACIÓN DE CIANOCARBONILOS LINEALES

SÍNTESIS DE LOS CIANOCARBONILOS 62Z Y 62E



Sobre una disolución de la mezcla comercial 1:1 de nitrilos **61Z / 61E** (1.25 g, 8.38 mmol) en CH_2Cl_2 (170 mL) se adiciona una disolución de Rojo Sudán 7B al 5% en EtOH (3.4 mL) y seguidamente, se hace pasar una corriente de O_3 hasta desaparición del color rojo. Entonces, se borbotea O_2 durante 20 min y a continuación se añade un exceso de Me_2S . La nueva mezcla de reacción se mantiene en agitación durante 1 hora a 0°C y, seguidamente, se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en AcOEt, se lava con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 veces), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y, del filtrado, se elimina el disolvente por destilación a presión reducida. El bruto de reacción se purifica por cromatografía sobre gel de sílice y con hexano/AcOEt 8:2 se aislaron 722 mg de una mezcla 1:1 de los diastereoisómeros **62Z / 62E** (70%).

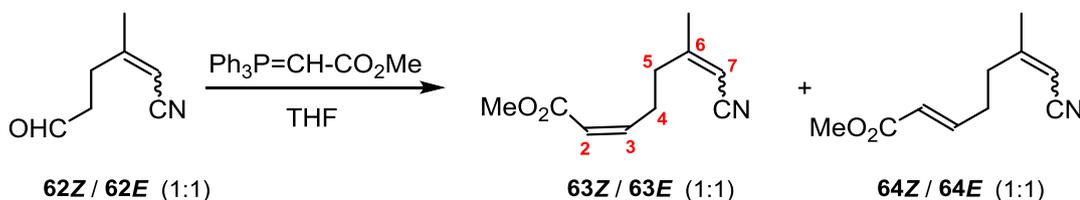
3-metil-6-oxo-2-hexenitrilo (62Z) y (62E)

$\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$ M_m : 123.15 g/mol

R_f : 0.40 (hex./AcOEt 7:3).

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis el isómero **62E**: 1.92 (2.05) (s, 3H, $\text{C}_3\text{-Me}$); 2.34 (t, 2H, $J_{4,5} = 7.9$ Hz, H_4); 2.56 (t, 2H, $J_{5,4} = 7.9$ Hz, H_5); 5.16 (s, 1H, H_2); 9.80 (s, 1H, CHO).

SÍNTESIS DE LOS CIANOCARBONILOS 63Z / 63E Y 64Z / 64E



La reacción de Wittig de la mezcla 1:1 de aldehídos **62Z / 62E** (222 mg, 1.80 mmol) con el iluro estabilizado metoxicarbonilmetiliden-trifenilfosforano, siguiendo el procedimiento descrito en la página 102 condujo a una mezcla de los compuestos **63** (20 mg, 6%) y **64** (180 mg, 56%). Cada uno de estos compuestos estaba constituido como una mezcla de isómeros Z/E , que en ninguno de los casos se pudo resolver por cromatografía de mezclas enriquecidas.

(2Z,6Z/E)-7-ciano-6-metil-2,6-heptadienoato de metilo (63Z / 63E)

R_f : 0.48 (hex./AcOEt 7:3).

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ M_m : 179.22 g/mol

RMN ^1H , δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis el isómero **63E**: 1.95 (2.08) (s, 3H, $\text{C}_6\text{-Me}$); 2.26–2.37 (m, 1H, H_{4a}); 2.57 (t, 2H, $J_{5,4} = 7.4$ Hz, H_5); 2.81–2.97 (m, 1H, H_{4b}); 3.72 (s, 3H, COOMe); 5.15 (s, 1H, H_7); 5.85 (d, 1H, $J_{2,3} = 11.6$ Hz, H_2); 6.20 (dt, 1H, H_3).

(2E,6Z/E)-7-ciano-6-metil-2,6-heptadienoato de metilo (64Z / 64E)

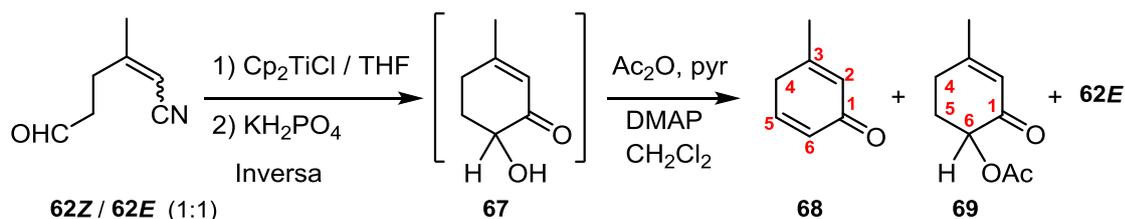
$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ M_m : 179.22 g/mol

R_f: 0.35 (hex./AcOEt 7:3).

RMN ¹H, δ (ppm) (200 MHz), entre paréntesis el isómero **64E**: 1.88 (2.02) (s, 3H, C₆-Me); 2.33–2.43 (m, 2H, H₄); 2.53 (t, 2H, J_{5,6} = 6.8 Hz, H₅); 3.68 (s, 3H, COOMe); 5.13 (5.10) (s, 1H, H₇); 5.83 (5.81) (d, 1H, J_{2,3} = 15.6 Hz, H₂); 6.86 (dt, 1H, J_{3,4} = 6.8 Hz, J_{3,2} = 15.6 Hz, H₃).

5.5.8.- REACCIONES DE CIANOCARBONILOS LINEALES Y MONOCÍCLICOS CON Cp₂TiCl

SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS 68 Y 69



Seguindo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de una mezcla 1:1 de los cianocarbonilos **62Z** y **62E** (500 mg, 4.06 mmol) con Cp₂TiCl mediante adición inversa, condujo en 2 h a un bruto de reacción que en IR presentaba bandas de absorción de grupos hidroxilo. Este bruto de reacción en atmósfera inerte, se disolvió en CH₂Cl₂ (2.0 mL) y se trató durante 24h a 0°C con anhídrido acético (0.29 mL, 3.05 mmol), piridina (0.25 mL, 3.05 mmol) y cantidades catalíticas de DMAP. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NH₄Cl a 0°C, se decantan las fases y la acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavan con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl, se secan sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtran y del filtrado, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice y con hexano/AcOEt 8:2 se aislan 132 mg de **68** (30%), 50 mg de **69** (7.5%) y 250 mg del isómero **62E** (50%) inalterado.

3-metil-2,5-ciclohexadienona (**68**)

C₇H₈O M_m: 108.14 g/mol

R_f: 0.55 (hex./AcOEt 7:3).

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 2.05 (s, 3H, C₃-Me); 2.96 y 3.01 (2s, 2H, H₄); 6.28 (sa, 1H, H₂); 6.40–6.50 (m, 2H, H₅ y H₆).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 21.1 (C₃-Me); 41.3 (C₄); 130.3 (C₂); 130.8 (C₆); 135.1 (C₅); 145.3 (C₃); 190.3 (C₁).

HMBC: ver tabla en página 166.

EM alta resolución, Q-TOF: 109.0644 (M⁺+H); calculado para C₇H₉O: 109.0648.

6-acetoxi-3-metil-2-ciclohexenona (**69**)

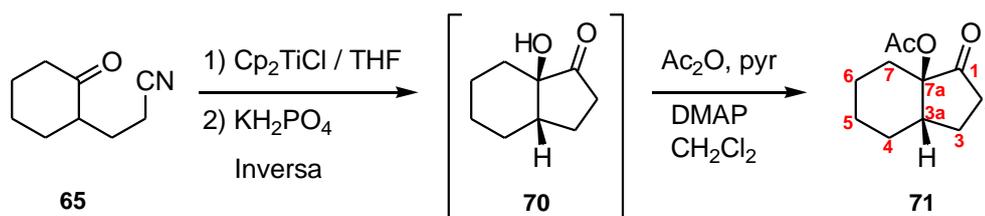
C₉H₁₂O₃ M_m: 168.19 g/mol

R_f: 0.30 (hex./AcOEt 7:3).

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 1.98 (s, 3H, C₃-Me); 2.05–2.11 (m, 2H, H₅); 2.18 (s, 3H, OOCMe); 2.22–2.42 (m, 2H, H₄); 5.31 (dd, 1H, J_{6,5a} = 5.4 Hz, J_{6,5b} = 13.3 Hz, H₆); 5.92 (sa, 1H, H₂).

RMN ¹³C, δ (ppm) (50 MHz): 21.1 (OOCMe); 24.4 (C₃-Me); 28.4 (C₄); 30.6 (C₅); 73.3 (C₆); 125.6 (C₂); 162.7 (C₃); 170.5 (OOCMe); 193.8 (C₁).

SÍNTESIS DEL COMPUESTO BICÍCLICO 71



Seguendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento del cianocarbonylo comercial **65** (300 mg, 1.92 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición inversa, condujo en 12 h a un bruto de reacción que en IR presentaba bandas de hidroxilo. Este bruto de reacción en atmósfera inerte, fue disuelto en CH_2Cl_2 (2.0 mL) y tratado durante 24h a 0°C con anhídrido acético (0.27 mL, 2.88 mmol), piridina (0.23 mL, 2.88 mmol) y cantidades catalíticas de DMAP. La mezcla de reacción se trabaja como en el caso anterior y con hexano/AcOEt 14:1 se aislaron 225 mg de **71** (60%).

7 α -acetoxi-3 β H-octahidroinden-1-ona (**71**)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ M_m : 196.24 g/mol

R_f : 0.15 (hex./AcOEt 9:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 1758, 1735, 1056, 1026, 963.

RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.32–1.62 (m, 8H, H_4 , H_5 , H_6 y H_7); 1.73 (dc, 1H, $J_{3\beta,2\beta} = 8.0$ Hz, $J_{3\beta,3a} = 11.5$ Hz, $J_{3\beta,2\alpha} = 11.5$ Hz, $J_{3\beta,3\alpha} = 11.5$ Hz, $\text{H}_{3\beta}$); 1.83 (dddd, 1H, $J_{3\alpha,2\beta} = 1.0$ Hz, $J_{3\alpha,3a} = 1.5$ Hz, $J_{3\alpha,2\alpha} = 10.0$ Hz, $J_{3\alpha,3\beta} = 11.5$ Hz, H_{3a}); 2.02 (s, 3H, OOCMe); 2.30 (ddd, 1H, $J_{2\beta,3\alpha} = 1.0$ Hz, $J_{2\beta,3\beta} = 8.0$ Hz, $J_{2\beta,2\alpha} = 19.0$ Hz, $\text{H}_{2\beta}$); 2.53 (ddd, 1H, $J_{2\alpha,3\alpha} = 10.0$ Hz, $J_{2\alpha,3\beta} = 11.5$ Hz, $J_{2\alpha,2\beta} = 19.0$ Hz, $\text{H}_{2\alpha}$); 2.84 (dt, 1H, $J_{3a,3\alpha} = 1.5$ Hz, $J_{3a,4\alpha} = 6.0$ Hz, $J_{3a,4\beta} = 6.0$ Hz, $J_{3a,3\beta} = 11.5$ Hz H_{3a}).

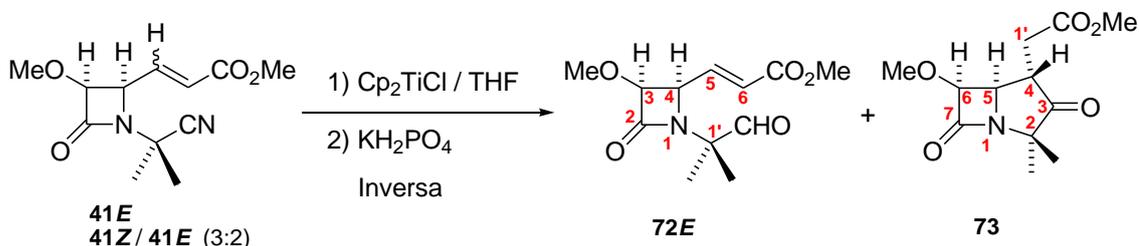
RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 19.9 (C_6); 20.7 (C_5); 20.9 (OOCMe); 21.7 (C_3); 23.8 (C_4); 27.5 (C_7); 34.5 (C_2); 36.2 (C_{3a}); 82.7 (C_{7a}); 169.7 (OOC); 213.7 (C_1).

HMBC: ver tabla en página 166.

EM alta resolución, Q-TOF: 219.0985 (M^+Na); calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 219.0992.

5.5.9.- REACCIONES DE CIANOCARBONIL-2-AZETIDINONAS CON Cp_2TiCl

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 72E Y LA BILACTAMA 73



Seguendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de la monolactama **41E** (240 mg, 0.95 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición inversa, condujo en 5 h a la monolactama **72E** (29 mg, 10%) y a la bilactama **73** (146 mg, 60%).

Del mismo modo, la reacción de una mezcla 3:2 de las monolactamas **41Z** / **41E** (150 mg, 0.59 mmol) condujo en 5h a la monolactama **72E** (15 mg, 10%) y a la bilactama **73** (90 mg, 60%).

1-(2-formil-2-propanil)-4α-(E-1-metoxicarbonil-2-etenil)-3α-metoxi-2-azetidiona (72E)

$C_{12}H_{17}NO_5$ M_m : 255.27 g/mol

R_f : 0.14 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 1755, 1727, 1677, 1030, 984, 742.

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.35 y 1.47 (2s, 6H, C_1-Me_2); 3.44 (s, 3H, OMe); 3.77 (s, 3H, CO_2Me); 4.44 (dd, 1H, $J_{4,3} = 4.9$ Hz, $J_{4,5} = 9.2$ Hz, H_4); 4.65 (d, 1H, $J_{3,4} = 4.9$ Hz, H_3); 6.10 (d, 1H, $J_{6,5} = 15.8$ Hz, H_6); 6.95 (dd, 1H, $J_{5,4} = 9.2$ Hz, $J_{5,6} = 15.8$ Hz, H_5); 9.49 (s, 1H, CHO).

2,2-dimetil-4α-metoxicarbonilmetil-6α-metoxi-3-oxo-5βH-carbapenamicina (73)

$C_{12}H_{17}NO_5$ M_m : 255.27 g/mol

R_f : 0.45 (hex./AcOEt 1:1).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 1762, 1733, 1644, 1020, 735.

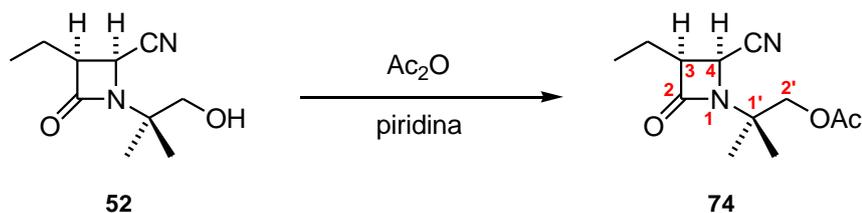
RMN 1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.25 y 1.55 (2s, 6H, C_2-Me_2); 2.67 (dd, 1H, $J_{1'a,4} = 4.1$ Hz, $J_{1'a,1'b} = 16.9$ Hz, $H_{1'a}$); 2.89 (dd, 1H, $J_{1'b,4} = 5.2$ Hz, $J_{1'b,1'a} = 16.9$ Hz, $H_{1'b}$); 2.93 (ddd, 1H, $J_{4,1'a} = 4.1$ Hz, $J_{4,1'b} = 5.2$ Hz, $J_{4,5} = 8.2$ Hz, H_4); 3.54 (s, 3H, OMe); 3.66 (s, 3H, CO_2Me); 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6} = 4.2$ Hz, $J_{5,4} = 8.2$ Hz, H_5); 4.65 (d, 1H, $J_{6,5} = 4.2$ Hz, H_6).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 21.3 y 23.8 (C_2-Me_2); 31.2 (C_1); 42.5 (C_4); 52.0 (COOMe); 56.3 (C_5); 59.0 (OMe); 64.6 (C_2); 83.2 (C_6); 171.1 y 171.2 (C_7 y COOMe); 217.1 (CO).

HMBC: ver tabla en página 167.

EM alta resolución, Q-TOF: 278.0995 (M^+Na); calculado para $C_{12}H_{17}NO_5Na$: 278.0999.

SÍNTESIS DE LA MONOLACTAMA 74



Sobre una disolución de la monolactama **52** (180 mg, 0.92 mmol) en 4.00 mL de piridina anhidra se adiciona bajo atmósfera de argón Ac_2O (0.18 mL, 1.84 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. A continuación, se vierte sobre una disolución saturada de NH_4Cl a $0^\circ C$, se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y se elimina el disolvente destilando a presión reducida. Se obtuvieron 200 mg de la monolactama **74** (91%).

1-(1-acetoxi-2-metil-2-propanil)-4α-ciano-3α-etil-2-azetidiona (74)

$C_{12}H_{18}N_2O_3$ M_m : 238.28 g/mol

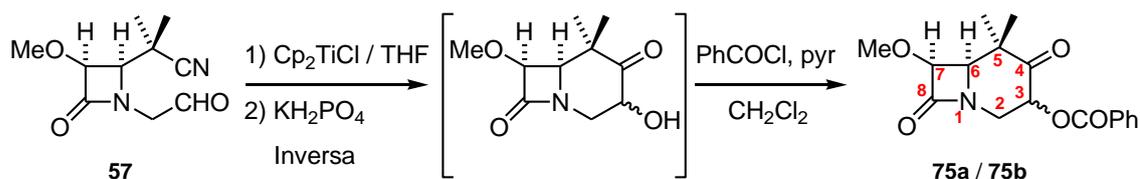
R_f : 0.35 (hex./AcOEt 7:3)

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 2235, 1754, 1729.

RMN 1H , δ (ppm) (200 MHz): 1.10 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz, $C_3-CH_2CH_3$); 1.40 y 1.46 (2s, 6H, C_1-Me_2); 1.75–1.99 (m, 2H, $C_3-CH_2CH_3$); 2.10 (s, 3H, OOCMe); 3.17–3.27 (m, 1H, H_3); 4.03 (d, 1H, $J_{2'a,2'b} = 11.4$ Hz, $H_{2'a}$); 4.23 (d, 1H, $J_{2'b,2'a} = 11.4$ Hz, $H_{2'b}$); 4.36 (d, 1H, $J_{4,3} = 5.3$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (50 MHz): 11.7 ($C_3-CH_2CH_3$); 20.7 ($C_3-CH_2CH_3$); 21.1 (OOCMe); 23.3 (2C, C_1-Me_2); 43.2 (C_4); 53.9 (C_3); 57.4 (C_1); 68.6 (C_2); 117.1 (CN); 167.8 (C_2); 170.9 (OOCMe).

SÍNTESIS DE LAS BILACTAMAS **75a** Y **75b**



Seguendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de la monolactama **57** (86.0 mg, 0.41 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición inversa, condujo en 12 h a un bruto de reacción que en IR presentaba bandas de hidroxilo. Este bruto de reacción en atmósfera inerte fue disuelto en CH_2Cl_2 (0.4 mL) y tratado durante 24h a 0°C con cloruro de benzoilo (0.07 mL, 0.62 mmol) y piridina (0.05 mL, 0.62 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NH_4Cl a 0°C , se decantan las fases y la acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavan con agua y con una disolución acuosa saturada de NaCl , se secan sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtran y del filtrado, el disolvente se elimina por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se cromatografía sobre gel de sílice y con hexano/ AcOEt 8:2 se aislaron 50 mg de una mezcla 1:1 de las bilactamas **75a** y **75b** (38%).

3 α /3 β -benzoiloxi-5,5-dimetil-7 α -metoxi-4-oxo-6 β H-carbacefamicina (75a / 75b)

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ M_m : 317.34 g/mol

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

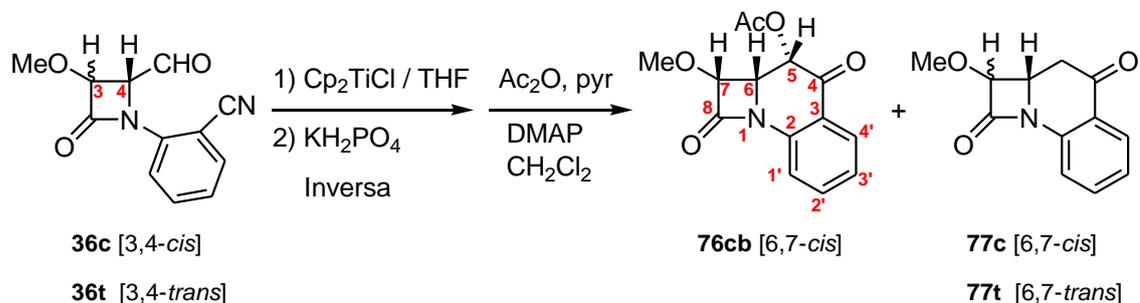
IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 1767, 1738, 1722.

RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **75b**: 1.21 (1.24) y 1.47 (2s, 6H, $\text{C}_5\text{-Me}_2$); 3.23 (dd, 1H, $J_{2a,3} = 11.2$ Hz, $J_{2a,2b} = 12.4$ Hz, H_{2a}); 3.45 (d, 1H, $J_{6,7} = 4.5$ Hz, H_6); 3.58 (3.59) (s, 3H, OMe); 4.60 (4.63) (dd, 1H, $J_{2b,3} = 8.0$ Hz, $J_{2b,2a} = 12.4$ Hz, H_{2b}); 4.73 (4.74) (d, 1H, $J_{7,6} = 4.5$ Hz, H_7); 5.78 (5.81) (dd, 1H, $J_{3,2b} = 8.0$ Hz, $J_{3,2a} = 11.2$ Hz, H_3); 7.44 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ph}); 7.58 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ph}); 8.05 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H_{Ph}).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz), entre paréntesis las señales del isómero **75b**: 19.5 (19.8) y 20.3 (20.4) ($\text{C}_5\text{-Me}_2$); 43.1 (43.9) (C_2); 49.6 (49.7) (C_5); 58.4 (60.1) (OMe); 61.7 (C_6); 69.5 (69.8) (C_3); 87.3 (C_7); 128.8 (129.1) (C_{Ph}); 128.7 (2C), 130.1 (2C) y 133.8 (133.9) (CH_{Ph}); 165.2 (165.3) (C_8); 167.1 (OCOPh); 203.9 (204.6) (C_4).

HMBC: ver tabla en página 167.

SÍNTESIS DE LAS TRIBACTAMAS **76cb**, **77c** Y **77t**



Seguendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de la monolactama **36c** (150 mg, 0.65 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición inversa, condujo en 2 h a un bruto de reacción que una vez disuelto en CH_2Cl_2 (1.0 mL) fue tratado en atmósfera inerte, con anhídrido acético (0.014 mL, 0.14 mmol), piridina (0.012 mL, 0.14 mmol) y cantidades catalíticas de

DMAP durante 24h a 0°C. La mezcla de reacción fue trabajada como en las reacciones de los compuestos **62** y **65** y con hexano/AcOEt 9:1 se aislaron 20 mg de **76cb** (11%) y 83 mg de **77c** (59%).

Del mismo modo, la reacción de la monolactama **36t** (120 mg, 0.52 mmol) condujo en 2h a la tribactama **77t** (51 mg, 45%).

2 α -metoxi-3 α -acetoxi-2a,3-dihidro-2 β H-2a β H-3 β H-azeto[1,2-a]quinolina-1,4-diona (76cb)

C₁₄H₁₃NO₅ **M_m**: 275.26 g/mol

R_f: 0.18 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1773, 1761, 1719, 1687, 1655, 1601, 1480, 1217, 1044, 1013, 761.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 2.00 (s, 3H, OOCMe); 3.54 (s, 3H, OMe); 4.32 (dd, 1H, $J_{6,5} = 2.1$ Hz, $J_{6,7} = 4.9$ Hz, H₆); 4.85 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.9$ Hz, H₇); 5.81 (d, 1H, $J_{5,6} = 2.1$ Hz, H₅); 7.28 (td, 1H, $J_{3,1'} = 1.1$ Hz, $J_{3,2'} = J_{3,4'} = 7.9$ Hz, H₃); 7.60 (ddd, 1H, $J_{1,4'} = 0.4$ Hz, $J_{1,3'} = 1.1$ Hz, $J_{1,2'} = 7.9$ Hz, H₁); 7.65 (td, 1H, $J_{2,4'} = 1.5$ Hz, $J_{2,1'} = J_{2,3'} = 7.9$ Hz, H₂); 7.95 (ddd, 1H, $J_{4,1'} = 0.4$ Hz, $J_{4,2'} = 1.5$ Hz, $J_{4,3'} = 7.9$ Hz, H₄).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 20.8 (OOCMe); 55.3 (C₆); 60.4 (OMe); 67.3 (C₅); 84.8 (C₇); 119.8 (C₁); 121.9 (C₃); 125.1 (C₃); 128.6 (C₄); 135.8 (C₂); 138.2 (C₂); 163.3 (C₈); 168.9 (OOCMe); 186.6 (C₄).

HMBC: ver tabla en página 168.

EM alta resolución, Q-TOF: 298.0687 (M⁺+Na); calculado para C₁₄H₁₃NO₅Na: 298.0686.

2 α -metoxi-2a,3-dihidro-2 β H-2a β H-azeto[1,2-a]quinolina-1,4-diona (77c)

C₁₂H₁₁NO₃ **M_m**: 217.22 g/mol

R_f: 0.23 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1768, 1690, 1600, 1482, 1205, 1159, 1014, 932, 766, 742.

RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 2.77 (dd, 1H, $J_{5a,6} = 4.5$ Hz, $J_{5a,5b} = 16.1$ Hz, H_{5a}); 3.05 (dd, 1H, $J_{5b,6} = 13.4$ Hz, $J_{5b,5a} = 16.1$ Hz, H_{5b}); 3.58 (s, 3H, OMe); 4.39 (dt, 1H, $J_{6,7} = J_{6,5a} = 4.5$ Hz, $J_{6,5b} = 13.4$ Hz, H₆); 4.79 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.5$ Hz, H₇); 7.20 (td, 1H, $J_{3,1'} = 1.2$ Hz, $J_{3,2'} = J_{3,4'} = 7.9$ Hz, H₃); 7.50 (ddd, 1H, $J_{1,4'} = 0.5$ Hz, $J_{1,3'} = 1.2$ Hz, $J_{1,2'} = 7.9$ Hz, H₁); 7.56 (td, 1H, $J_{2,4'} = 1.5$ Hz, $J_{2,1'} = J_{2,3'} = 7.9$ Hz, H₂); 7.93 (ddd, 1H, $J_{4,1'} = 0.5$ Hz, $J_{4,2'} = 1.5$ Hz, $J_{4,3'} = 7.9$ Hz, H₄).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 36.4 (C₅); 52.7 (C₆); 59.2 (OMe); 84.9 (C₇); 119.7 (C₁); 123.4 (C₃); 124.8 (C₃); 127.5 (C₄); 135.4 (C₂); 137.9 (C₂); 163.0 (C₈); 192.0 (C₄).

HMBC: ver tabla en página 168.

EM alta resolución, Q-TOF: 240.0630 (M⁺+Na); calculado para C₁₂H₁₁NO₃Na: 240.0631.

2 β -metoxi-2a,3-dihidro-2 α H-2a β H-azeto[1,2-a]quinolina-1,4-diona (77t)

C₁₂H₁₁NO₃ **M_m**: 217.22 g/mol

R_f: 0.24 (hex./AcOEt 7:3).

IR, $\bar{\nu}$ (cm⁻¹): 1761, 1686, 1599, 1482, 1225, 1009, 912, 766.

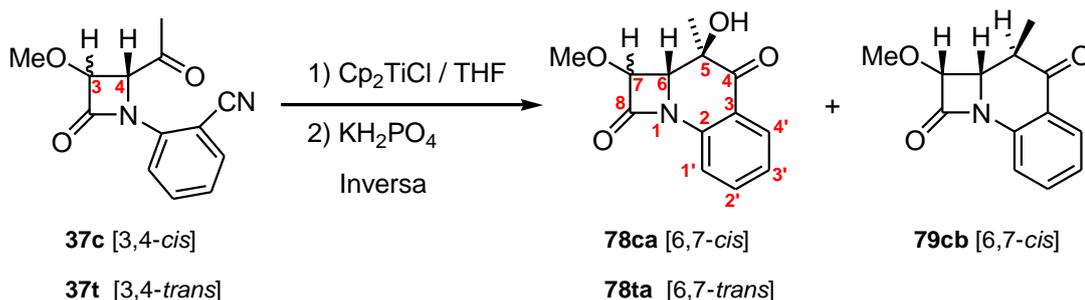
RMN ¹H, δ (ppm) (400 MHz): 2.82 (dd, 1H, $J_{5a,6} = 13.6$ Hz, $J_{5a,5b} = 15.9$ Hz, H_{5a}); 3.07 (dd, 1H, $J_{5b,6} = 4.5$ Hz, $J_{5b,5a} = 15.9$ Hz, H_{5b}); 3.59 (s, 3H, OMe); 4.27 (ddd, 1H, $J_{6,7} = 2.0$ Hz, $J_{6,5b} = 4.5$ Hz, $J_{6,5a} = 13.6$ Hz, H₆); 4.66 (d, 1H, $J_{7,6} = 2.0$ Hz, H₇); 7.20 (td, 1H, $J_{3,1'} = 1.1$ Hz, $J_{3,2'} = J_{3,4'} = 7.9$ Hz, H₃); 7.57 (td, 1H, $J_{2,4'} = 1.5$ Hz, $J_{2,1'} = J_{2,3'} = 7.9$ Hz, H₂); 7.63 (dd, 1H, $J_{1,3'} = 1.1$ Hz, $J_{1,2'} = 7.9$ Hz, H₁); 7.90 (dd, 1H, $J_{4,2'} = 1.5$ Hz, $J_{4,3'} = 7.9$ Hz, H₄).

RMN ¹³C, δ (ppm) (100 MHz): 40.5 (C₅); 55.3 (C₆); 58.0 (OMe); 90.4 (C₇); 118.9 (C₁); 121.6 (C₃); 124.5 (C₃); 127.7 (C₄); 135.6 (C₂); 138.3 (C₂); 161.7 (C₈); 190.8 (C₄).

HMBC: ver tabla en página 169.

EM alta resolución, Q-TOF: 240.0639 (M⁺+Na); calculado para C₁₂H₁₁NO₃Na: 240.0631.

SÍNTESIS DE LAS TRIBACTAMAS 78ca, 78ta Y 79cb



Seguendo el procedimiento general para las reacciones radicalarias descrito en la página 103, el tratamiento de la monolactama **37c** (140 mg, 0.57 mmol) con Cp_2TiCl mediante adición inversa, condujo en 2 h a las tribactamas **78ca** (25 mg, 18%) y **79cb** (71 mg, 54%).

Del mismo modo, la reacción de la monolactama **37t** (220 mg, 0.90 mmol) condujo en 2h a la tribactama **78ta** (100 mg, 45%).

3 β -hidroxi-3 α -metil-2 α -metoxi-2a,3-dihidro-2 β H-2a β H-azeto[1,2-a]quinolina-1,4-diona (78ca)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ M_m : 247.25 g/mol

R_f : 0.09 (hex./AcOEt 8:2). P_f : = 165°C (CH_2Cl_2 / hexano).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3458, 1768, 1694, 1600, 1484, 1215, 1013, 952, 758.

RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.46 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.66 (s, 3H, OMe); 4.03 (s, 1H, OH); 4.08 (d, 1H, $J_{6,7} = 4.6$ Hz, H_6); 4.90 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.6$ Hz, H_7); 7.26 (td, 1H, $J_{3,1'} = 1.3$ Hz, $J_{3,2'} = J_{3,4'} = 7.9$ Hz, H_3); 7.55–7.65 (m, 2H, $J_{1,4'} = 0.6$ Hz, $J_{1,3'} = 1.3$ Hz, $J_{2,4'} = 1.4$ Hz, $J_{1,2'} = J_{2,1'} = J_{2,3'} = 7.9$ Hz, H_1 y H_2); 7.93 (ddd, 1H, $J_{4,1'} = 0.6$ Hz, $J_{4,2'} = 1.4$ Hz, $J_{4,3'} = 7.9$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 19.6 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 58.9 (C_6); 59.5 (OMe); 73.9 (C_5); 86.0 (C_7); 119.2 (C_1); 120.6 (C_3); 125.0 (C_3); 128.6 (C_4); 136.0 (C_2); 138.3 (C_2); 162.5 (C_8); 196.9 (C_4).

HMBC: ver tabla en página 169.

EM alta resolución, Q-TOF: 270.0752 (M^+Na); calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$: 270.0737.

Difracción de rayos X: ver figura 3.10 en la página 77 y datos cristalográficos en el apartado 6.2 (p. 185).

3 β -hidroxi-3 α -metil-2 β -metoxi-2a,3-dihidro-2 α H-2a β H-azeto[1,2-a]quinolina-1,4-diona (78ta)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ M_m : 247.25 g/mol

R_f : 0.10 (hex./AcOEt 8:2). P_f : = 129°C (CH_2Cl_2 / hexano).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 3424, 1763, 1693, 1601, 1485, 1219, 1010, 963, 757, 700.

RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.52 (s, 3H, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.30 (s, 1H, OH); 3.56 (s, 3H, OMe); 3.92 (d, 1H, $J_{6,7} = 2.0$ Hz, H_6); 5.12 (d, 1H, $J_{7,6} = 2.0$ Hz, H_7); 7.12 (t, 1H, $J_{2,1'} = J_{2,3'} = 7.9$ Hz, H_2); 7.51 (t, 1H, $J_{3,2'} = J_{3,4'} = 7.9$ Hz, H_3); 7.59 (d, 1H, $J_{1,2'} = 7.9$ Hz, H_1); 7.80 (d, 1H, $J_{4,3'} = 7.9$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 18.7 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 58.2 (OMe); 63.2 (C_6); 70.0 (C_5); 84.1 (C_7); 118.5 (C_1); 120.0 (C_3); 124.5 (C_3); 128.9 (C_4); 135.4 (C_2); 138.7 (C_2); 161.9 (C_8); 191.4 (C_4).

HMBC: ver tabla en página 170.

EM alta resolución, Q-TOF: 270.0735 (M^+Na); calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Na}$: 270.0737.

Difracción de rayos X: ver figura 3.10 en la página 77 y datos cristalográficos en el apartado 6.2 (p. 189).

3 β -metil-2 α -metoxi-2a,3-dihidro-2 β H-2a β H-3 α H-azeto[1,2-a]quinolina-1,4-diona (79cb)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ M_m : 231.25 g/mol

R_f : 0.23 (hex./AcOEt 8:2). P_f : = 125°C (CH_2Cl_2 / hexano).

IR, $\bar{\nu}$ (cm^{-1}): 1766, 1691, 1600, 1483, 1014, 949, 760.

RMN ^1H , δ (ppm) (400 MHz): 1.26 (d, 3H, $J_{\text{Me},5} = 6.5$ Hz, $\text{C}_5\text{-Me}$); 3.00 (dc, 1H, $J_{5,\text{Me}} = 6.5$ Hz, $J_{5,6} = 12.8$ Hz, H_5); 3.68 (s, 3H, OMe); 3.98 (dd, 1H, $J_{6,7} = 4.7$ Hz, $J_{6,5} = 12.8$ Hz, H_6); 4.79 (d, 1H, $J_{7,6} = 4.7$ Hz, H_7); 7.21 (td, 1H, $J_{3,1'} = 1.3$ Hz,

$J_{3,2} = J_{3,4} = 7.9$ Hz, H_3); 7.51 (dd, 1H, $J_{1,3} = 1.3$ Hz, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, H_1); 7.56 (td, 1H, $J_{2,4} = 1.3$ Hz, $J_{2,1} = J_{2,3} = 7.9$ Hz, H_2); 7.95 (dd, 1H, $J_{4,2} = 1.3$ Hz, $J_{4,3} = 7.9$ Hz, H_4).

RMN ^{13}C , δ (ppm) (100 MHz): 10.6 ($\text{C}_5\text{-Me}$); 40.5 (C_5); 57.6 (C_6); 59.5 (OMe); 84.8 (C_7); 119.4 (C_1); 123.2 (C_3); 124.8 (C_3); 127.7 (C_4); 135.0 (C_2); 138.0 (C_2); 163.7 (C_8); 194.9 (C_4).

HMBC: ver tabla en página 170.

EM alta resolución, Q-TOF: 254.0785 (M^+Na); calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{Na}$: 254.0788.

Difracción de rayos X: ver figura 3.10 en la página 77 y datos cristalográficos en el apartado 6.2 (p. 193).

5.5.10.- PROTOCOLO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA ANTI-HLE *IN VITRO* ²³⁵

Diluciones stock 10mM: 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 las monolactamas ensayadas será de 100mM.

Diluciones de trabajo 2mM, 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.

PRUEBA 50 μM

- 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 $\lambda = 410\text{nm}$).
- 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 405nm. 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	BL5050	L5050	BL5150	L5150	BL5250	L5250	BL5350	L5350	BL5450	L5450
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

²³⁵ (a) Powers, J. C. y col. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 5085. (b) Kapui, Z. y col. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 451.

Contenido DMSO final 10%

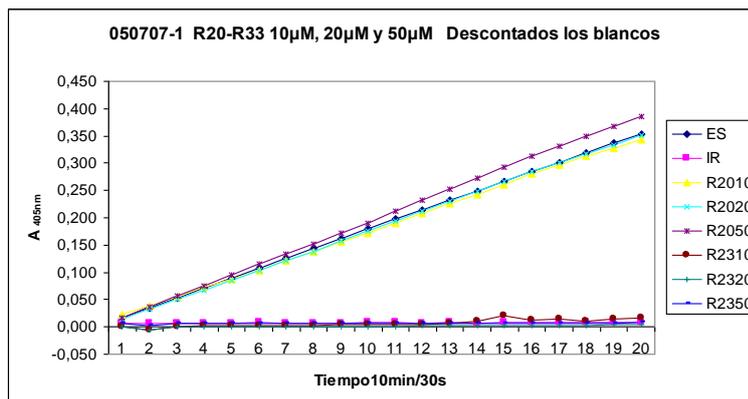
S	6	6	6	-	6	-	6	-	6	-	6	-	6
I	-	-	20	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VF	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30

- **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 a 12).
- **Tamp.:** 50 mM Hepes (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico) en 0.5 M NaCl a pH 7.8.
- **DMSO:** µL de DMSO que habrá que añadir hasta que su volumen sea un 10% el 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 5mM, con tampón. Alícuotas de 100µL a -20° C.
 - Concentración final en la reacción 100 µM.
- **I:** µL de inhibidor que se añaden.
Inhibidor de referencia (IR): 3,4-Dicloroisocumarina.
 - Disolución stock 10 mM. Se diluyó en DMSO, se almacena a -20° C.
 - Concentración final en la reacción 10 µM.**Inhibidor problema**
 - Soluciones stock 10mM y 100mM en DMSO, almacenadas a 4° C.
 - Concentración final en la reacción 50 µM.
- **E:** µL de enzima. Se usa **HLE Calbiochem 324681**
 - Concentración final 20.4 nM.
- **VF:** volumen final. Se emplea un volumen de 300µL.

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 30s durante 10min. 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. Ejemplo:



- 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	0.180	100.00	0.00
IR	0.008	4.44	95.56
R2010	0.173	96.11	3.89
R2020	0.176	97.78	2.22
R2050	0.191	100.00	0.00
R2310	0.004	2.22	97.78
R2320	0.001	0.56	99.44
R2350	0.007	3.89	96.11

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, por lo que dan valores de inhibición variables.

El análisis a 50µM es una prueba intuitiva que permitirá deducir si el inhibidor es eficiente. En caso positivo, se probarán concentraciones menores, teniendo en cuenta que habrá que preparar nuevas alícuotas de la 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.

CÁLCULO DEL IC₅₀

IC₅₀: concentración de la muestra que inhibe el 50% de la acción enzimática.

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 EC₅₀ (concentración media efectiva) que en este caso, al trabajar con inhibidores, corresponderá al IC₅₀ (concentración de inhibidor media efectiva).

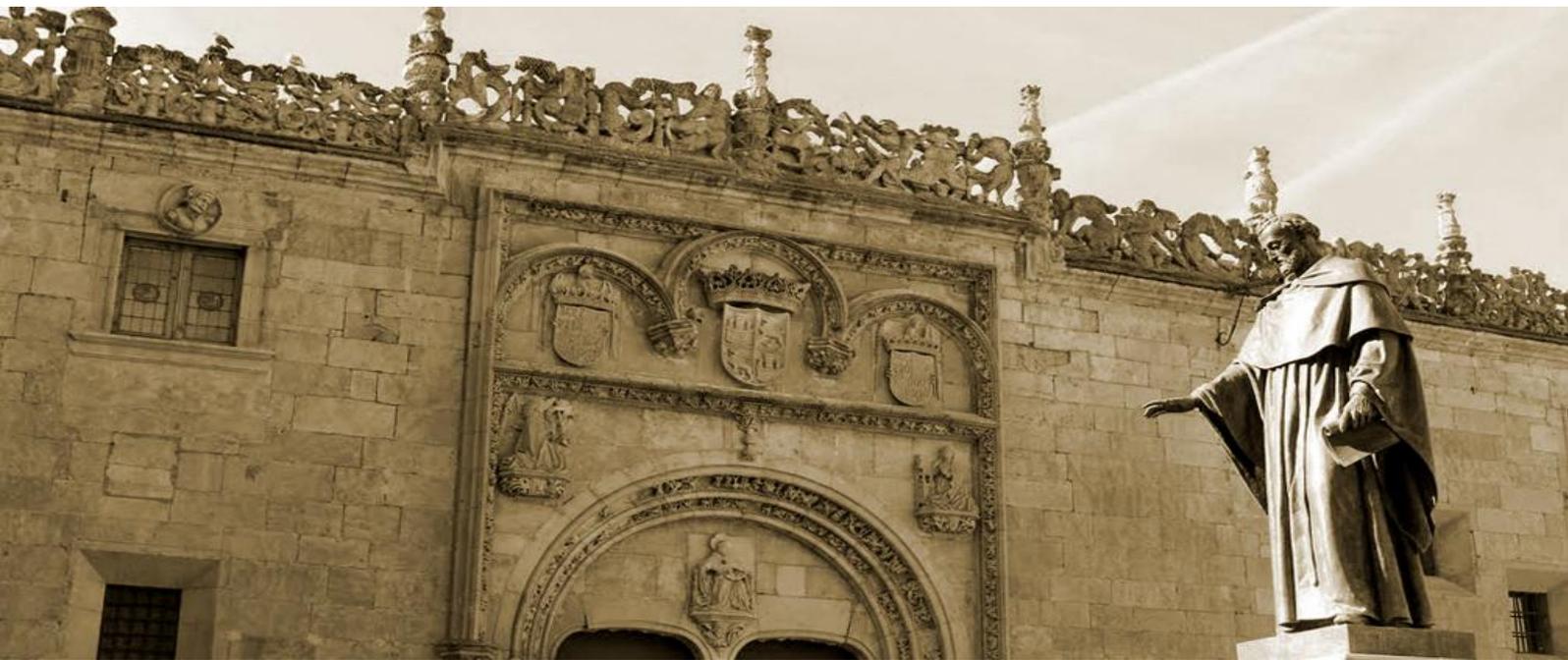
Sin embargo, se ha construido una hoja de cálculo en Excel, con la que se logran los errores de predicción más bajos.

- Partiendo de los valores de inhibición a diferentes concentraciones, se puede realizar un pronóstico, en cada uno de los ensayos, sobre cuál es la concentración de inhibidor que debe dar un 50% de inhibición (**IC₅₀**).
- Se calcula la media de los **IC₅₀** y el error estándar de la misma.

CINÉTICA DE INHIBICIÓN

Se realizará con los compuestos que presentan una mayor actividad, para estudiar el tipo de inhibición que presentan.

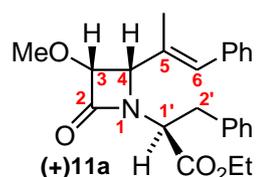
- Esta vez, lo que variará será la concentración de **S** (30, 50, 100, 200, 300 y 500 μ M) y mantendremos constante la concentración de **I** (6 μ M).
- Se harán dos análisis espectrofotométricos: uno sin inhibidor y otro en presencia de inhibidor. Llevaremos a cabo 30 medidas: cada 30s durante 15min.
- El tratamiento de datos se hará de forma similar a lo explicado anteriormente. Ahora tomaremos los valores de [S] y V_o (pendiente = $A_{405nm} / \text{tiempo}$), para construir las diferentes gráficas (Michaelis-Menten, Lineweaver-Burk...) que nos permitirán realizar una cinética enzimática y averiguar V_{max} , K_m y la K_i en cada caso. Así se deducirá el tipo de inhibición que presentan estos componentes.



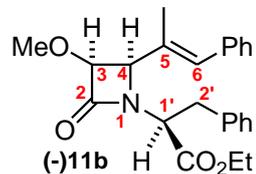
6.- TABLAS Y GRÁFICAS EXPERIMENTALES

6.1.- CORRELACIONES C/H

Correlaciones C / H

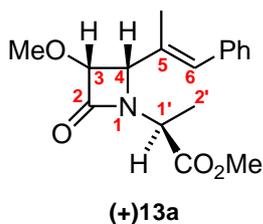


	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	167.3				H-1'; H-3; H-4
3	85.3	4.53	d	5.0	OMe
4	67.2	4.07	d	5.0	H-6; H-1'; C ₅ -Me
5	133.6				H-6; C ₅ -Me
6	130.8	6.50	s		H-4; C ₅ -Me; H-Ph
OMe	58.8	3.41	s		H-3
C₅-Me	15.1	1.83	s		H-4; H-6
1'	56.6	4.42	dd	7.5; 8.6	H-2'a; H-2'b
2'	35.7	3.21 3.22	d d	8.6 7.5	H-1'; H-Ph
COOCH₂CH₃	14.0	1.20	t	7.2	COOCH ₂
COOCH₂	61.6	4.17	c	7.2	COOCH ₂ CH ₃
COO	169.4				H-1'; H-2'a; H-2'b; COOCH ₂
C[*]_{Ph}	136.5 136.9				H-1'; H-2'a; H-2'b; H-6; H-Ph

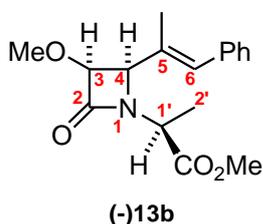


	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	168.1				H-3; H-4
3	85.3	4.58	d	5.0	OMe
4	65.9	4.25	d	5.0	H-6; C ₅ -Me
5	132.7				H-6; C ₅ -Me
6	129.8	6.20	s		H-4; C ₅ -Me; H-Ph
OMe	58.7	3.50	s		H-3
C₅-Me	14.8	1.59	s		H-4; H-6
1'	58.8	4.13	dd	5.4; 10.5	H-2'a; H-2'b
2'	35.6	3.32 3.60	dd dd	5.4; 14.0 10.5; 14.0	H-1'; H-Ph
COOCH₂CH₃	14.1	1.25	t	7.2	COOCH ₂
COOCH₂	61.7	4.19	c	7.2	COOCH ₂ CH ₃
COO	169.5				H-1'; H-2'a; H-2'b; COOCH ₂
C[*]_{Ph}	136.9 137.0				H-2'a; H-2'b; H-Ph

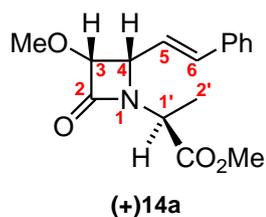
Correlaciones C / H



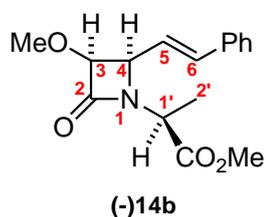
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	167.8				H-3; H-4
3	85.3	4.71	d	4.9	H-4; OMe
4	66.0	4.62	d	4.9	H-1'; H-6; C ₅ -Me
5	134.1				H-6; C ₅ -Me
6	130.6	6.61	s		H-4; C ₅ -Me; H-Ph
OMe	58.9	3.46	s		H-3
C₅-Me	15.2	1.98	s		H-4; H-6
1'	49.6	4.60	c	7.5	H-2'
2'	15.0	1.40	d	7.5	H-1'
COOMe	52.5	3.76	s		
COO	171.3				H-1'; H-2'; COOMe
C[*]_{Ph}	136.9				H-6; H-Ph



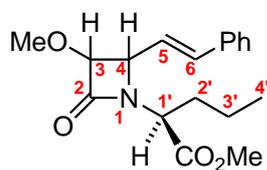
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	167.3				H-1'; H-3; H-4
3	85.4	4.66	d	4.9	H-4; OMe
4	65.8	4.39	d	4.9	H-1'; H-6; C ₅ -Me
5	132.9				H-6; C ₅ -Me
6	130.5	6.54	s		H-4; C ₅ -Me; H-Ph
OMe	58.8	3.46	s		H-3
C₅-Me	15.4	1.95	s		H-4; H-6
1'	51.6	4.06	c	7.4	H-2'
2'	15.2	1.68	d	7.4	H-1'
COOMe	52.5	3.72	s		
COO	170.9				H-1'; H-2'; COOMe
C[*]_{Ph}	136.8				H-6; H-Ph



	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.7				H-1'; H-3; H-4
3	85.3	4.67	d	4.6	OMe
4	61.2	4.67	dd	4.6; 9.3	H-1'; H-6
5	124.7	6.30	dd	9.3; 16.0	H-6
6	135.7	6.72	d	16.0	H-4; H-5; H-Ph
OMe	58.7	3.46	s		H-3
1'	49.4	4.58	c	7.5	H-2'
2'	16.7	1.41	d	7.5	H-1'
COOMe	52.4	3.74	s		
COO	171.3				H-1'; H-2'; COOMe
C[*]_{Ph}	136.0				H-5; H-6; H-Ph



	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	166.4				H-1'; H-3; H-4
3	85.1	4.62	d	4.6	H-4; OMe
4	60.6	4.40	dd	4.6; 9.3	H-1'; H-6
5	123.4	6.31	dd	9.3; 16.0	
6	136.2	6.67	d	16.0	H-4; H-5; H-Ph
OMe	58.7	3.46	s		H-3
1'	50.0	4.23	c	7.4	H-2'; H-4
2'	14.9	1.55	d	7.4	H-1'
COOMe	52.5	3.68	s		
COO	170.9				H-1'; H-2'; COOMe
C[*]_{Ph}	135.9				H-5; H-6; H-Ph

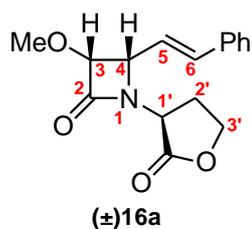


(±)15a / (±)15b

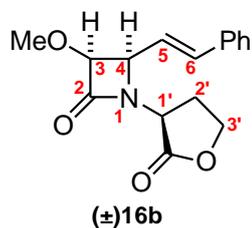
En paréntesis el isómero menos polar

	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	167.4 (166.7)				H-3; H-4; H-1'
3	85.3 (85.0)	4.65	d	4.7 (4.6)	H-4; H-5; OMe
4	61.5 (60.8)	4.65 (4.34)	dd	4.7 (4.6); 9.4 (9.3)	H-5; H-6; H-1'
5	124.2 (123.4)	6.31	dd	9.4 (9.3); 15.9 (16.0)	H-6
6	135.9 (136.2)	6.73 (6.65)	d	15.9 (16.0)	H-5; H-Ph; H-4
OMe	58.6 (58.7)	3.45	s		H-3
1'	53.9 (54.7)	4.42 (4.06)	dd	5.5; 9.6 (9.8)	H-4; H-2'; H-3'
2'	32.1 (30.8)	1.68–1.80 (1.87–2.00)	m		H-1'; H-3'; H-4'
3'	19.3 (19.6)	1.32–1.50	m		H-1'; H-2'; H-4'
4'	13.3	0.86 (0.94)	t	7.4	H-2'; H-3'
COOMe	52.2 (52.3)	3.72 (3.66)	s		
COO	170.9 (170.5)				H-1'; H-2'; COOMe
C⁺_{Ph}	136.0				H-5; H-6; H-Ph

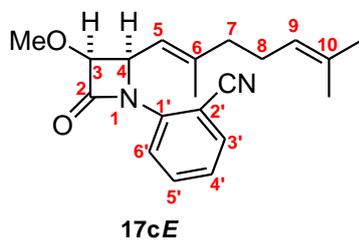
Correlaciones C / H



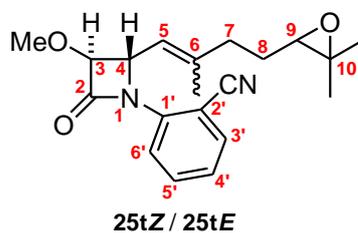
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	167.3				H-1'; H-3; H-4
3	85.8	4.73	d	4.6	H-4; OMe
4	60.5	4.61	dd	4.6; 9.5	H-1'; H-6
5	123.3	6.30	dd	9.5; 16.0	
6	136.9	6.74	d	16.0	H-Ph
OMe	58.8	3.47	s		H-3
1'	49.4	4.72	dd	8.8; 11.4	H-2'a; H-3'b
2'	28.5	2.27–2.40 2.50–2.58	m m		H-1'; H-3'b
3'	65.7	4.19 4.34	ddd ddd	6.1; 9.3; 10.6 1.8; 8.9; 9.3	H-2'a
–COO–	171.9				H-1'; H-2'b; H-3'b
C⁺_{Ph}	135.7				H-5; H-Ph



	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	166.4				H-1'; H-3; H-4
3	85.4	4.67	d	4.6	H-5; OMe
4	61.3	4.59	dd	4.6; 9.4	H-1'; H-5; H-6
5	122.2	6.27	dd	9.4; 15.9	H-6
6	137.5	6.77	d	15.9	H-4; H-Ph
OMe	58.8	3.46	s		H-3
1'	50.2	4.14	dd	9.0; 10.5	H-2'a; H-2'b; H-3'b
2'	26.4	2.43–2.61 2.78–3.00	dddd dddd	2.8; 6.5; 9.0; 12.9 8.8; 9.5; 10.5; 12.9	H-1'; H-3'a; H-3'b
3'	66.0	4.22 4.47	ddd ddd	6.5; 9.2; 9.5 2.8; 8.8; 9.2	H-2'b
–COO–	172.9				H-1'; H-2'a; H-3'b
C⁺_{Ph}	135.7				H-5; H-6; H-Ph

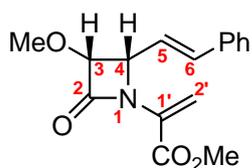


	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	165.9				H-3; H-4
3	85.0	4.77	d	4.9	OMe
4	59.4	5.55	dd	4.9; 9.5	H-3
5	117.2	5.17	d	9.5	H-7; C ₆ -Me
6	145.6				H-4; H-7; H-8; C ₆ -Me
7	39.8	2.00–2.10	m		H-5; H-8; H-9; C ₆ -Me
8	25.9				
9	123.3	4.90–5.00	m		H-7; C ₁₀ -Me ₂
10	131.8				H-8; C ₁₀ -Me ₂
C₆-Me	17.0	1.85	s		H-5; H-7
C₁₀-Me_a	17.6	1.53	s		H-9; C ₁₀ -Me _b
C₁₀-Me_b	25.6	1.55	s		H-9; C ₁₀ -Me _a
1'	138.6				H-3'; H-5'
2'	102.6				H-4'; H-6'
3'	133.7	7.53–7.58	m		
4'	125.3	7.20	t	7.6	H-6'
5'	133.9	7.53–7.58	m		
6'	123.6	7.99	d	8.2	H-4'
OMe	58.6	3.46	s		H-3
CN	117.0				H-3'

En paréntesis el isómero **25tZ**

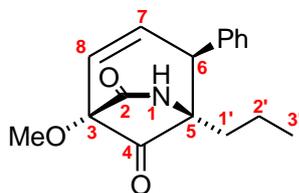
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	164.9 (165.1)				H-3; H-4
3	89.6 (89.4)	4.40	d	1.8	H-4; H-5; OMe
4	60.6 (59.9)	5.22	dd	1.8; 9.3	
5	120.0 (119.9)	5.13 (5.14)	d	9.3	H-3; H-7; C ₆ -Me
6	143.6 (143.9)				H-4; H-7; H-8; C ₆ -Me
7	36.4 (29.3)	2.05–2.15 (2.15–2.25)	m		H-5; H-8; H-9; C ₆ -Me
8	26.8	1.40–1.75	m		H-7; H-9
9	63.5 (63.7)	2.59 (2.75)	dd	4.9; 7.3	H-7; H-8; C ₁₀ -Me ₂
10	58.2 (58.3)				H-8; C ₁₀ -Me ₂
C ₆ -Me	17.1 (23.7)	1.89 (1.75)	s		H-5; H-7
C ₁₀ -Me _a	18.6	1.18 (1.28)	s		C ₁₀ -Me _b
C ₁₀ -Me _b	24.7	1.21 (1.31)	s		H-9; C ₁₀ -Me _a
1'	137.8				H-3'; H-5'
2'	103.3 (104.1)				H-4'; H-6'
3'	133.7	7.40–7.49	m		H-4'; H-5'
4'	125.5 (125.6)	7.22	t	7.5	H-6'
5'	134.0	7.40–7.49	m		H-3'; H-4'; H-6'
6'	123.3 (123.4)	7.65 (7.67)	d	8.2	H-4'; H-5'
OMe	58.0 (57.9)	3.56 (3.58)	s		H-3
CN	116.8				H-3'

Correlaciones C / H



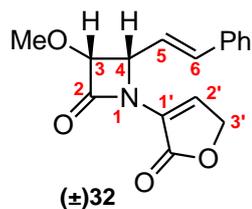
(+)26a

	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	165.8				H-3; H-4
3	85.5	4.72	d	4.9	OMe
4	62.7	5.09	dd	4.9; 9.0	H-5; H-6
5	122.7	6.25	dd	9.0; 15.9	H-6
6	136.8	6.72	d	15.9	H-4; H-Ph
OMe	58.7	3.48	s		H-3
1'	131.3				H-2'
2'	115.5	5.95 6.16	s s		
COOMe	52.3	3.75	s		
COO	162.6				H-2'; COOMe
C[*]Ph	136.0				H-5; H-6; H-Ph

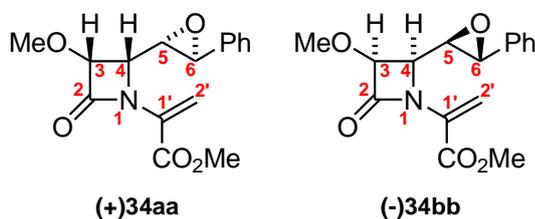


(±)29

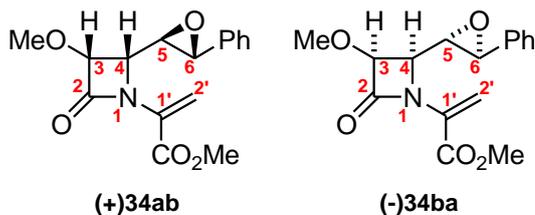
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	169.9				
3	82.8				H-7; OMe; NH
4	204.0				H-1'a; H-1'b; H-8; NH
5	68.3				H-1'a; H-1'b; H-2'; H-7; NH
6	55.6	3.73	t	2.5	H-Ph; H-7; H-8
7	130.8	5.72	dd	2.5; 9.6	H-6
8	132.3	6.12	dd	2.5; 9.6	H-6
1'	31.7	1.23–1.36 1.92–2.02	m		H-2'; H-3'
2'	16.6	1.23–1.36	m		H-1'a; H-1'b; H-3'
3'	14.1	0.87	t	7.1	H-1'a; H-1'b; H-2'
OMe	55.0	3.58			
C[*]Ph	134.9				H-6; H-7; H-Ph



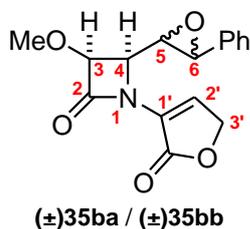
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	165.6				H-3; H-4
3	86.3	4.81	d	4.9	OMe
4	61.1	5.26	dd	4.9; 9.0	H-6
5	121.6	6.25	dd	9.0; 15.9	H-6
6	138.0	6.91	d	15.9	H-4; H-Ph
OMe	58.8	3.50	s		H-3
1'	124.8				H-3'a; H-3'b
2'	131.2	7.26–7.44	m		H-3'a; H-3'b
3'	69.8	4.87 4.88	d d	1.8 1.5	H-2'
–COO–	167.5				H-2'; H-3'a; H-3'b
C⁺_{Ph}	136.0				H-5; H-6; H-Ph



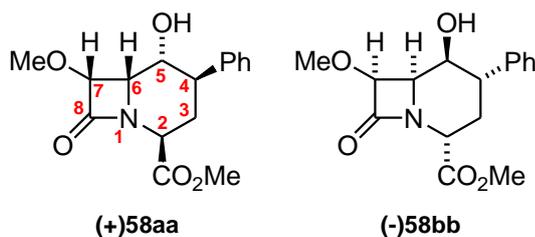
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	165.5				H-3; H-4
3	84.0	4.73	d	5.2	OMe
4	61.4	4.31	dd	5.2; 7.3	H-5
5	60.0	3.26	dd	2.1; 7.3	H-3; H-6
6	56.4	3.74	d	2.1	H-5; H-Ph
OMe	59.3	3.52	s		H-3
1'	131.6				H-2'
2'	115.8	6.01 6.16	s s		
COOMe	52.6	3.84	s		
COO	162.7				H-2'; COOMe
C⁺_{Ph}	135.9				H-6; H-Ph



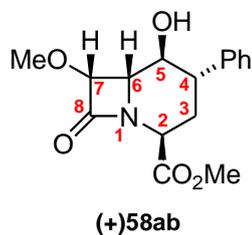
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	165.8				H-3; H-4
3	84.7	4.70	d	4.9	H-4; OMe
4	60.5	4.52	dd	4.9; 6.5	H-5
5	59.2	3.17	dd	2.0; 6.5	H-3; H-6
6	56.7	3.84	d	2.0	H-4; H-Ph
OMe	59.5	3.61	s		H-3
1'	131.3				H-2'
2'	114.7	5.90 6.20	s s		
COOMe	52.5	3.82	s		
COO	162.6				H-2'; COOMe
C⁺ Ph	136.2				H-6; H-Ph

En paréntesis el isómero **35ba**

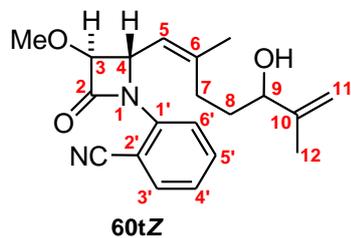
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	165.6				H-3; H-4
3	85.1 (83.0)	4.81 (4.60)	d	5.3	OMe
4	58.9 (61.9)	4.72 (4.16)	dd	5.2 (7.3); 5.3	H-3; H-6
5	59.5 (60.0)	3.26 (3.38)	dd	2.1 (2.0); 5.2 (7.3)	H-3; H-6
6	56.3 (57.1)	3.81 (3.89)	d	2.1 (2.0)	H-4; H-Ph
OMe	59.4 (59.5)	3.60 (3.50)	s		H-3
1'	132.4				H-2'; H-3'a; H-3'b
2'	137.3	7.26–7.45	m		
3'	69.7	4.92 (4.87) 4.94 (5.00)	d d	2.1 2.1	H-2'
-COO-	167.7				H-2'
C⁺ Ph	136.0				H-6; H-Ph



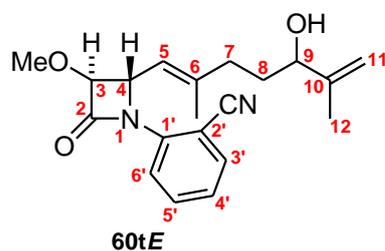
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	48.9	4.50–4.53	<i>m</i>		H-3a; H-3b; H-4
3	27.5	2.20 2.64	ddd ddd	3.1; 7.0; 14.4 2.8; 5.6; 14.4	H-2; H-5
4	43.0	3.22	ddd	5.6; 6.8; 7.0	H-2; H-3a; H-3b; H-5; H-Ph
5	68.5	4.50	dd	2.7; 6.8	H-3a; H-3b; H-4; H-6
6	51.9	4.07	dd	2.7; 4.6	H-2; H-4; H-5; H-7; <i>OMe</i>
7	85.3	4.76	<i>d</i>	4.6	<i>OMe</i>
8	168.3				H-2; H-6; H-7
OMe	59.8	3.66	<i>s</i>		H-7
COOMe	52.3	3.52	<i>s</i>		
COO	171.1				H-2; H-3a; H-3b; <i>COOMe</i>
C[*]_{Ph}	140.1				H-3a; H-3b; H-4; H-5; H-Ph



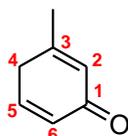
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	<i>m</i>	<i>J</i> (Hz)	HMBC
2	49.2	4.65	dd	1.2; 6.7	H-3a
3	34.2	2.13 2.24	ddd ddd	6.7; 13.0; 14.0 1.2; 3.4; 14.0	H-2; H-4
4	45.3	2.75	ddd	3.4; 10.4; 13.0	H-2; H-3a; H-Ph
5	69.5	3.93	dd	8.6; 10.4	H-3a; H-3b; H-4; H-6
6	57.7	3.82	dd	4.0; 8.6	H-2; H-5
7	85.2	4.72	<i>d</i>	4.0	H-5; <i>OMe</i>
8	166.4				H-2; H-6; H-7
OMe	59.1	3.58	<i>s</i>		H-7
COOMe	52.7	3.78	<i>s</i>		
COO	170.2				H-2; H-3a; <i>COOMe</i>
C[*]_{Ph}	139.4				H-4; H-5; H-Ph



	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	164.9				H-3; H-4
3	89.7	4.40	d	1.8	H-4; OMe
4	59.7	5.33	dd	1.8, 9.6	H-3
5	120.7	5.14	d	9.6	H-3; H-4; H-7; C ₆ -Me
6	144.5				H-4; H-7; C ₆ -Me
7	28.8	2.25–2.40	m		H-5; H-8; C ₆ -Me
8	27.0	1.49–1.55	m		
9	74.3	3.97	dd	4.7, 7.7	H-7; H-8; H-11; H-12
10	147.8				H-12
11	110.5	4.84 y 4.97	2s		H-12
12	17.8	1.74	s		H-11
C₆-Me	23.4	1.74	s		H-5; H-7
1'	137.9				H-3'; H-5'
2'	104.1				H-4'; H-6'
3'	133.7	7.55–7.62	m		H-4'; H-5'
4'	125.5	7.24	t	7.6	H-6'
5'	134.0	7.55–7.62	m		H-3'; H-4'; H-6'
6'	123.3	7.67	d	8.0	H-4'; H-5'
OMe	58.0	3.59	s		H-3
CN	116.8				H-3'

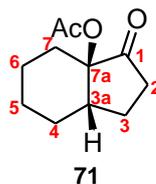


	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	164.9				H-3; H-4
3	89.6	4.38	d	1.8	H-4; H-5; OMe
4	60.1	5.21	dd	1.8; 9.3	
5	119.6	5.11	d	9.3	H-3; H-7; C ₆ -Me
6	144.2				H-4; H-7; C ₆ -Me
7	35.5	2.00–2.10	m		H-5; H-9; C ₆ -Me
8	32.6	1.55–1.62	m		H-7; H-9
9	75.0	3.94	dd	6.8, 7.7	H-7; H-8; H-11
10	147.1				H-8; H-9; H-11
11	111.1	4.78 y 4.86	2s		H-9
12	17.1	1.87	s		H-9; H-11
C₆-Me	17.1	1.87	s		H-5; H-7
1'	137.9				H-3'; H-5'
2'	103.4				H-4'; H-6'
3'	133.6	7.53–7.59	m		H-4'; H-5'
4'	125.5	7.22	t	7.6	H-6'
5'	134.0	7.53–7.59	m		H-3'; H-4'; H-6'
6'	123.3	7.76	d	8.2	H-4'; H-5'
OMe	58.0	3.56	s		H-3
CN	116.8				H-3'



68

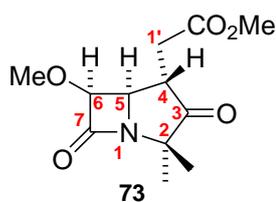
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
1	190.3				H-5
2	130.3	6.28	s		H-4; H-6
3	145.3				H-5
4	41.3	2.96 3.01	s s		H-6
5	135.1				
6	130.8	6.40–6.50	m		H-2; H-4
C ₃ -Me	21.1	2.05	s		



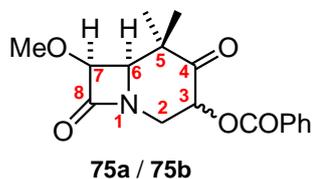
71

	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
1	213.7				H-2 α ; H-2 β ; H-3 β
2	34.5	2.30 (2 β) 2.53 (2 α)	ddd ddd	1.0; 8.0; 19.0 10.0; 11.5; 19.0	H-3 α ; H-3 β ; H-3a
3	21.7	1.73 (3 β) 1.83 (3 α)	dc dddd	8.0; 11.5 1.0; 1.5; 10.0; 11.5	H-2 α ; H-2 β ; H-4
3a	36.2	2.84	dt	1.5; 6.0; 11.5	H-2 α ; H-3 α ; H-3 β ; H-4; H-5
4	23.8				H-3 α
5	20.7				H-4; H-6; H-7
6	19.9	1.32–1.62	m		H-4; H-5; H-7
7	27.5				H-5; H-7
7a	82.7				H-3 β ; H-4
OOCMe	20.9	2.02	s		
OOCMe	169.7				OOCMe

Correlaciones C / H



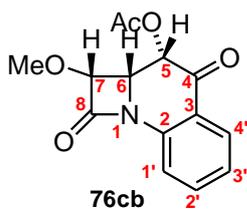
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	64.6				<i>C</i> ₂ - <i>Me</i> ₂
3	217.1				H-1'a; H-1'b; H-4; <i>C</i> ₂ - <i>Me</i> ₂
4	42.5	2.93	ddd	4.1; 5.2; 8.2	H-1'a; H-1'b
5	56.3	4.01	dd	4.2; 8.2	H-1'a; H-1'b; H-4
6	83.2	4.65	d	4.2	H-4; <i>OMe</i>
7	171.1				H-5; H-6
1'	31.2	2.67 2.89	dd dd	4.1; 16.9 5.2; 16.9	
<i>C</i>₂-<i>Me</i>₂	21.3	1.55	s		<i>C</i> ₂ - <i>Me</i>
	23.8	1.25	s		<i>C</i> ₂ - <i>Me</i>
<i>OMe</i>	59.0	3.54	s		H-6
<i>COOMe</i>	52.0	3.66	s		
<i>COO</i>	171.2				H-1'a; H-1'b; H-4; <i>COOMe</i>



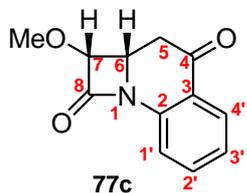
En paréntesis el isómero **75b**

	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	43.1 (43.9)	3.23 4.60 (4.63)	dd dd	11.2; 12.4 8.0; 12.4	H-3
3	69.5 (69.8)	5.78 (5.81)	dd	8.0; 11.2	H-2'a; H-2'b
4	203.9 (204.6)				H-2'b; <i>C</i> ₅ - <i>Me</i> ₂
5	49.6 (49.7)				<i>C</i> ₅ - <i>Me</i> ₂
6	61.7	3.45	d	4.5	H-2'b; <i>C</i> ₅ - <i>Me</i> ₂
7	87.3	4.73 (4.74)	d	4.5	H-6; <i>OMe</i>
8	167.1				H-2'a; H-2'b; H-6
<i>C</i>₅-<i>Me</i>₂	19.5 (19.8)	1.21 (1.24)	s		<i>C</i> ₅ - <i>Me</i>
	20.3 (20.4)	1.47	s		<i>C</i> ₅ - <i>Me</i>
<i>OMe</i>	58.4 (60.1)	3.58 (3.59)	s		H-7
<i>OCOPh</i>	165.2 (165.3)				H-3
<i>C</i>[*]_{Ph}	128.8 (129.1)				

Correlaciones C / H

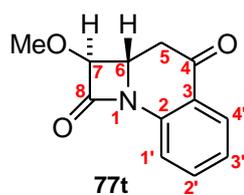


	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	138.2				H-2'; H-4'
3	121.9				H-1'; H-3'
4	186.6				H-4'; H-5
5	67.3	5.81	d	2.1	H-6
6	55.3	4.32	dd	2.1; 4.9	
7	84.8	4.85	d	4.9	OMe
8	163.3				H-6
1'	119.8	7.60	ddd	0.4; 1.1; 7.9	H-3'
2'	135.8	7.65	td	1.5; 7.9	H-4'
3'	125.1	7.28	td	1.1; 7.9	H-1'
4'	128.6	7.95	ddd	0.4; 1.5; 7.9	H-2'
OMe	60.4	3.54	s		H-7
OOCMe	20.8	2.00	s		
OOCMe	168.9				H-5; OOCMe

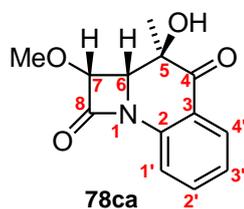


	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	137.9				H-2'; H-4'
3	123.4				H-1'; H-3'
4	192.0				H-4'; H-5a; H-5b
5	36.4	2.77 3.05	dd dd	4.5; 16.1 13.4; 16.1	
6	52.7	4.39	dt	4.5; 13.4	H-5b
7	84.9	4.79	d	4.5	H-5b
8	163.0				H-6; H-7
1'	119.7	7.50	ddd	0.5; 1.2; 7.9	H-3'
2'	135.4	7.56	td	1.5; 7.9	H-4'
3'	124.8	7.20	td	1.2; 7.9	H-1'
4'	127.5	7.93	ddd	0.5; 1.5; 7.9	H-2'
OMe	59.2	3.58	s		H-7

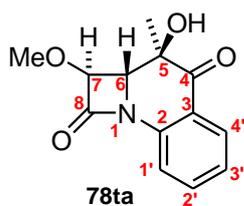
Correlaciones C / H



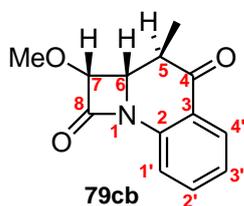
	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	138.3				H-2'; H-4'
3	121.6				H-1'; H-3'
4	190.8				H-4'; H-5a; H-5b
5	40.5	2.82 3.07	dd dd	13.6; 15.9 4.5; 15.9	H-7
6	55.3	4.27	ddd	2.0; 4.5; 13.6	H-5a
7	90.4	4.66	d	2.0	H-5a; OMe
8	161.7				H-7
1'	118.9	7.63	dd	1.1; 7.9	H-3'
2'	135.6	7.57	td	1.5; 7.9	H-4'
3'	124.5	7.20	td	1.1; 7.9	H-1'
4'	127.7	7.90	dd	1.5; 7.9	H-2'
OMe	58.0	3.59	s		H-7



	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	138.3				H-2'; H-4'
3	120.6				H-3'
4	196.9				H-4'; OH; C ₅ -Me
5	73.9				OH; C ₅ -Me
6	58.9	4.08	d	4.6	H-7; OH; C ₅ -Me
7	86.0	4.90	d	4.6	OMe
8	162.5				H-6
1'	119.2	7.55–7.65	m	0.6; 1.3; 7.9	H-3'
2'	136.0			1.4; 7.9	H-4'
3'	125.0	7.26	td	1.3; 7.9	H-1'
4'	128.6	7.93	ddd	0.6; 1.4; 7.9	H-2'
C ₅ -Me	19.6	1.46	s		H-6
OMe	59.5	3.66	s		



	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	138.7				H-2'; H-4'
3	120.0				H-1'; H-3'
4	191.4				H-4'; C ₅ -Me
5	70.0				H-6; H-7; C ₅ -Me
6	63.2	3.92	d	2.0	H-7; OH; C ₅ -Me
7	84.1	5.12	d	2.0	H-6; OMe
8	161.9				H-6; H-7
1'	118.5	7.59	d	7.9	H-3'
2'	135.4	7.51	t	7.9	H-3'; H-4'
3'	124.5	7.12	t	7.9	H-1'
4'	128.9	7.80	d	7.9	H-2'; H-3'
C₅-Me	18.7	1.52	s		
OMe	58.2	3.56	s		H-7

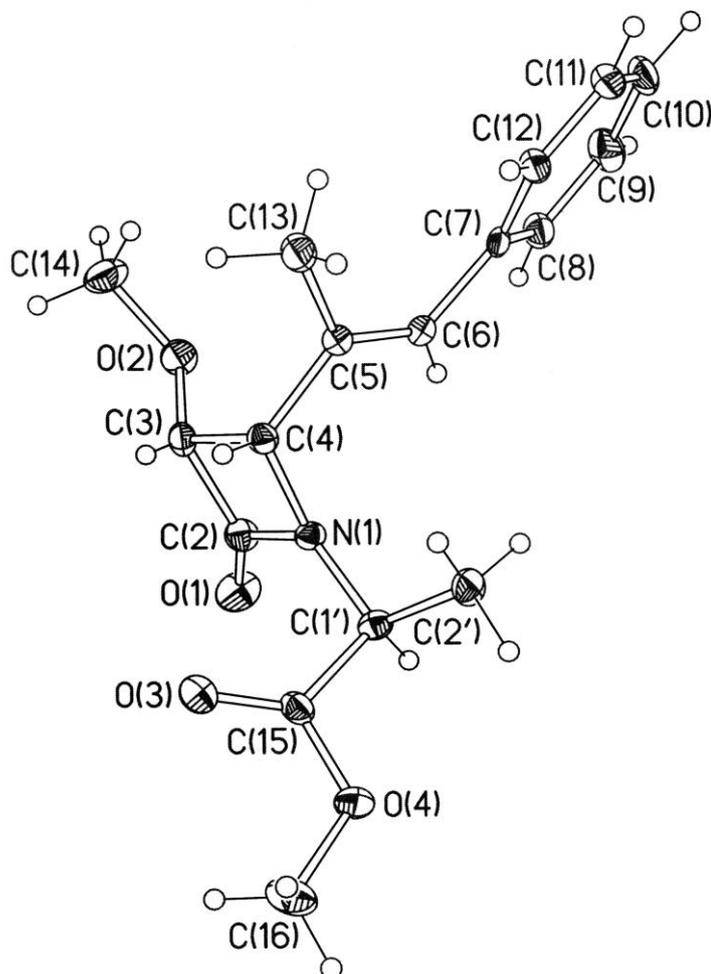
No hay NOE de H₅ con H₆ ni con H₇

	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	m	J (Hz)	HMBC
2	138.0				H-2'; H-4'
3	123.2				H-1'; H-3'
4	194.9				H-4'; H-5; C ₅ -Me
5	40.5	3.00	dc	6.5; 12.8	C ₅ -Me
6	57.6	3.98	dd	4.7; 12.8	H-5; C ₅ -Me
7	84.8	4.79	d	4.7	OMe
8	163.7				H-6
1'	119.4	7.51	dd	1.3; 7.9	H-3'
2'	135.0	7.56	td	1.3; 7.9	H-4'
3'	124.8	7.21	td	1.3; 7.9	H-1'
4'	127.7	7.95	dd	1.3; 7.9	H-2'
C₅-Me	10.6	1.26	d	6.5	H-5
OMe	59.5	3.68	s		H-7

6.2.- RAYOS X

(COMPUESTOS 13a, 14b, 29, 78ca, 78ta, 79cb)

DIFRACCIÓN DE RAYOS X EN MONOCRISTAL

➤ **Compuesto (+)13a**

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen recogidos en las tablas 6.1 a 6.5.

Tabla 6.1. Crystal data and structure refinement for **(+)13a**.

Empirical formula	C ₁₇ H ₂₁ N O ₄	
Formula weight	303.35	
Temperature	293(2) K	
Wavelength	1.54180 Å	
Crystal system, space group	Orthorhombic, P2(1)2(1)2(1)	
Unit cell dimensions	a = 9.145(2) Å	alpha = 90 deg.
	b = 9.589(2) Å	beta = 90 deg.
	c = 18.897(4) Å	gamma = 90 deg.
Volume	1657.1(6) Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.216 Mg/m ³	

Rayos X

Absorption coefficient	0.708 mm ⁻¹
F(000)	648
Crystal size	0.20 x 0.15 x 0.10 mm
Theta range for data collection	4.68 to 59.96 deg.
Limiting indices	0 ≤ h ≤ 10, 0 ≤ k ≤ 10, 0 ≤ l ≤ 21
Reflections collected / unique	1436 / 1436
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1435 / 0 / 216
Goodness-of-fit on F ²	1.145
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0426, wR2 = 0.1100
R indices (all data)	R1 = 0.0580, wR2 = 0.1556
Absolute structure parameter	0.15(65)
Extinction coefficient	0.0085(12)
Largest diff. peak and hole	0.139 and -0.165 e.Å ⁻³

Tabla 6.2. Atomic coordinates (× 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² × 10³) for **(+)**13a.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	9561(4)	3420(3)	5708(2)	42(1)
O(1)	10418(5)	2627(5)	4612(2)	86(1)
O(2)	11504(4)	719(3)	5888(2)	64(1)
O(3)	10889(5)	5964(4)	5579(2)	86(1)
O(4)	8810(4)	6975(3)	5243(2)	74(1)
C(2)	10450(6)	2710(5)	5253(2)	54(1)
C(3)	11362(6)	2141(6)	5846(3)	49(1)
C(4)	10311(5)	2963(5)	6356(2)	44(1)
C(5)	9441(5)	2104(4)	6869(2)	44(1)
C(6)	8287(5)	1390(5)	6658(3)	45(1)
C(7)	7335(4)	424(4)	7047(2)	43(1)
C(8)	6660(5)	-660(5)	6678(3)	60(1)
C(9)	5776(7)	-1617(6)	7022(4)	79(2)
C(10)	5506(6)	-1508(6)	7736(3)	72(2)
C(11)	6146(6)	-451(6)	8101(3)	68(2)
C(12)	7048(5)	520(5)	7773(2)	54(1)
C(13)	10072(6)	2099(7)	7602(2)	72(2)
C(14)	12594(7)	209(7)	6345(3)	84(2)
C(15)	9609(5)	5893(5)	5466(2)	52(1)
C(16)	9545(8)	8288(6)	5135(4)	106(2)
C(1')	8641(5)	4625(4)	5572(2)	47(1)
C(2')	7548(6)	4859(5)	6155(3)	61(1)

Tabla 6.3. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **(+)**13a.

N(1)-C(2)	1.366(6)
N(1)-C(1')	1.452(5)
N(1)-C(4)	1.471(5)
O(1)-C(2)	1.214(5)
O(2)-C(3)	1.372(7)
O(2)-C(14)	1.407(6)
O(3)-C(15)	1.192(6)
O(4)-C(15)	1.337(6)
O(4)-C(16)	1.442(7)
C(2)-C(3)	1.499(8)
C(3)-C(4)	1.573(7)
C(4)-C(5)	1.500(6)
C(5)-C(6)	1.319(6)
C(5)-C(13)	1.502(6)
C(6)-C(7)	1.468(6)
C(7)-C(8)	1.396(6)
C(7)-C(12)	1.399(6)
C(8)-C(9)	1.385(7)
C(9)-C(10)	1.375(8)
C(10)-C(11)	1.359(8)
C(11)-C(12)	1.390(7)
C(15)-C(1')	1.518(6)
C(1')-C(2')	1.504(6)
C(2)-N(1)-C(1')	129.1(4)
C(2)-N(1)-C(4)	95.6(3)
C(1')-N(1)-C(4)	130.9(3)
C(3)-O(2)-C(14)	116.6(5)
C(15)-O(4)-C(16)	117.8(4)
O(1)-C(2)-N(1)	130.3(5)
O(1)-C(2)-C(3)	137.3(5)
N(1)-C(2)-C(3)	92.4(4)
O(2)-C(3)-C(2)	117.2(5)
O(2)-C(3)-C(4)	121.3(5)
C(2)-C(3)-C(4)	86.3(3)
N(1)-C(4)-C(5)	117.0(4)
N(1)-C(4)-C(3)	85.6(3)
C(5)-C(4)-C(3)	116.4(4)
C(6)-C(5)-C(4)	121.0(4)
C(6)-C(5)-C(13)	125.7(4)
C(4)-C(5)-C(13)	113.2(4)
C(5)-C(6)-C(7)	130.6(4)
C(8)-C(7)-C(12)	117.1(4)
C(8)-C(7)-C(6)	118.8(4)
C(12)-C(7)-C(6)	124.1(4)
C(9)-C(8)-C(7)	121.1(5)
C(10)-C(9)-C(8)	121.0(6)
C(11)-C(10)-C(9)	118.6(5)
C(10)-C(11)-C(12)	121.9(5)
C(11)-C(12)-C(7)	120.3(5)
O(3)-C(15)-O(4)	123.3(5)
O(3)-C(15)-C(1')	126.5(5)
O(4)-C(15)-C(1')	110.1(4)
N(1)-C(1')-C(2')	112.0(4)
N(1)-C(1')-C(15)	108.8(4)
C(2')-C(1')-C(15)	111.4(4)

Tabla 6.4. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **(+)** 13a.

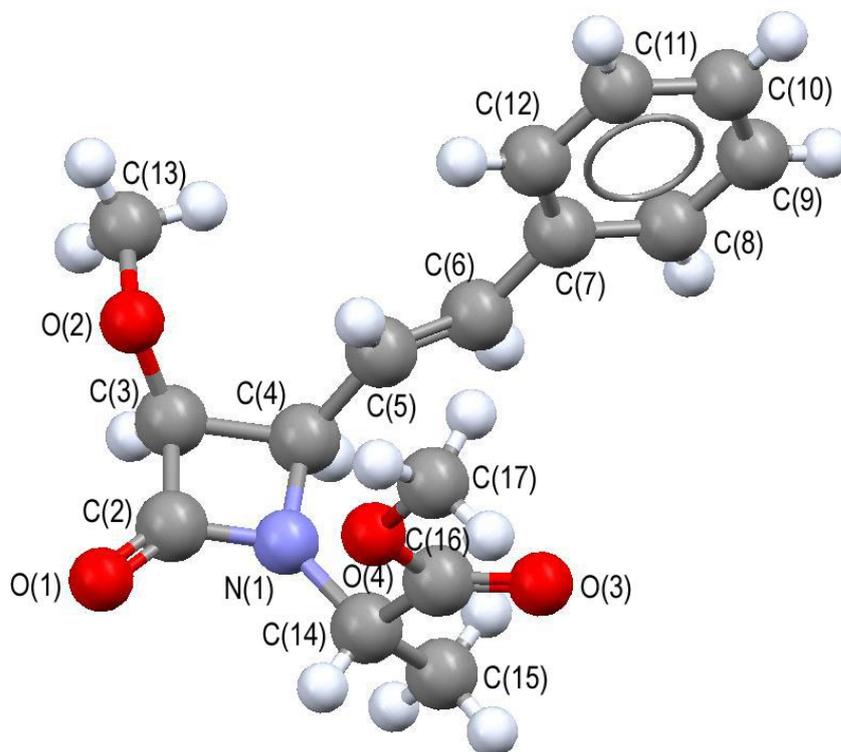
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	45(2)	38(2)	42(2)	1(2)	4(2)	7(2)
O(1)	103(3)	110(3)	46(2)	-7(2)	9(2)	32(3)
O(2)	67(2)	48(2)	78(2)	-2(2)	8(2)	7(2)
O(3)	63(2)	74(3)	120(3)	29(2)	-5(2)	-15(2)
O(4)	69(2)	42(2)	112(3)	23(2)	-3(2)	-3(2)
C(2)	58(3)	55(3)	50(3)	-1(2)	6(2)	4(3)
C(3)	36(3)	44(3)	68(3)	-2(3)	6(3)	-1(3)
C(4)	44(2)	42(2)	47(2)	1(2)	-2(2)	-5(2)
C(5)	41(2)	46(2)	44(2)	3(2)	0(2)	0(2)
C(6)	38(2)	48(3)	47(2)	4(2)	-3(2)	3(2)
C(7)	23(2)	42(2)	64(3)	9(2)	-2(2)	1(2)
C(8)	48(3)	61(3)	71(3)	2(3)	2(3)	-5(3)
C(9)	71(4)	53(3)	113(5)	-7(3)	14(4)	-19(3)
C(10)	49(3)	58(3)	110(5)	20(3)	24(3)	-8(3)
C(11)	59(3)	76(4)	70(3)	20(3)	19(3)	9(3)
C(12)	46(3)	54(3)	61(3)	5(2)	8(2)	0(2)
C(13)	54(3)	111(5)	52(3)	15(3)	-9(2)	-15(3)
C(14)	93(4)	78(4)	81(4)	18(3)	-6(4)	30(4)
C(15)	50(3)	50(3)	54(3)	5(2)	-1(3)	-15(3)
C(16)	112(6)	54(4)	151(6)	30(4)	24(6)	-7(4)
C(1')	54(3)	38(2)	48(2)	0(2)	-7(2)	3(2)
C(2')	51(3)	50(3)	81(3)	0(3)	16(3)	11(2)

Tabla 6.5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **(+)** 13a.

	x	y	z	U(eq)
H(8)	6807(5)	-742(5)	6193(3)	72
H(9)	5358(7)	-2344(6)	6766(4)	95
H(10)	4899(6)	-2143(6)	7963(3)	87
H(11)	5975(6)	-375(6)	8585(3)	82
H(12)	7463(5)	1236(5)	8037(2)	64
H(13A)	11107(10)	2259(43)	7578(3)	108
H(13B)	9890(41)	1211(18)	7821(9)	108
H(13C)	9622(33)	2822(30)	7878(7)	108
H(14A)	12282(23)	320(44)	6827(3)	126
H(14B)	13484(16)	720(32)	6271(17)	126
H(14C)	12760(35)	-762(13)	6250(17)	126
H(16A)	8976(32)	8858(23)	4821(24)	159
H(16B)	10490(26)	8122(7)	4930(28)	159
H(16C)	9658(54)	8756(27)	5580(6)	159
H(1')	8102(5)	4458(4)	5132(2)	56
H(2'1)	7021(30)	5708(23)	6067(11)	91
H(2'2)	8051(7)	4929(41)	6600(4)	91
H(2'3)	6876(27)	4091(21)	6171(14)	91
H(3)	11834(47)	2518(49)	5871(28)	29(17)
H(4)	10826(51)	3671(48)	6566(23)	55(14)
H(6)	7977(63)	1282(60)	6219(31)	86(19)

➤ **Compuesto (-)14b**

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen recogidos en las tablas 6.6 a 6.10.

Tabla 6.6. Crystal data and structure refinement for **(-)14b**.

Empirical formula	C ₁₆ H ₁₉ N O ₄
Formula weight	289.33
Temperature	293 (2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P2(1)
Unit cell dimensions	a = 8.2129(2) Å alpha = 90 deg. b = 9.6953(2) Å beta = 90.0250(10) d c = 10.0147(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	797.44 (3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.205 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.712 mm ⁻¹
F(000)	308
Crystal size	0.2 x 0.1 x 0.08 mm

Theta range for data collection	5.39 to 60.07 deg.
Limiting indices	-8<=h<=8, -10<=k<=7, -11<=l<=8
Reflections collected / unique	2040 / 1380 [R(int) = 0.0194]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1380 / 1 / 210
Goodness-of-fit on F ²	0.910
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0286, wR2 = 0.0819
R indices (all data)	R1 = 0.0287, wR2 = 0.0821
Largest diff. peak and hole	0.100 and -0.114 e.A ⁻³

Tabla 6.7. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for **(-)14b**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2894(2)	317(2)	5631(1)	73(1)
O(2)	2251(2)	2798(2)	3639(1)	62(1)
O(3)	8641(2)	-25(3)	3545(2)	99(1)
O(4)	7176(2)	1095(2)	5052(1)	69(1)
N(1)	4463(2)	163(2)	3691(1)	49(1)
C(2)	3232(2)	569(2)	4481(2)	52(1)
C(3)	2453(2)	1407(3)	3347(2)	50(1)
C(4)	3974(2)	975(2)	2502(2)	48(1)
C(5)	5145(2)	2066(3)	2115(2)	50(1)
C(6)	5838(2)	2128(2)	926(2)	51(1)
C(7)	7052(2)	3142(2)	475(2)	47(1)
C(8)	7986(2)	2849(2)	-651(2)	53(1)
C(9)	9203(2)	3734(2)	-1075(2)	58(1)
C(10)	9500(2)	4940(3)	-403(2)	61(1)
C(11)	8550(3)	5256(3)	702(2)	62(1)
C(12)	7359(3)	4375(3)	1134(2)	57(1)
C(13)	1457(4)	3528(3)	2592(3)	90(1)
C(14)	5869(2)	-721(3)	3917(2)	57(1)
C(15)	6088(3)	-1758(3)	2808(3)	80(1)
C(16)	7390(2)	126(3)	4133(2)	57(1)
C(17)	8534(3)	1998(4)	5312(3)	86(1)

Tabla 6.8. Bond lengths [Å] and angles [deg] for (-)-14b.

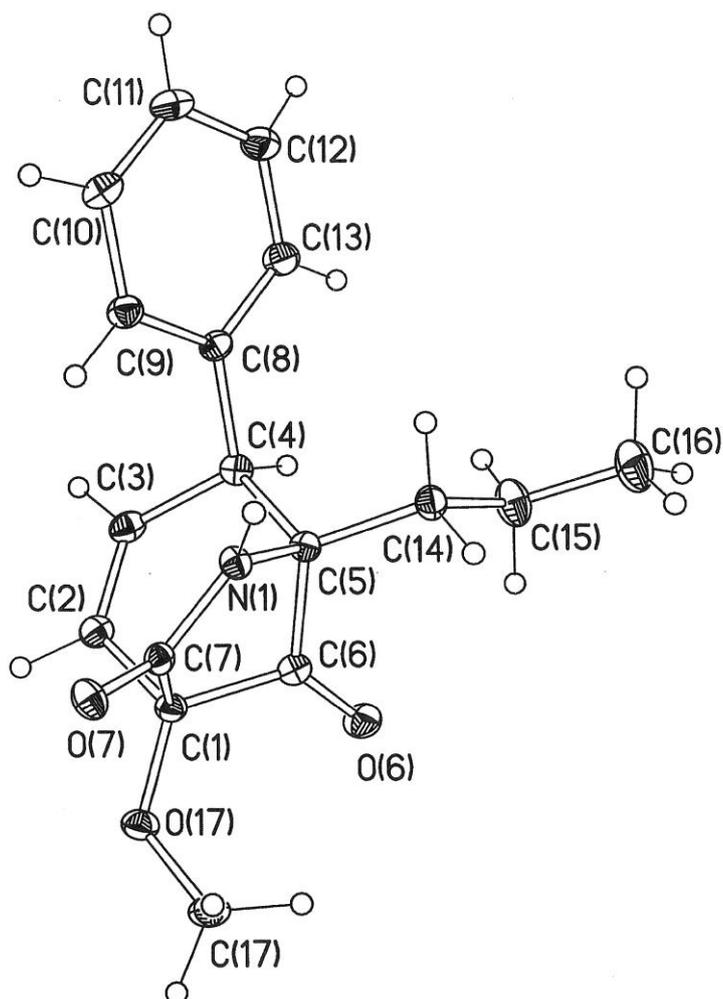
O(1)-C(2)	1.210(2)
O(2)-C(3)	1.390(3)
O(2)-C(13)	1.423(3)
O(3)-C(16)	1.193(3)
O(4)-C(16)	1.327(3)
O(4)-C(17)	1.442(3)
N(1)-C(2)	1.343(3)
N(1)-C(14)	1.456(3)
N(1)-C(4)	1.483(2)
C(2)-C(3)	1.535(3)
C(3)-C(4)	1.566(3)
C(4)-C(5)	1.481(3)
C(5)-C(6)	1.321(2)
C(6)-C(7)	1.472(3)
C(7)-C(12)	1.389(3)
C(7)-C(8)	1.394(3)
C(8)-C(9)	1.384(3)
C(9)-C(10)	1.371(3)
C(10)-C(11)	1.388(3)
C(11)-C(12)	1.370(3)
C(14)-C(15)	1.509(3)
C(14)-C(16)	1.511(3)
C(3)-O(2)-C(13)	112.52(18)
C(16)-O(4)-C(17)	116.90(18)
C(2)-N(1)-C(14)	132.72(15)
C(2)-N(1)-C(4)	96.54(15)
C(14)-N(1)-C(4)	130.68(14)
O(1)-C(2)-N(1)	132.4(2)
O(1)-C(2)-C(3)	135.7(2)
N(1)-C(2)-C(3)	91.89(14)
O(2)-C(3)-C(2)	114.04(17)
O(2)-C(3)-C(4)	117.92(18)
C(2)-C(3)-C(4)	85.79(14)
C(5)-C(4)-N(1)	114.41(14)
C(5)-C(4)-C(3)	117.96(19)
N(1)-C(4)-C(3)	85.60(13)
C(6)-C(5)-C(4)	123.24(18)
C(5)-C(6)-C(7)	126.80(18)
C(12)-C(7)-C(8)	117.44(17)
C(12)-C(7)-C(6)	123.51(16)
C(8)-C(7)-C(6)	119.02(18)
C(9)-C(8)-C(7)	121.3(2)
C(10)-C(9)-C(8)	120.44(18)
C(9)-C(10)-C(11)	118.7(2)
C(12)-C(11)-C(10)	121.1(2)
C(11)-C(12)-C(7)	121.07(18)
N(1)-C(14)-C(15)	111.88(16)
N(1)-C(14)-C(16)	111.0(2)
C(15)-C(14)-C(16)	111.65(18)
O(3)-C(16)-O(4)	122.9(2)
O(3)-C(16)-C(14)	125.1(2)
O(4)-C(16)-C(14)	111.98(17)

Tabla 6.9. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **(-)-14b**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	78(1)	88(1)	54(1)	9(1)	16(1)	-2(1)
O(2)	55(1)	65(1)	67(1)	-5(1)	-11(1)	7(1)
O(3)	51(1)	140(2)	105(1)	-40(1)	27(1)	-14(1)
O(4)	50(1)	76(1)	81(1)	-14(1)	8(1)	-3(1)
N(1)	38(1)	58(1)	52(1)	13(1)	4(1)	2(1)
C(2)	44(1)	60(2)	51(1)	2(1)	3(1)	-13(1)
C(3)	41(1)	55(2)	53(1)	0(1)	-5(1)	-6(1)
C(4)	42(1)	57(2)	44(1)	3(1)	-6(1)	-6(1)
C(5)	43(1)	57(1)	49(1)	5(1)	-5(1)	-7(1)
C(6)	50(1)	55(1)	48(1)	2(1)	1(1)	-5(1)
C(7)	41(1)	55(1)	46(1)	8(1)	-1(1)	1(1)
C(8)	52(1)	55(1)	53(1)	5(1)	6(1)	3(1)
C(9)	49(1)	64(2)	59(1)	15(1)	10(1)	3(1)
C(10)	51(1)	65(2)	68(1)	18(1)	-6(1)	-11(1)
C(11)	65(1)	60(2)	61(1)	5(1)	-5(1)	-13(1)
C(12)	57(1)	61(2)	52(1)	-1(1)	3(1)	-6(1)
C(13)	95(2)	84(2)	91(2)	1(1)	-31(1)	22(2)
C(14)	51(1)	59(2)	61(1)	11(1)	-2(1)	1(1)
C(15)	71(2)	65(2)	102(2)	-13(1)	-8(1)	7(1)
C(16)	42(1)	73(2)	56(1)	0(1)	2(1)	5(1)
C(17)	66(2)	93(2)	98(2)	-19(2)	-3(1)	-13(2)

Tabla 6.10. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **(-)-14b**.

	x	y	z	U(eq)
H(8)	7789	2042	-1127	64
H(9)	9823	3509	-1821	69
H(10)	10320	5535	-682	73
H(11)	8727	6080	1156	74
H(12)	6745	4606	1882	68
H(13A)	2098	3471	1793	135
H(13B)	1331	4478	2844	135
H(13C)	404	3129	2434	135
H(14)	5668	-1239	4741	68
H(15A)	5088	-2251	2673	119
H(15B)	6934	-2396	3046	119
H(15C)	6382	-1287	2000	119
H(17A)	9491	1458	5483	129
H(17B)	8299	2561	6076	129
H(17C)	8717	2578	4549	129
H(5)	5360(30)	2790(30)	2790(20)	58(6)
H(4)	3800(30)	380(20)	1750(20)	46(5)
H(3)	1510(30)	980(30)	2970(20)	55(5)
H(6)	5540(30)	1500(30)	250(20)	56(6)

➤ **Compuesto (±)29**

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen recogidos en las tablas 6.11 a 6.15.

Tabla 6.11. Crystal data and structure refinement for **(±)29**.

Empirical formula	C ₁₇ H ₁₉ N O ₃
Formula weight	285.33
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54180 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, P ₂ ₁ 2 ₁ 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 7.8605(2) Å alpha = 90 deg. b = 8.5274(2) Å beta = 90 deg. c = 22.2815(4) Å gamma = 90 deg.
Volume	1493.52(6) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.269 Mg/m ³

Rayos X

Absorption coefficient	0.703 mm ⁻¹
F(000)	608
Crystal size	0.2 x 0.1 x 0.06 mm
Theta range for data collection	3.97 to 52.10 deg.
Limiting indices	-6<=h<=6, -7<=k<=7, -22<=l<=17
Reflections collected / unique	3454 / 1271 [R(int) = 0.0143]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1271 / 0 / 266
Goodness-of-fit on F ²	1.079
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0256, wR2 = 0.0617
R indices (all data)	R1 = 0.0267, wR2 = 0.0626
Largest diff. peak and hole	0.084 and -0.119 e.A ⁻³

Tabla 6.12. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³) for **(±)29**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(6)	10918(2)	6496(2)	8036(1)	58(1)
O(7)	11260(2)	6925(2)	10055(1)	49(1)
O(17)	13390(2)	6109(2)	9018(1)	50(1)
N(1)	9530(3)	8083(2)	9348(1)	36(1)
C(1)	12141(3)	7267(3)	9001(1)	39(1)
C(2)	12984(4)	8854(3)	8940(1)	45(1)
C(3)	12128(4)	10094(4)	8746(1)	47(1)
C(4)	10289(3)	10068(3)	8556(1)	39(1)
C(5)	9505(3)	8415(3)	8694(1)	35(1)
C(6)	10850(3)	7236(3)	8494(1)	39(1)
C(7)	10950(3)	7378(3)	9544(1)	37(1)
C(8)	9306(3)	11432(3)	8817(1)	39(1)
C(9)	9460(4)	11840(3)	9417(1)	46(1)
C(10)	8618(4)	13130(3)	9643(1)	53(1)
C(11)	7610(4)	14048(4)	9283(1)	57(1)
C(12)	7447(4)	13649(4)	8689(1)	61(1)
C(13)	8273(4)	12371(3)	8462(1)	53(1)
C(14)	7697(4)	8183(4)	8452(1)	43(1)
C(15)	7475(4)	8200(5)	7775(1)	67(1)
C(16)	5687(5)	7854(6)	7594(2)	85(1)
C(17)	12721(5)	4552(4)	9065(2)	59(1)

Tabla 6.13. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **(±)29**.

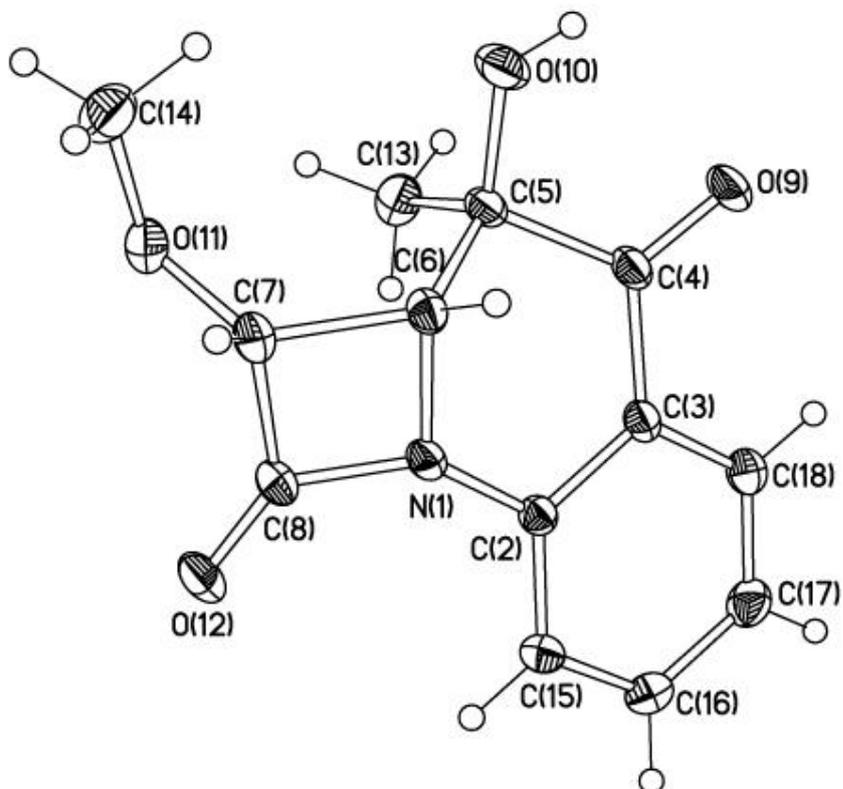
O(6)-C(6)	1.200(3)
O(7)-C(7)	1.228(3)
O(17)-C(1)	1.393(3)
O(17)-C(17)	1.431(3)
N(1)-C(7)	1.341(3)
N(1)-C(5)	1.484(3)
C(1)-C(2)	1.512(4)
C(1)-C(6)	1.520(3)
C(1)-C(7)	1.532(3)
C(2)-C(3)	1.325(4)
C(3)-C(4)	1.507(4)
C(4)-C(8)	1.513(3)
C(4)-C(5)	1.569(3)
C(5)-C(6)	1.526(3)
C(5)-C(14)	1.533(3)
C(8)-C(9)	1.387(3)
C(8)-C(13)	1.389(3)
C(9)-C(10)	1.379(4)
C(10)-C(11)	1.373(4)
C(11)-C(12)	1.372(4)
C(12)-C(13)	1.365(4)
C(14)-C(15)	1.517(4)
C(15)-C(16)	1.491(5)
<hr/>	
C(1)-O(17)-C(17)	113.6(2)
C(7)-N(1)-C(5)	114.6(2)
O(17)-C(1)-C(2)	109.2(2)
O(17)-C(1)-C(6)	118.58(19)
C(2)-C(1)-C(6)	103.9(2)
O(17)-C(1)-C(7)	116.92(19)
C(2)-C(1)-C(7)	106.52(18)
C(6)-C(1)-C(7)	100.35(19)
C(3)-C(2)-C(1)	121.4(3)
C(2)-C(3)-C(4)	124.6(3)
C(3)-C(4)-C(8)	111.7(2)
C(3)-C(4)-C(5)	109.5(2)
C(8)-C(4)-C(5)	114.48(18)
N(1)-C(5)-C(6)	98.74(18)
N(1)-C(5)-C(14)	109.5(2)
C(6)-C(5)-C(14)	117.0(2)
N(1)-C(5)-C(4)	111.08(18)
C(6)-C(5)-C(4)	105.20(18)
C(14)-C(5)-C(4)	114.2(2)
O(6)-C(6)-C(1)	127.7(2)
O(6)-C(6)-C(5)	128.8(2)
C(1)-C(6)-C(5)	103.52(18)
O(7)-C(7)-N(1)	127.4(2)
O(7)-C(7)-C(1)	126.3(2)
N(1)-C(7)-C(1)	106.26(19)
C(9)-C(8)-C(13)	117.1(2)
C(9)-C(8)-C(4)	121.3(2)
C(13)-C(8)-C(4)	121.5(2)
C(10)-C(9)-C(8)	120.7(3)
C(11)-C(10)-C(9)	121.3(3)
C(12)-C(11)-C(10)	118.4(3)
C(13)-C(12)-C(11)	120.8(3)
C(12)-C(13)-C(8)	121.8(2)
C(15)-C(14)-C(5)	117.1(2)
C(16)-C(15)-C(14)	112.1(3)

Tabla 6.14. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(±)29**.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(6)	72(1)	58(1)	43(1)	-13(1)	3(1)	13(1)
O(7)	47(1)	63(1)	38(1)	8(1)	-5(1)	2(1)
O(17)	40(1)	42(1)	67(1)	1(1)	4(1)	7(1)
N(1)	32(2)	44(1)	33(1)	0(1)	3(1)	2(1)
C(1)	34(2)	36(2)	48(1)	-2(1)	2(1)	3(1)
C(2)	38(2)	45(2)	53(1)	-4(1)	9(1)	-2(2)
C(3)	46(2)	37(2)	57(1)	-2(1)	14(1)	-7(2)
C(4)	42(2)	41(2)	35(1)	4(1)	5(1)	1(1)
C(5)	39(2)	38(2)	29(1)	-1(1)	2(1)	3(1)
C(6)	44(2)	37(2)	36(1)	2(1)	7(1)	-2(1)
C(7)	32(2)	36(2)	42(1)	-2(1)	1(1)	-4(1)
C(8)	45(2)	33(2)	40(1)	0(1)	4(1)	-2(1)
C(9)	55(2)	39(2)	43(2)	0(1)	-1(1)	4(2)
C(10)	71(2)	41(2)	48(2)	-6(1)	8(2)	-2(2)
C(11)	61(2)	38(2)	73(2)	-4(2)	16(2)	7(2)
C(12)	68(2)	49(2)	65(2)	0(2)	-9(2)	15(2)
C(13)	68(2)	49(2)	42(1)	0(1)	-6(1)	10(2)
C(14)	42(2)	45(2)	42(1)	1(1)	-5(1)	-3(2)
C(15)	60(2)	97(3)	44(1)	4(2)	-8(2)	-6(2)
C(16)	78(3)	121(4)	56(2)	-5(2)	-27(2)	-3(3)
C(17)	55(2)	36(2)	87(2)	4(2)	0(2)	5(2)

Tabla 6.15. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **(±)29**.

	x	y	z	U(eq)
H(1N)	8550(30)	8270(30)	9566(9)	38(7)
H(2A)	14180(40)	8880(30)	9107(11)	65(9)
H(3A)	12760(30)	11080(40)	8703(10)	58(8)
H(4)	10190(30)	10190(30)	8117(10)	42(6)
H(9)	10180(30)	11170(30)	9675(10)	45(7)
H(10)	8910(30)	13350(30)	10049(13)	76(9)
H(11)	7040(40)	14880(40)	9425(10)	62(9)
H(12)	6880(40)	14380(40)	8438(13)	92(11)
H(13)	8170(30)	12120(30)	8065(12)	66(8)
H(14A)	6960(30)	8960(30)	8639(10)	53(7)
H(14B)	7210(30)	7130(40)	8594(10)	60(8)
H(15A)	8310(50)	7400(50)	7574(15)	125(14)
H(15B)	7890(50)	9160(50)	7594(15)	112(14)
H(16A)	5600(40)	7790(40)	7157(15)	94(10)
H(16B)	4830(60)	8720(60)	7760(20)	151(18)
H(16C)	5110(50)	6910(50)	7817(15)	100(13)
H(17A)	11880(50)	4240(40)	8724(16)	113(12)
H(17B)	13760(40)	3840(40)	9073(13)	90(10)
H(17C)	11920(50)	4340(40)	9416(16)	113(12)

➤ **Compuesto 78ca**

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen recogidos en las tablas 6.16 a 6.20.

Tabla 6.16. Crystal data and structure refinement for **78ca**.

Empirical formula	C13 H13 N1 O4
Formula weight	247.24
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	a = 27.7852(7) Å alpha = 90 deg. b = 5.5382(2) Å beta = 120.502(2) deg. c = 18.1152(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	2401.80(12) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.368 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.855 mm ⁻¹
F(000)	1040

Crystal size	0.12 x 0.10 x 0.06 mm
Theta range for data collection	4.95 to 63.68 deg.
Limiting indices	-32<=h<=31, -5<=k<=6, -20<=l<=19
Reflections collected / unique	5849 / 1870 [R(int) = 0.0259]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1870 / 0 / 174
Goodness-of-fit on F ²	1.043
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0483, wR2 = 0.1322
R indices (all data)	R1 = 0.0545, wR2 = 0.1376
Largest diff. peak and hole	0.322 and -0.196 e.A ⁻³

Tabla 6.17. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³) for 78ca. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	1681(1)	3213(3)	29(1)	48(1)
C(2)	1718(1)	4740(4)	666(1)	44(1)
C(3)	1293(1)	4535(4)	863(1)	47(1)
C(4)	814(1)	2869(4)	363(2)	53(1)
C(5)	724(1)	1863(4)	-494(1)	50(1)
C(6)	1297(1)	1160(4)	-327(1)	48(1)
C(7)	1479(1)	996(5)	-1014(2)	58(1)
C(8)	1808(1)	3323(5)	-611(2)	56(1)
O(9)	487(1)	2343(4)	595(1)	77(1)
O(10)	404(1)	-295(4)	-726(1)	81(1)
O(11)	1096(1)	1172(3)	-1881(1)	71(1)
O(12)	2077(1)	4747(4)	-753(1)	81(1)
C(13)	437(1)	3845(5)	-1156(2)	67(1)
C(14)	857(2)	-1087(6)	-2260(2)	93(1)
C(15)	2147(1)	6392(4)	1087(1)	55(1)
C(16)	2154(1)	7837(5)	1712(2)	64(1)
C(17)	1742(1)	7630(5)	1925(2)	68(1)
C(18)	1320(1)	5997(5)	1508(2)	61(1)

Tabla 6.18. Bond lengths [Å] and angles [deg] for 78ca.

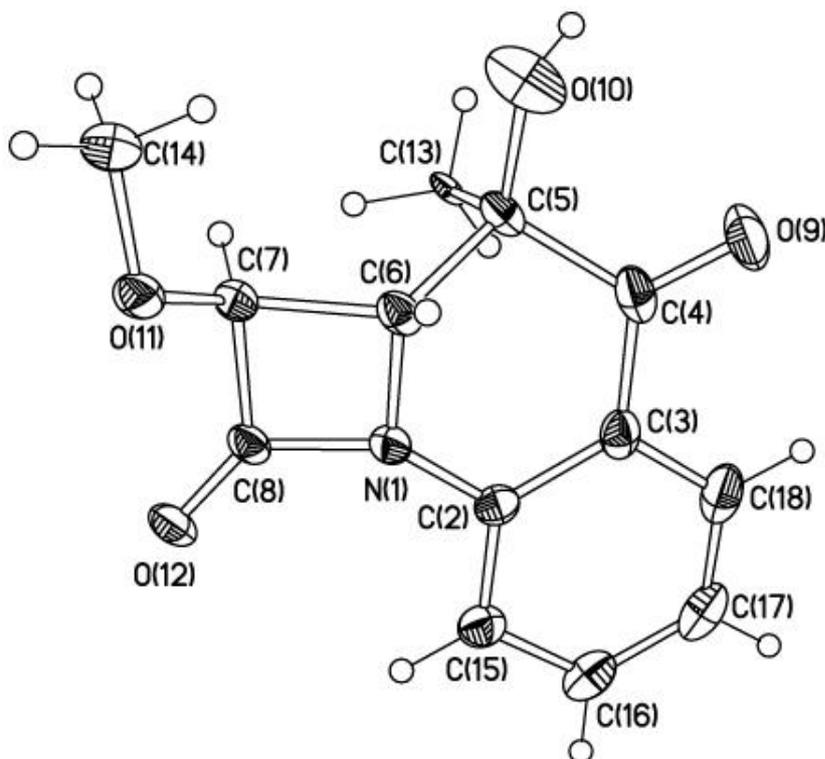
N(1)-C(8)	1.374 (3)
N(1)-C(2)	1.391 (3)
N(1)-C(6)	1.466 (3)
C(2)-C(15)	1.384 (3)
C(2)-C(3)	1.401 (3)
C(3)-C(18)	1.391 (3)
C(3)-C(4)	1.490 (3)
C(4)-O(9)	1.214 (2)
C(4)-C(5)	1.545 (3)
C(5)-O(10)	1.419 (3)
C(5)-C(6)	1.512 (3)
C(5)-C(13)	1.519 (4)
C(6)-C(7)	1.568 (3)
C(7)-O(11)	1.383 (3)
C(7)-C(8)	1.533 (4)
C(8)-O(12)	1.202 (3)
O(11)-C(14)	1.419 (4)
C(15)-C(16)	1.378 (3)
C(16)-C(17)	1.388 (4)
C(17)-C(18)	1.365 (4)
C(8)-N(1)-C(2)	136.88 (19)
C(8)-N(1)-C(6)	96.00 (17)
C(2)-N(1)-C(6)	124.58 (16)
C(15)-C(2)-N(1)	122.65 (18)
C(15)-C(2)-C(3)	121.0 (2)
N(1)-C(2)-C(3)	116.39 (18)
C(18)-C(3)-C(2)	118.3 (2)
C(18)-C(3)-C(4)	121.42 (19)
C(2)-C(3)-C(4)	120.24 (19)
O(9)-C(4)-C(3)	122.2 (2)
O(9)-C(4)-C(5)	119.5 (2)
C(3)-C(4)-C(5)	118.25 (17)
O(10)-C(5)-C(6)	106.20 (18)
O(10)-C(5)-C(13)	112.1 (2)
C(6)-C(5)-C(13)	114.90 (18)
O(10)-C(5)-C(4)	111.05 (17)
C(6)-C(5)-C(4)	105.96 (17)
C(13)-C(5)-C(4)	106.5 (2)
N(1)-C(6)-C(5)	110.21 (18)
N(1)-C(6)-C(7)	86.41 (15)
C(5)-C(6)-C(7)	126.05 (19)
O(11)-C(7)-C(8)	114.3 (2)
O(11)-C(7)-C(6)	121.64 (19)
C(8)-C(7)-C(6)	85.84 (16)
O(12)-C(8)-N(1)	131.6 (2)
O(12)-C(8)-C(7)	137.3 (2)
N(1)-C(8)-C(7)	91.10 (17)
C(7)-O(11)-C(14)	112.9 (2)
C(16)-C(15)-C(2)	119.1 (2)
C(15)-C(16)-C(17)	120.7 (2)
C(18)-C(17)-C(16)	119.9 (2)
C(17)-C(18)-C(3)	121.0 (2)

Tabla 6.19. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 78ca.
 The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	44(1)	57(1)	54(1)	-5(1)	32(1)	-4(1)
C(2)	41(1)	50(1)	44(1)	3(1)	23(1)	2(1)
C(3)	48(1)	53(1)	48(1)	3(1)	30(1)	1(1)
C(4)	53(1)	59(1)	62(1)	-1(1)	40(1)	-6(1)
C(5)	50(1)	52(1)	60(1)	-7(1)	36(1)	-11(1)
C(6)	55(1)	47(1)	52(1)	-2(1)	35(1)	-1(1)
C(7)	60(1)	68(2)	60(1)	-4(1)	41(1)	0(1)
C(8)	49(1)	72(2)	61(1)	-2(1)	38(1)	-1(1)
O(9)	78(1)	101(2)	86(1)	-21(1)	66(1)	-32(1)
O(10)	92(1)	75(1)	107(1)	-35(1)	74(1)	-40(1)
O(11)	84(1)	82(1)	59(1)	-4(1)	46(1)	-8(1)
O(12)	82(1)	97(2)	92(1)	-9(1)	66(1)	-28(1)
C(13)	56(1)	85(2)	59(1)	1(1)	28(1)	17(1)
C(14)	117(3)	89(2)	69(2)	-20(2)	45(2)	-27(2)
C(15)	42(1)	66(2)	56(1)	0(1)	24(1)	-4(1)
C(16)	57(1)	66(2)	56(1)	-9(1)	21(1)	-8(1)
C(17)	74(2)	74(2)	58(1)	-14(1)	35(1)	-2(1)
C(18)	63(1)	73(2)	60(1)	-6(1)	40(1)	-1(1)

Tabla 6.20. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for 78ca.

	x	y	z	U(eq)
H(10)	181	-233	-558	121
H(13A)	376	3302	-1700	101
H(13B)	669	5258	-981	101
H(13C)	85	4225	-1205	101
H(14A)	1149	-2235	-2126	139
H(14B)	633	-902	-2870	139
H(14C)	628	-1652	-2039	139
H(15)	2426	6525	949	66
H(16)	2439	8962	1994	76
H(17)	1752	8603	2352	81
H(18)	1046	5860	1656	73
H(6)	1429(9)	-270(50)	90(15)	57(6)
H(7)	1686(12)	-510(60)	-1006(18)	83(9)

➤ **Compuesto 78ta**

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen recogidos en las tablas 6.21 a 6.25.

Tabla 6.21. Crystal data and structure refinement for **78ta**.

Empirical formula	C13 H13 N1 O4
Formula weight	247.24
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, Pna2 ₁
Unit cell dimensions	a = 7.0552(2) Å alpha = 90 deg. b = 28.1367(8) Å beta = 90 deg. c = 5.9858(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	1188.24(6) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.382 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.864 mm ⁻¹
F(000)	520

Rayos X

Crystal size	0.10 x 0.08 x 0.06 mm
Theta range for data collection	3.14 to 62.32 deg.
Limiting indices	-7<=h<=7, -30<=k<=30, -4<=l<=6
Reflections collected / unique	6838 / 1400 [R(int) = 0.0261]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1400 / 1 / 175
Goodness-of-fit on F ²	1.065
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0741, wR2 = 0.2199
R indices (all data)	R1 = 0.0750, wR2 = 0.2219
Largest diff. peak and hole	0.642 and -0.378 e.A ⁻³

Tabla 6.22. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³) for **78ta**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	589(5)	6363(1)	-2818(9)	55(1)
C(2)	765(7)	6014(2)	-4441(10)	58(1)
C(3)	2479(8)	5753(2)	-4432(12)	64(2)
C(4)	4058(8)	5877(2)	-2878(12)	73(2)
C(5)	3990(6)	6365(2)	-1694(10)	56(1)
C(6)	1952(6)	6453(2)	-990(11)	55(1)
C(7)	1077(6)	6961(2)	-829(11)	56(1)
C(8)	-339(6)	6788(2)	-2598(11)	52(1)
O(9)	5425(7)	5626(2)	-2652(14)	113(2)
O(10)	5312(9)	6405(3)	260(16)	136(3)
O(11)	212(5)	7098(1)	1126(9)	69(1)
O(12)	-1739(4)	6941(1)	-3475(9)	68(1)
C(13)	4401(4)	6701(1)	-3450(8)	34(1)
C(14)	1487(8)	7300(2)	2743(12)	71(2)
C(15)	-681(9)	5917(2)	-5960(13)	69(2)
C(16)	-407(11)	5546(2)	-7505(16)	86(2)
C(17)	1224(14)	5293(2)	-7504(18)	100(3)
C(18)	2663(11)	5391(2)	-6000(18)	91(2)

Tabla 6.23. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **78ta**.

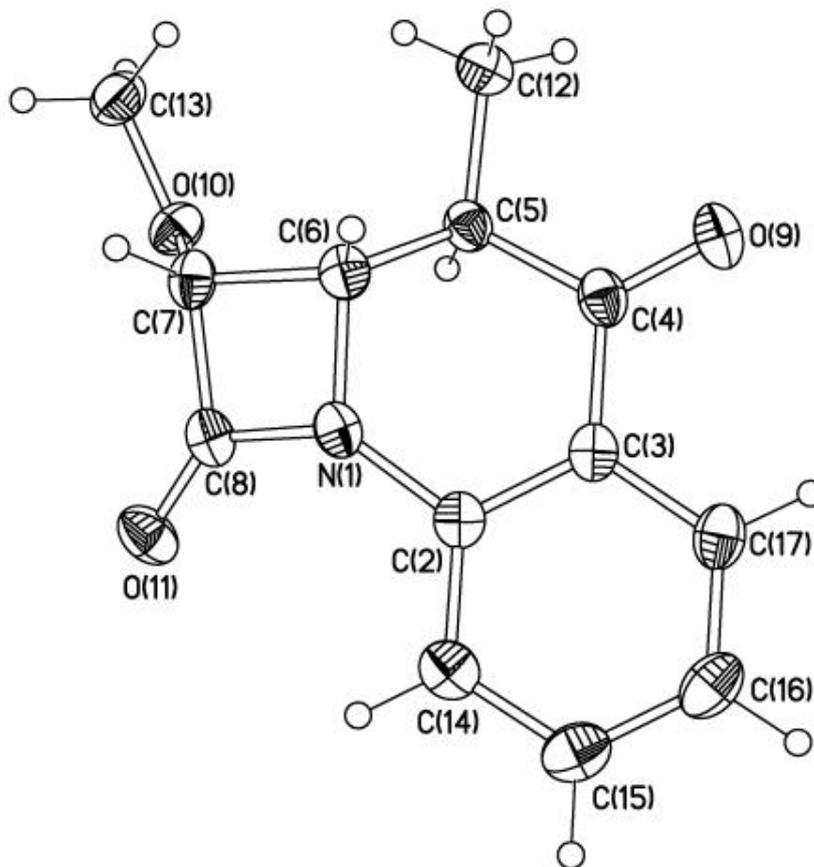
N(1)-C(8)	1.369(6)
N(1)-C(2)	1.387(8)
N(1)-C(6)	1.479(8)
C(2)-C(15)	1.393(8)
C(2)-C(3)	1.414(7)
C(3)-C(18)	1.392(11)
C(3)-C(4)	1.493(9)
C(4)-O(9)	1.204(6)
C(4)-C(5)	1.544(9)
C(5)-C(13)	1.444(6)
C(5)-O(10)	1.500(10)
C(5)-C(6)	1.518(7)
C(6)-C(7)	1.559(7)
C(7)-O(11)	1.375(8)
C(7)-C(8)	1.535(8)
C(8)-O(12)	1.198(6)
O(11)-C(14)	1.438(8)
C(15)-C(16)	1.408(11)
C(16)-C(17)	1.354(11)
C(17)-C(18)	1.385(13)
C(8)-N(1)-C(2)	136.7(5)
C(8)-N(1)-C(6)	95.2(4)
C(2)-N(1)-C(6)	125.6(4)
N(1)-C(2)-C(15)	122.0(5)
N(1)-C(2)-C(3)	116.2(5)
C(15)-C(2)-C(3)	121.8(5)
C(18)-C(3)-C(2)	117.2(7)
C(18)-C(3)-C(4)	121.5(6)
C(2)-C(3)-C(4)	121.3(5)
O(9)-C(4)-C(3)	122.0(6)
O(9)-C(4)-C(5)	119.7(6)
C(3)-C(4)-C(5)	118.1(4)
C(13)-C(5)-O(10)	113.1(5)
C(13)-C(5)-C(6)	106.5(4)
O(10)-C(5)-C(6)	111.1(6)
C(13)-C(5)-C(4)	104.0(5)
O(10)-C(5)-C(4)	113.9(5)
C(6)-C(5)-C(4)	107.6(4)
N(1)-C(6)-C(5)	112.5(5)
N(1)-C(6)-C(7)	86.9(4)
C(5)-C(6)-C(7)	122.9(4)
O(11)-C(7)-C(8)	112.8(4)
O(11)-C(7)-C(6)	119.0(5)
C(8)-C(7)-C(6)	85.7(4)
O(12)-C(8)-N(1)	131.7(5)
O(12)-C(8)-C(7)	136.4(5)
N(1)-C(8)-C(7)	91.9(4)
C(7)-O(11)-C(14)	113.9(4)
C(2)-C(15)-C(16)	118.2(6)
C(17)-C(16)-C(15)	120.4(8)
C(16)-C(17)-C(18)	121.3(7)
C(17)-C(18)-C(3)	121.0(7)

Tabla 6.24. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **78ta**.
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	41(2)	50(2)	73(3)	2(2)	0(2)	-2(1)
C(2)	55(3)	49(2)	71(4)	7(2)	7(3)	-12(2)
C(3)	65(3)	45(2)	81(4)	13(2)	21(3)	2(2)
C(4)	62(3)	63(3)	96(5)	26(3)	19(3)	18(2)
C(5)	38(2)	65(3)	64(4)	22(3)	0(2)	7(2)
C(6)	38(2)	59(3)	67(4)	14(3)	10(2)	0(2)
C(7)	40(2)	58(3)	68(4)	-2(2)	6(2)	-2(2)
C(8)	34(2)	58(2)	65(3)	8(2)	9(2)	0(2)
O(9)	84(3)	93(3)	161(6)	13(4)	-2(4)	42(2)
O(10)	85(4)	203(7)	119(6)	31(6)	-7(4)	9(4)
O(11)	45(2)	84(2)	79(3)	-16(2)	12(2)	-6(2)
O(12)	37(2)	77(2)	91(3)	13(2)	0(2)	4(1)
C(13)	15(2)	42(2)	46(2)	21(2)	2(2)	3(1)
C(14)	60(3)	85(3)	69(4)	8(3)	-4(3)	-13(3)
C(15)	66(3)	64(3)	78(4)	-1(3)	2(3)	-11(2)
C(16)	110(5)	64(3)	84(5)	-2(4)	5(4)	-22(3)
C(17)	139(7)	52(3)	108(6)	-13(4)	10(6)	-12(4)
C(18)	106(5)	51(3)	116(6)	0(4)	32(5)	6(3)

Tabla 6.25. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **78ta**.

	x	y	z	U(eq)
H(10)	6411	6395	-184	204
H(13C)	3559	6967	-3330	52
H(13B)	4231	6550	-4876	52
H(13A)	5688	6808	-3312	52
H(14C)	2317	7057	3298	107
H(14B)	771	7431	3959	107
H(14A)	2224	7546	2051	107
H(15)	-1797	6093	-5953	83
H(16)	-1353	5475	-8533	104
H(17)	1381	5049	-8533	120
H(18)	3770	5212	-6038	109
H(6)	1850(80)	6280(19)	400(120)	58(15)
H(7)	1940(80)	7194(17)	-1550(100)	50(13)

➤ **Compuesto 79cb**

Los datos fundamentales del cristal y algunas características de la recogida de datos aparecen recogidos en las tablas 6.26 a 6.30.

Tabla 6.26. Crystal data and structure refinement for **79cb**.

Empirical formula	C13 H13 N1 O3
Formula weight	231.24
Temperature	293(2) K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 14.8020(4) \text{Å}$ $\alpha = 90 \text{ deg.}$ $b = 9.4016(3) \text{Å}$ $\beta = 106.233(2) \text{ deg.}$ $c = 8.5351(5) \text{Å}$ $\gamma = 90 \text{ deg.}$
Volume	$1140.41(5) \text{Å}^3$
Z, Calculated density	4, 1.347 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.793 mm^{-1}

Rayos X

F(000)	488
Crystal size	0.10 x 0.08 x 0.04 mm
Theta range for data collection	3.11 to 63.40 deg.
Limiting indices	-16<=h<=16, -10<=k<=10, -6<=l<=9
Reflections collected / unique	6606 / 1646 [R(int) = 0.0229]
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1646 / 0 / 168
Goodness-of-fit on F ²	1.034
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0437, wR2 = 0.1198
R indices (all data)	R1 = 0.0499, wR2 = 0.1257
Largest diff. peak and hole	0.156 and -0.124 e.A ⁻³

Tabla 6.27. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (A² x 10³) for **79cb**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
N(1)	6846(1)	4926(2)	8406(2)	70(1)
C(2)	6521(1)	3548(2)	7924(2)	68(1)
C(3)	7072(2)	2438(2)	8758(2)	68(1)
C(4)	8015(2)	2715(2)	9947(3)	77(1)
C(5)	8427(2)	4203(2)	10011(3)	71(1)
C(6)	7632(2)	5251(2)	9847(3)	70(1)
C(7)	7649(2)	6751(2)	9076(3)	74(1)
C(8)	6896(2)	6182(2)	7620(3)	74(1)
O(9)	8455(1)	1753(2)	10800(2)	110(1)
O(10)	8463(1)	7200(2)	8703(2)	81(1)
O(11)	6475(1)	6594(2)	6275(2)	99(1)
C(12)	9242(2)	4434(3)	11523(3)	98(1)
C(13)	9037(2)	8126(3)	9879(3)	100(1)
C(14)	5690(2)	3282(3)	6713(3)	83(1)
C(15)	5400(2)	1900(3)	6367(3)	95(1)
C(16)	5916(2)	795(3)	7218(4)	97(1)
C(17)	6742(2)	1053(2)	8400(3)	85(1)

Tabla 6.28. Bond lengths [Å] and angles [deg] for **79cb**.

N(1)-C(8)	1.371(3)
N(1)-C(2)	1.402(3)
N(1)-C(6)	1.470(3)
C(2)-C(14)	1.391(3)
C(2)-C(3)	1.392(3)
C(3)-C(17)	1.394(3)
C(3)-C(4)	1.501(3)
C(4)-O(9)	1.227(3)
C(4)-C(5)	1.522(3)
C(5)-C(6)	1.511(3)
C(5)-C(12)	1.516(3)
C(6)-C(7)	1.560(3)
C(7)-O(10)	1.394(3)
C(7)-C(8)	1.517(3)
C(8)-O(11)	1.206(2)
O(10)-C(13)	1.418(3)
C(14)-C(15)	1.375(3)
C(15)-C(16)	1.371(4)
C(16)-C(17)	1.372(4)
C(8)-N(1)-C(2)	135.50(18)
C(8)-N(1)-C(6)	95.27(17)
C(2)-N(1)-C(6)	124.31(16)
C(14)-C(2)-C(3)	121.0(2)
C(14)-C(2)-N(1)	122.93(19)
C(3)-C(2)-N(1)	116.04(18)
C(2)-C(3)-C(17)	117.9(2)
C(2)-C(3)-C(4)	121.11(19)
C(17)-C(3)-C(4)	120.9(2)
O(9)-C(4)-C(3)	120.8(2)
O(9)-C(4)-C(5)	121.0(2)
C(3)-C(4)-C(5)	118.15(17)
C(6)-C(5)-C(12)	113.57(18)
C(6)-C(5)-C(4)	107.56(18)
C(12)-C(5)-C(4)	112.21(18)
N(1)-C(6)-C(5)	110.89(16)
N(1)-C(6)-C(7)	86.43(15)
C(5)-C(6)-C(7)	121.66(19)
O(10)-C(7)-C(8)	113.83(17)
O(10)-C(7)-C(6)	119.13(18)
C(8)-C(7)-C(6)	86.08(17)
O(11)-C(8)-N(1)	131.2(2)
O(11)-C(8)-C(7)	137.0(2)
N(1)-C(8)-C(7)	91.77(17)
C(7)-O(10)-C(13)	114.13(17)
C(15)-C(14)-C(2)	119.2(2)
C(16)-C(15)-C(14)	120.5(2)
C(15)-C(16)-C(17)	120.4(2)
C(16)-C(17)-C(3)	120.8(2)

Tabla 6.29. Anisotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **79cb**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
 $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

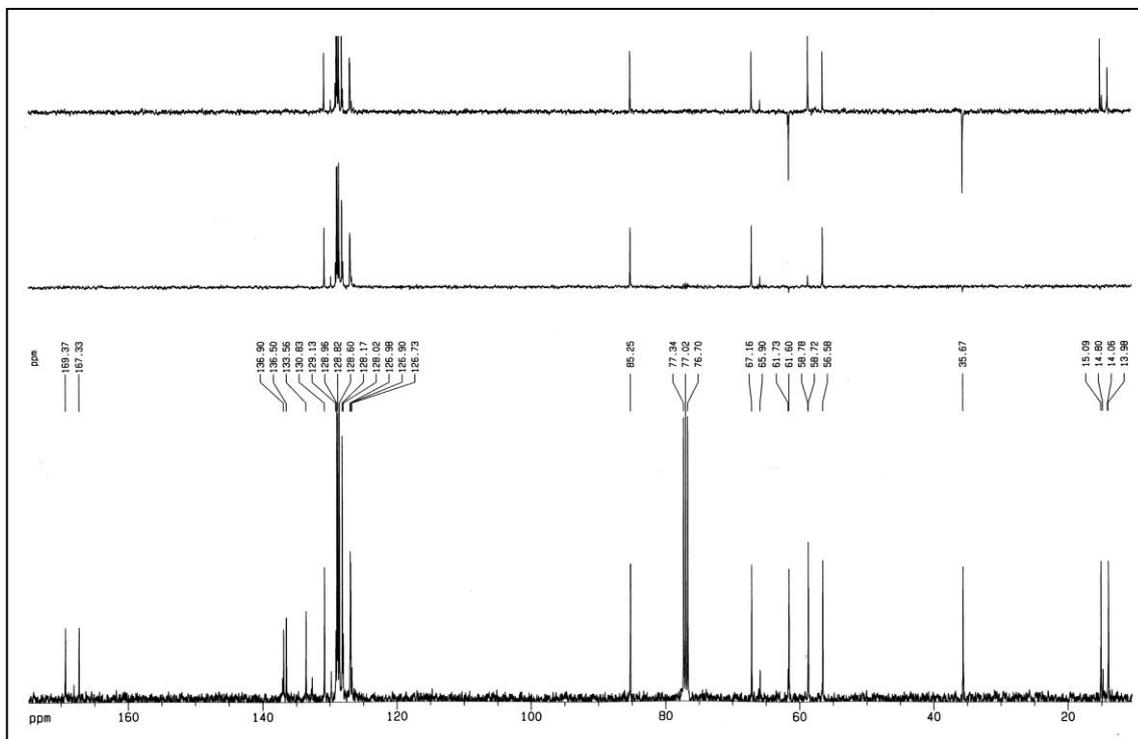
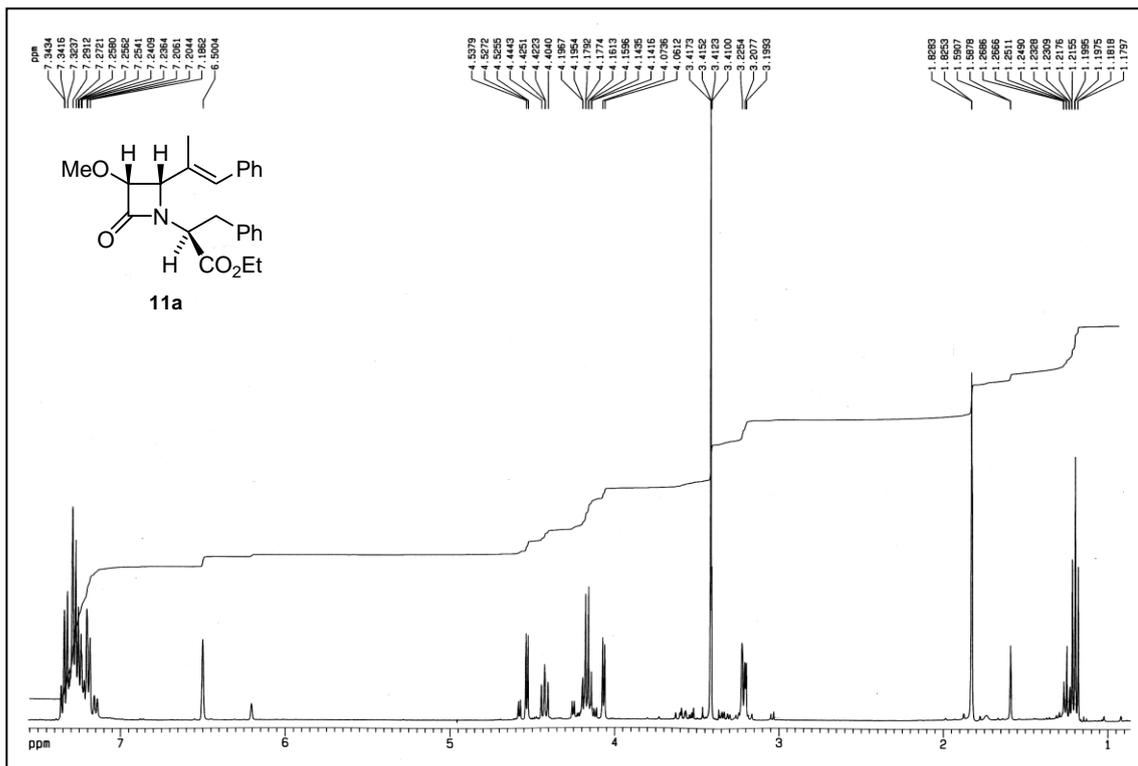
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	71(1)	69(1)	75(1)	11(1)	27(1)	13(1)
C(2)	68(1)	70(1)	75(1)	4(1)	36(1)	2(1)
C(3)	77(1)	64(1)	74(1)	4(1)	38(1)	5(1)
C(4)	90(2)	71(1)	76(1)	7(1)	34(1)	17(1)
C(5)	78(1)	70(1)	65(1)	3(1)	23(1)	11(1)
C(6)	81(1)	72(1)	63(1)	1(1)	32(1)	9(1)
C(7)	89(2)	64(1)	81(1)	1(1)	44(1)	9(1)
C(8)	72(1)	75(1)	83(1)	16(1)	35(1)	12(1)
O(9)	122(1)	78(1)	119(1)	25(1)	14(1)	26(1)
O(10)	94(1)	80(1)	77(1)	-11(1)	36(1)	-12(1)
O(11)	85(1)	114(1)	94(1)	40(1)	21(1)	5(1)
C(12)	101(2)	94(2)	84(2)	-1(1)	4(1)	10(1)
C(13)	125(2)	80(2)	91(2)	-11(1)	24(2)	-18(1)
C(14)	69(1)	100(2)	87(2)	9(1)	35(1)	5(1)
C(15)	81(2)	113(2)	101(2)	-16(2)	41(1)	-18(2)
C(16)	103(2)	90(2)	114(2)	-21(2)	58(2)	-27(2)
C(17)	103(2)	70(1)	96(2)	3(1)	50(2)	1(1)

Tabla 6.30. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) for **79cb**.

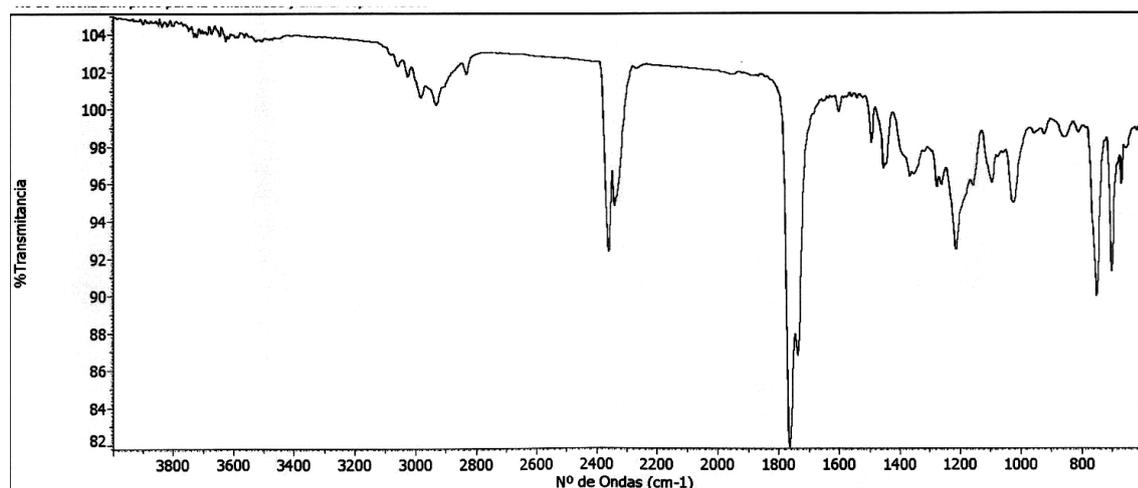
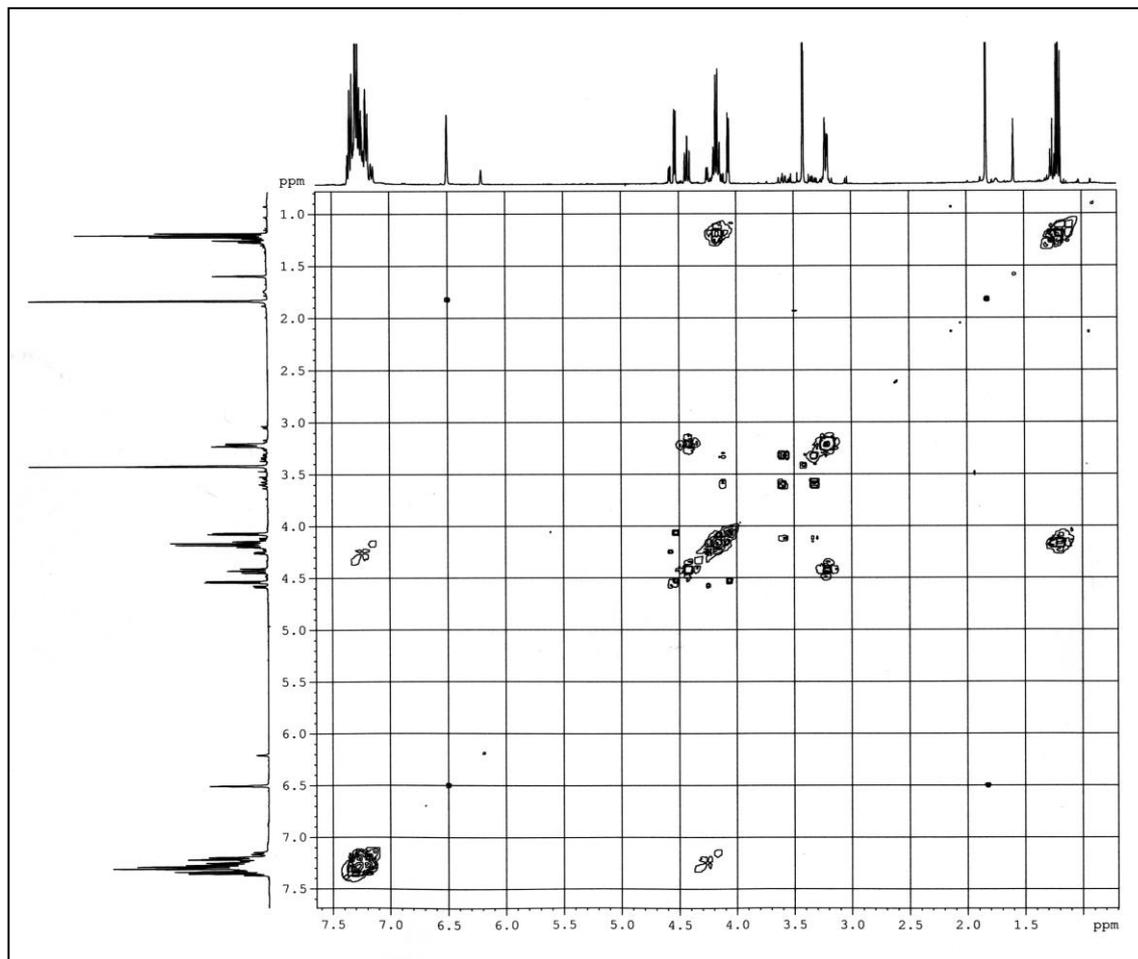
	x	y	z	U(eq)
H(12A)	9017	4400	12474	146
H(12B)	9522	5346	11461	146
H(12C)	9704	3702	11593	146
H(13A)	9149	7713	10945	149
H(13B)	8724	9024	9852	149
H(13C)	9626	8269	9637	149
H(14)	5335	4030	6143	99
H(15)	4849	1712	5549	114
H(16)	5705	-135	6992	116
H(17)	7085	295	8970	102
H(5)	8630(13)	4320(20)	8960(20)	69(5)
H(6)	7421(15)	5230(20)	10830(30)	82(6)
H(7)	7415(16)	7470(30)	9620(30)	87(7)

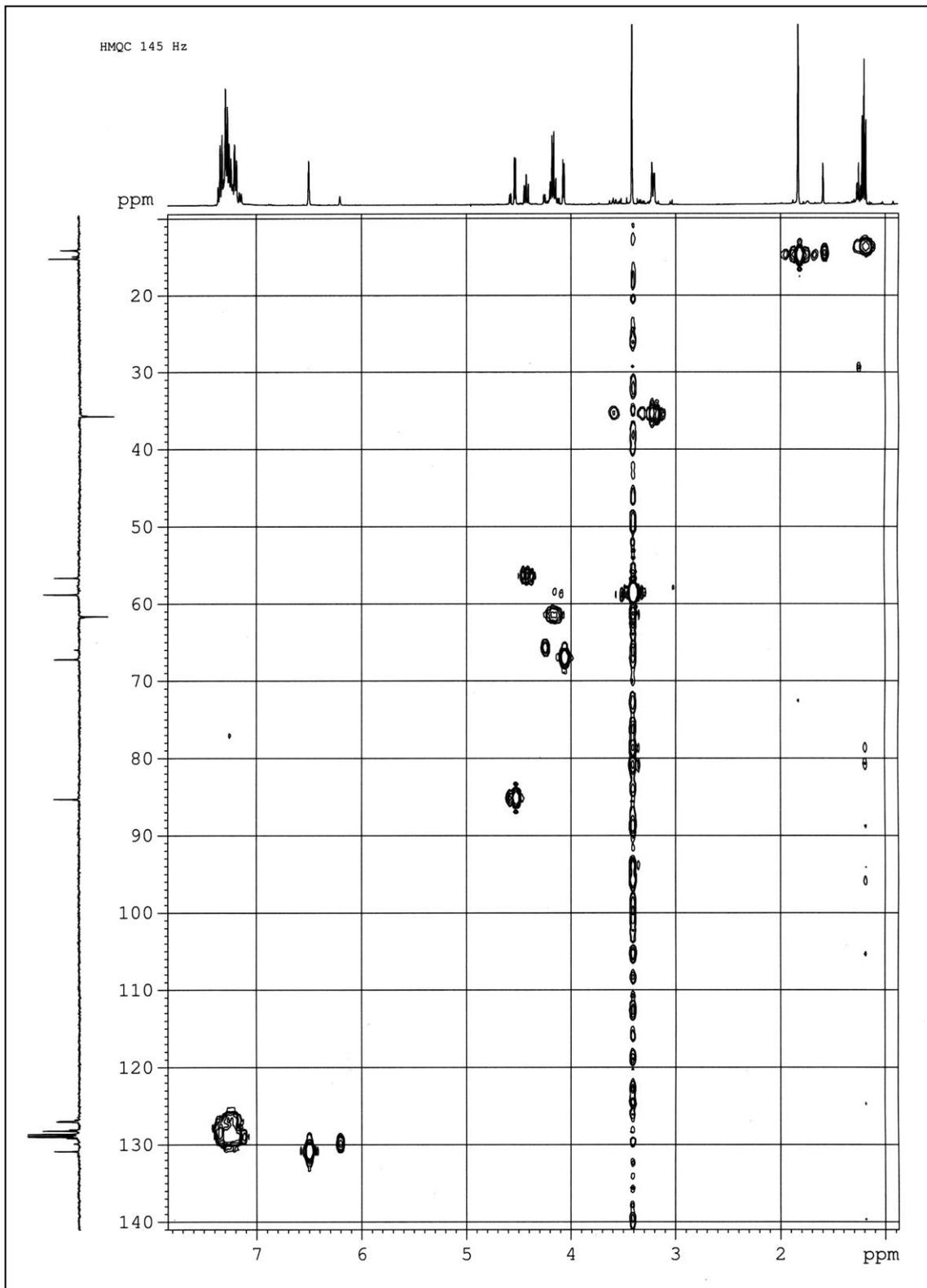
6.3.- ESPECTROS SELECCIONADOS

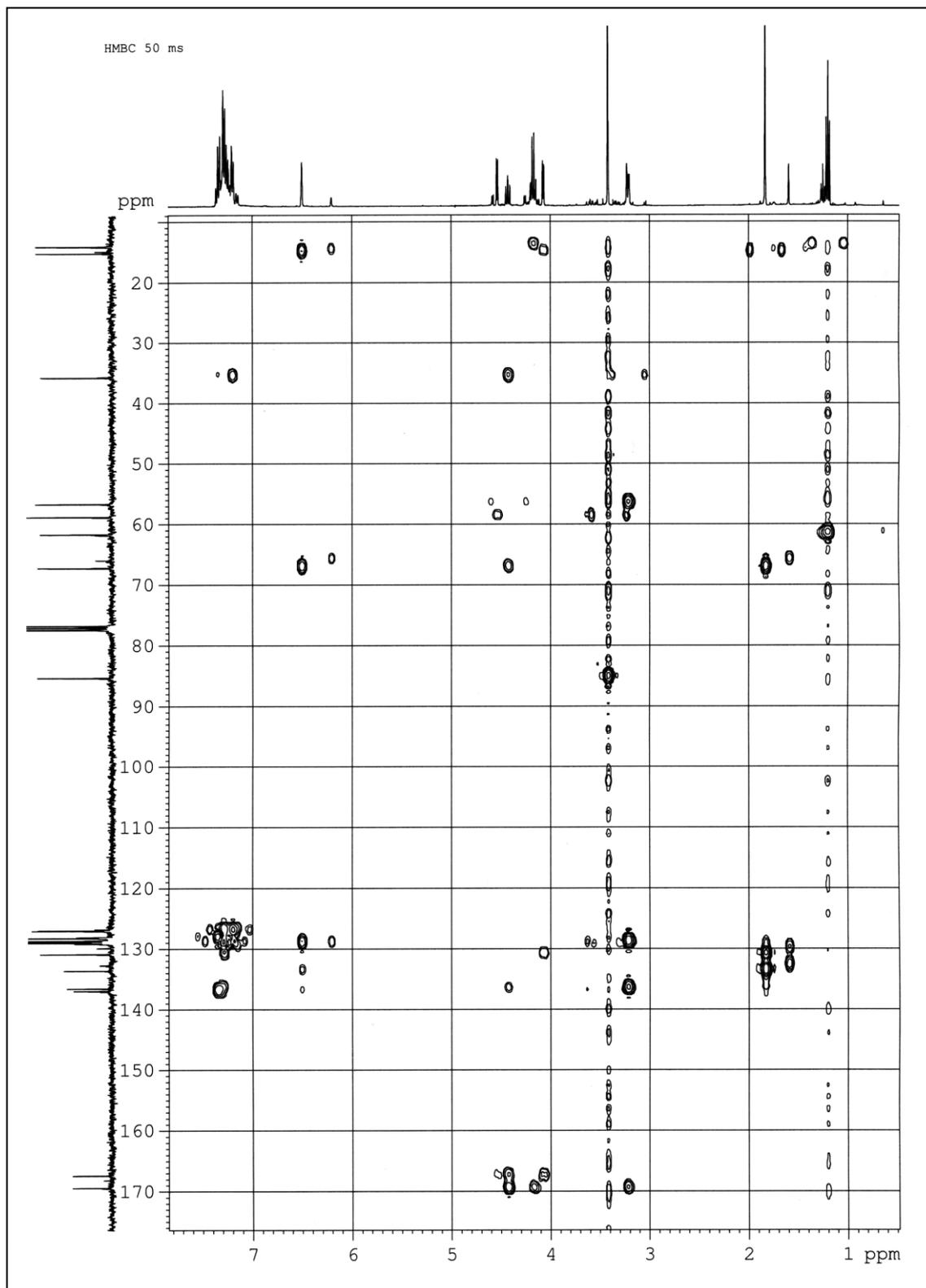
Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 11a



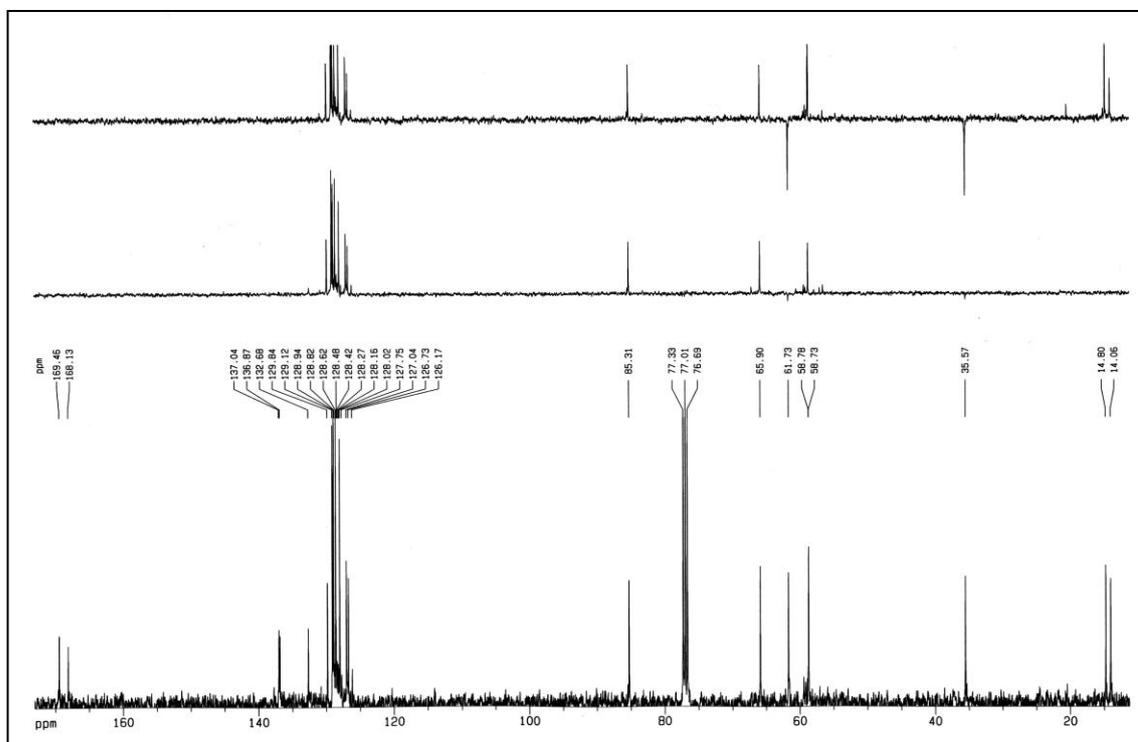
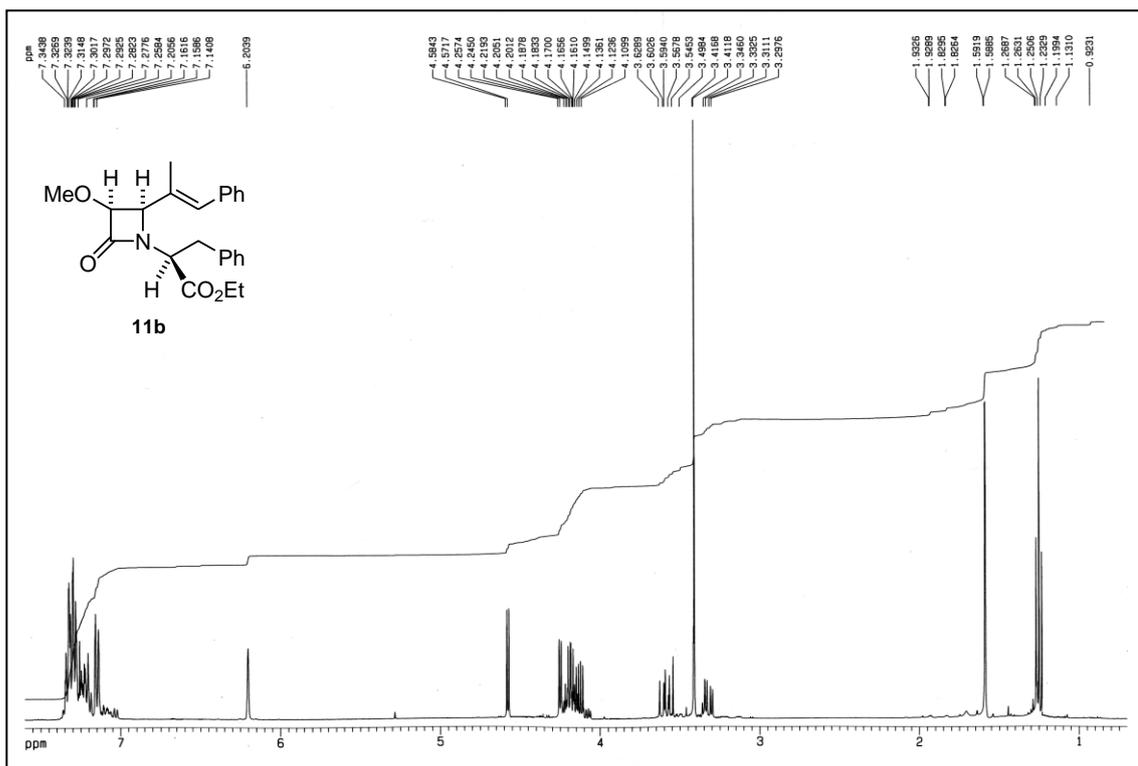
Espectros



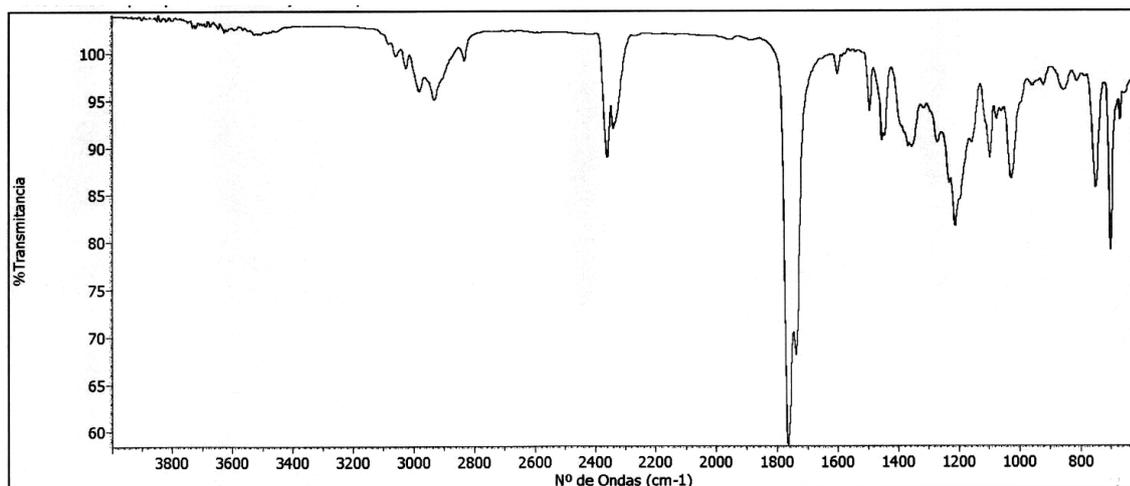
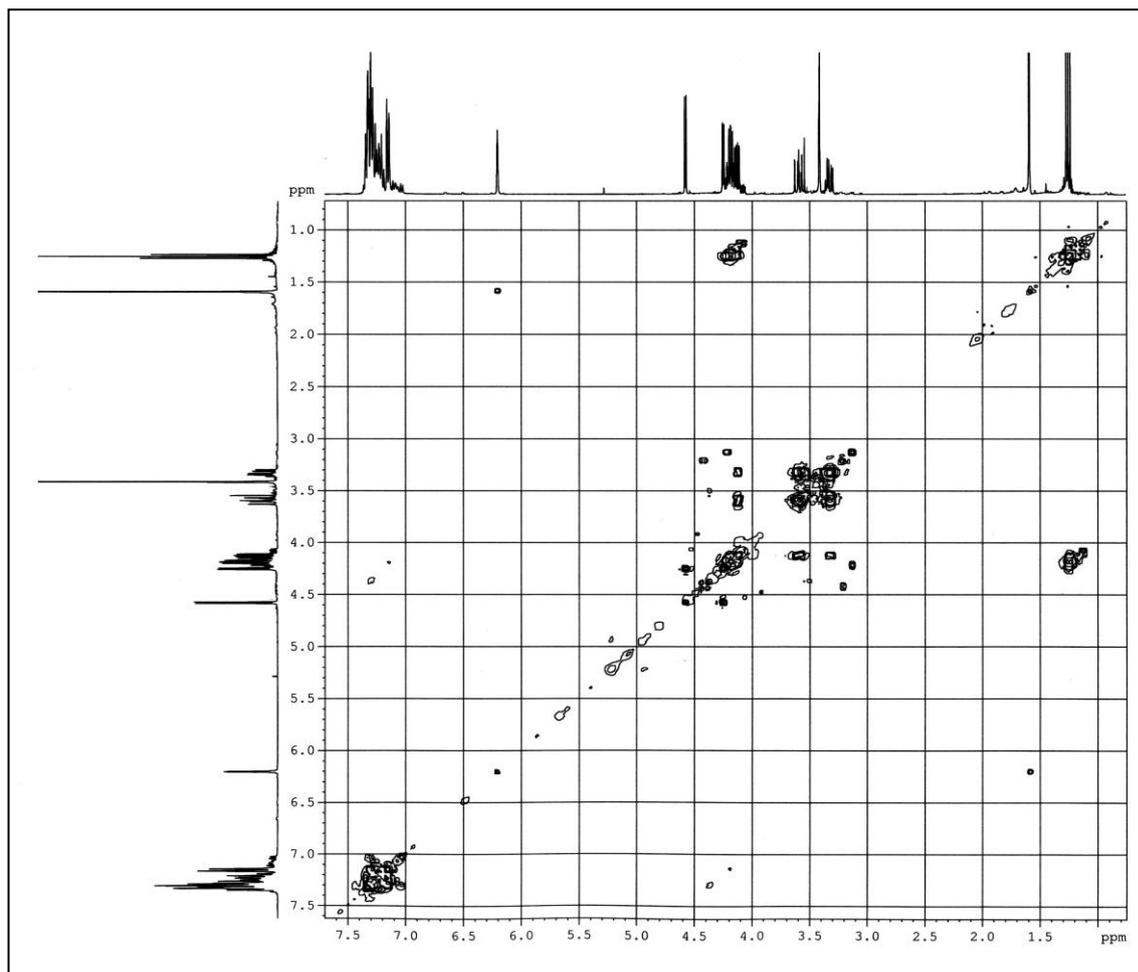


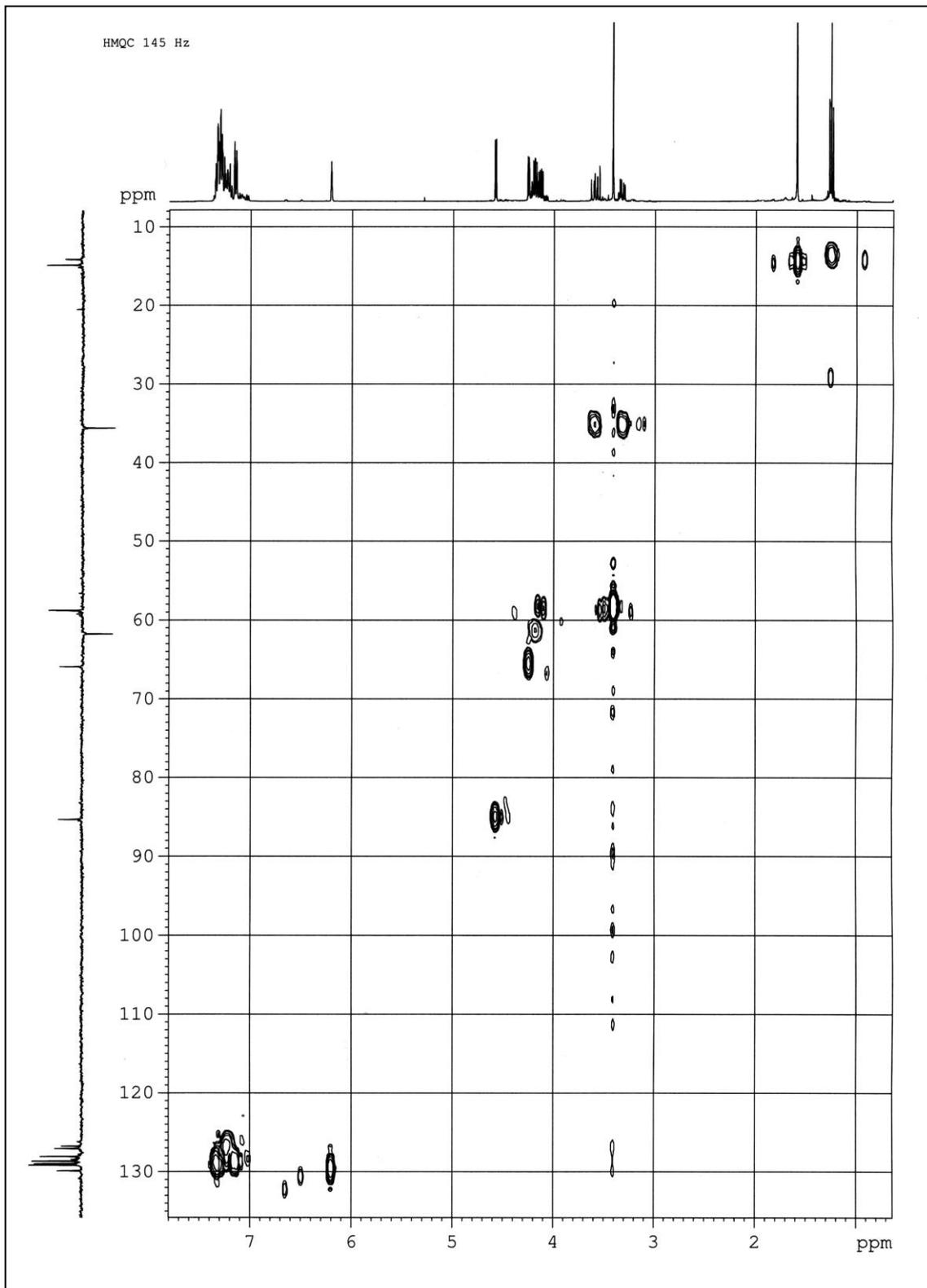


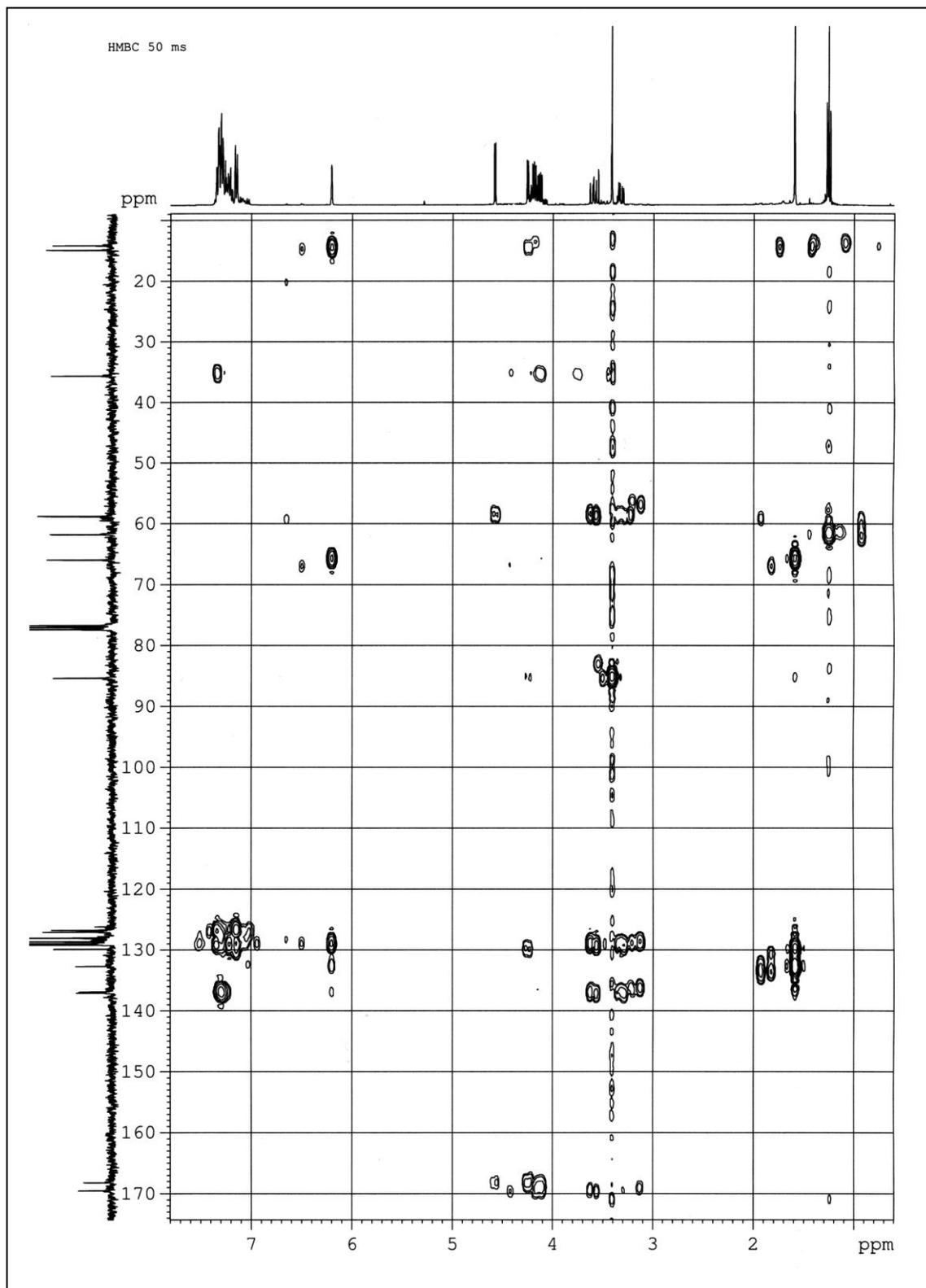
Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 11b



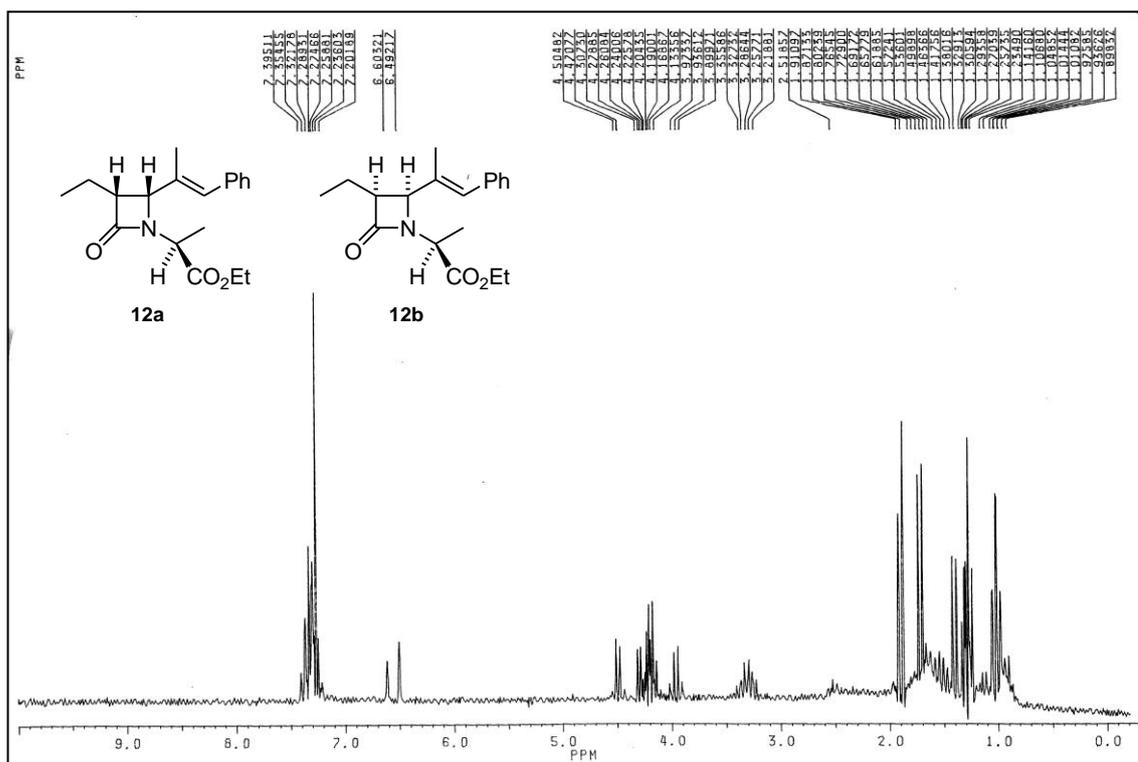
Espectros



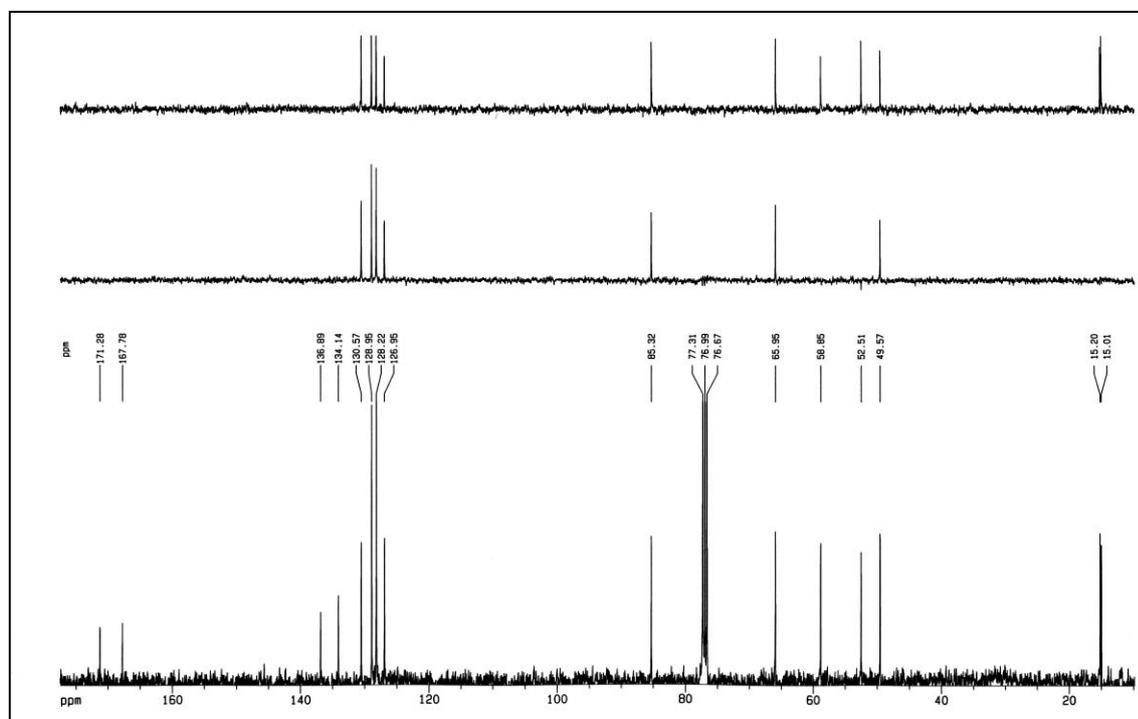
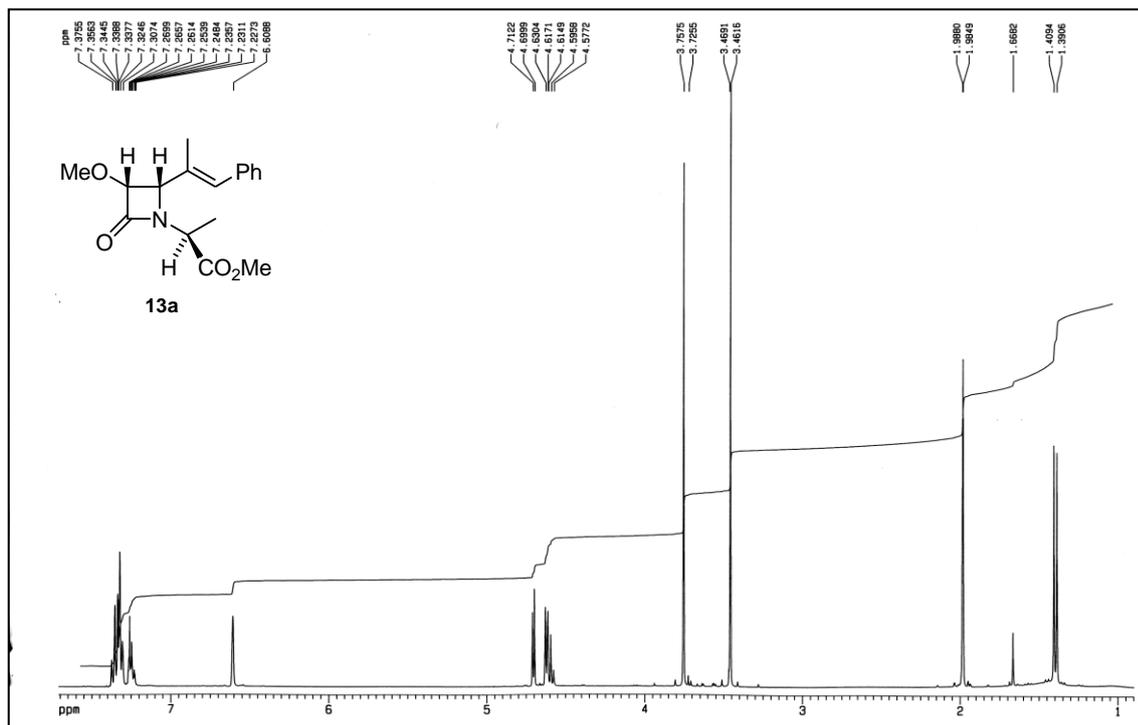




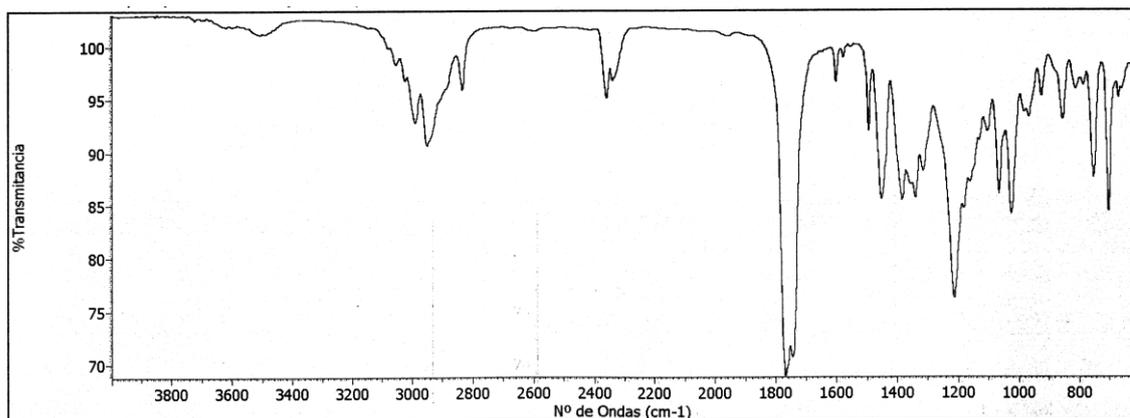
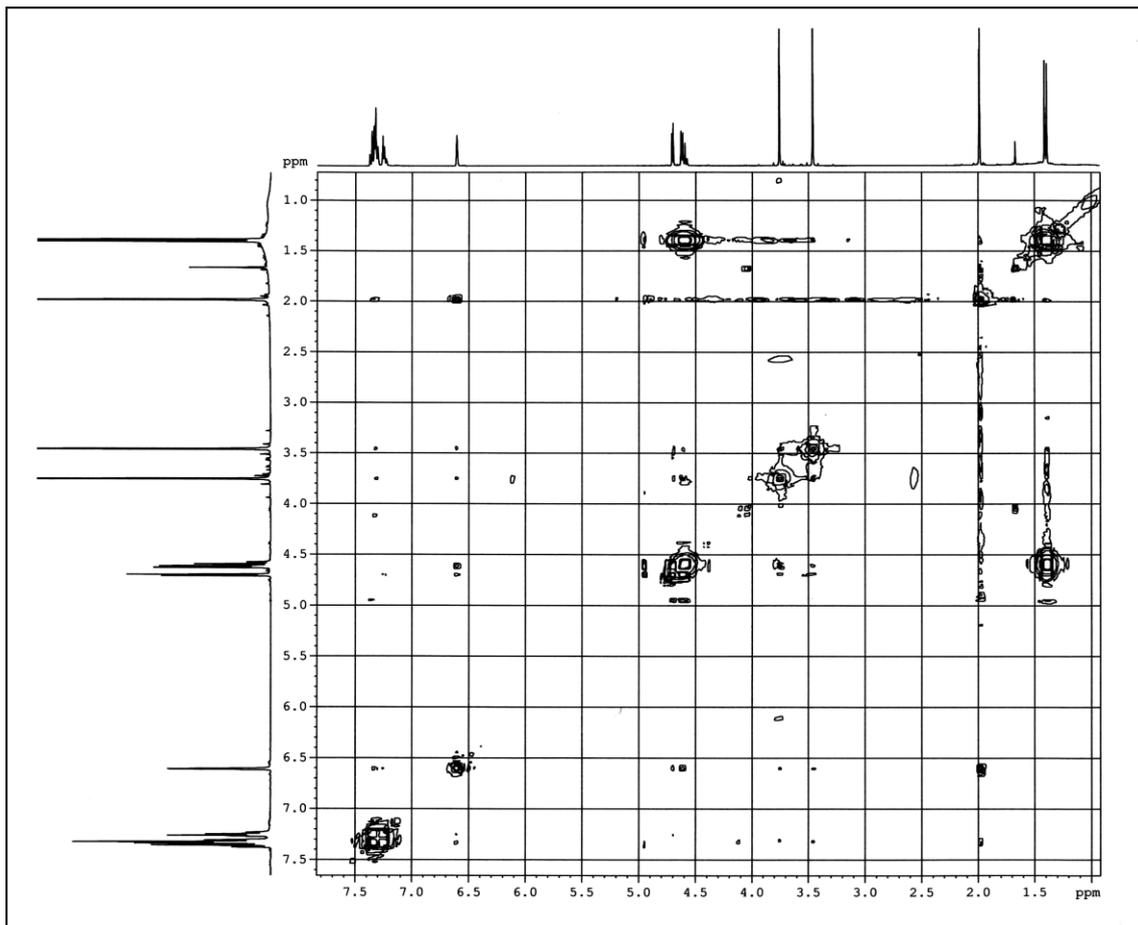
Espectros RMN ¹H e IR de una mezcla de los compuestos 12a y 12b

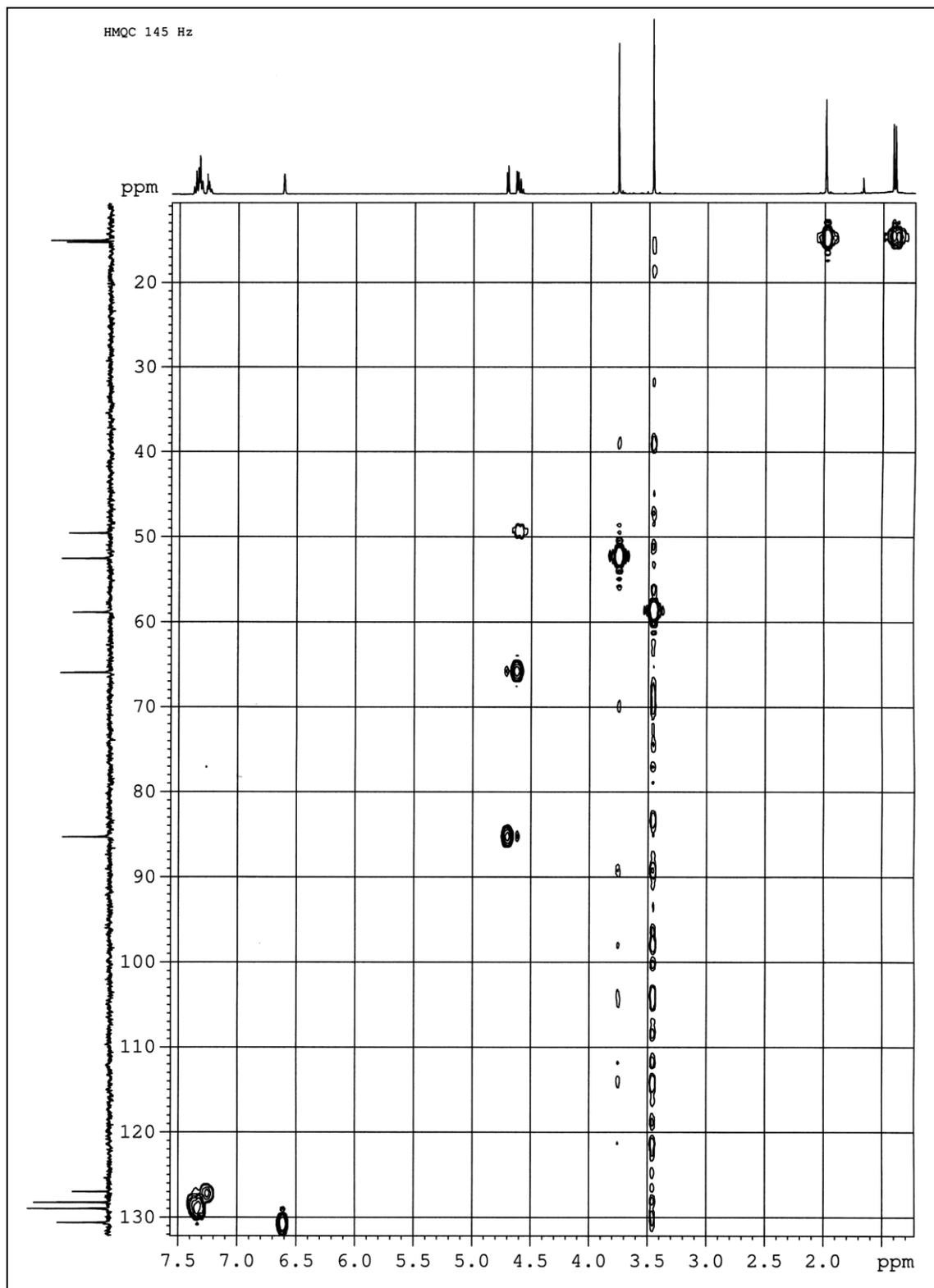


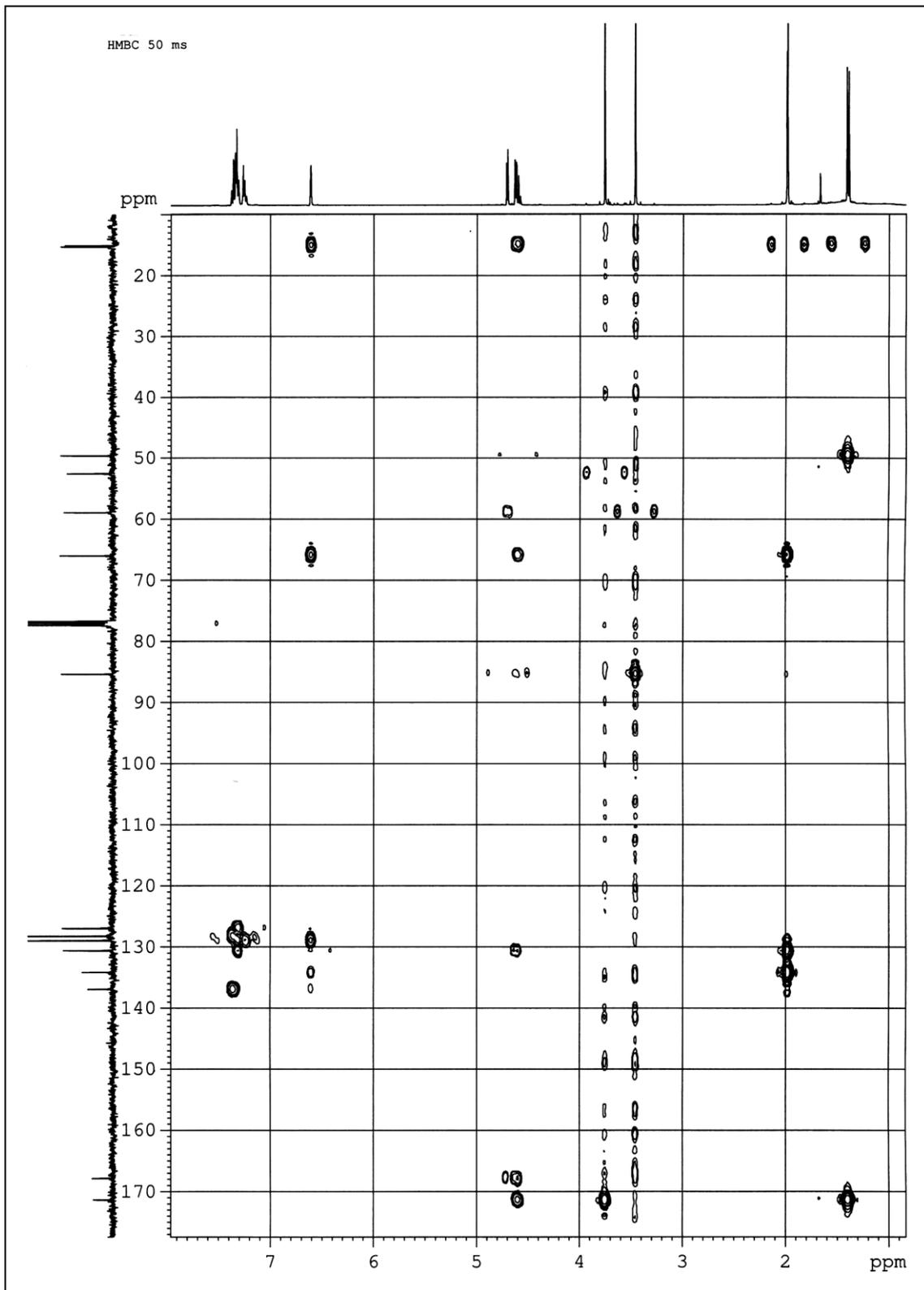
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 13a



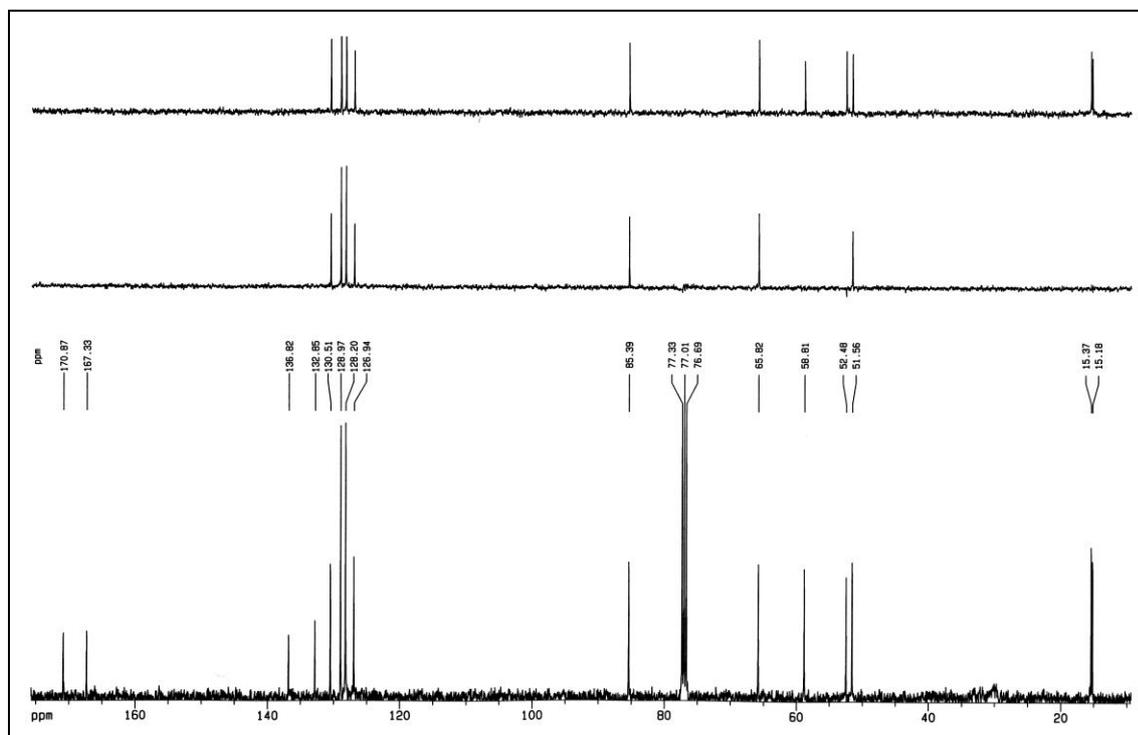
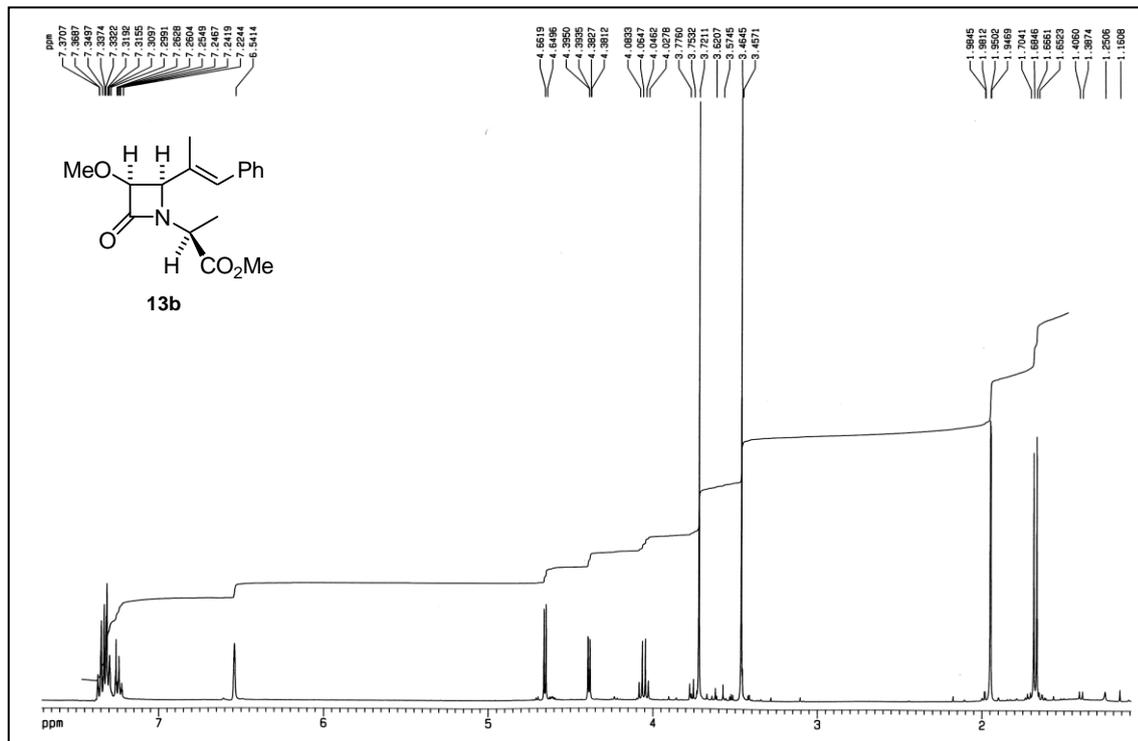
Espectros

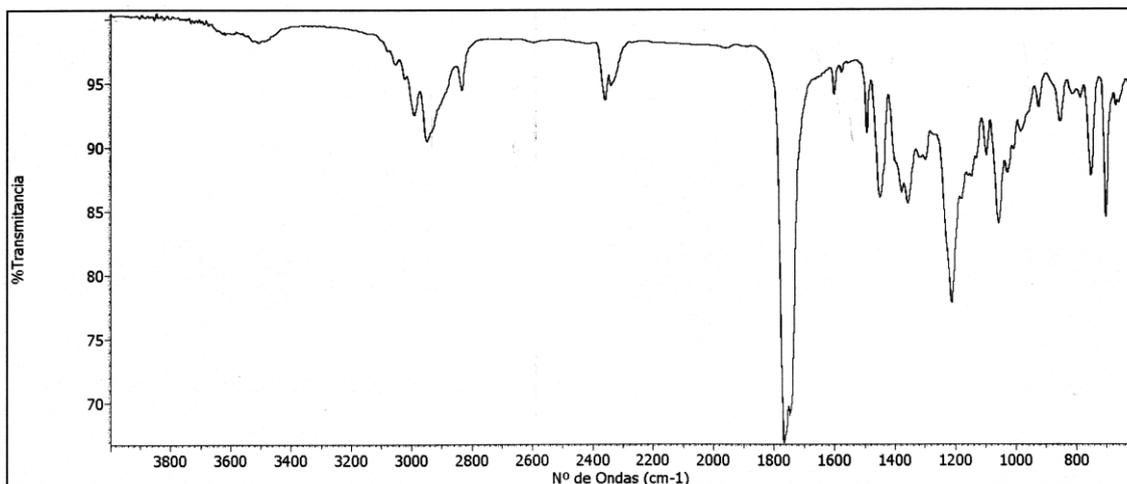
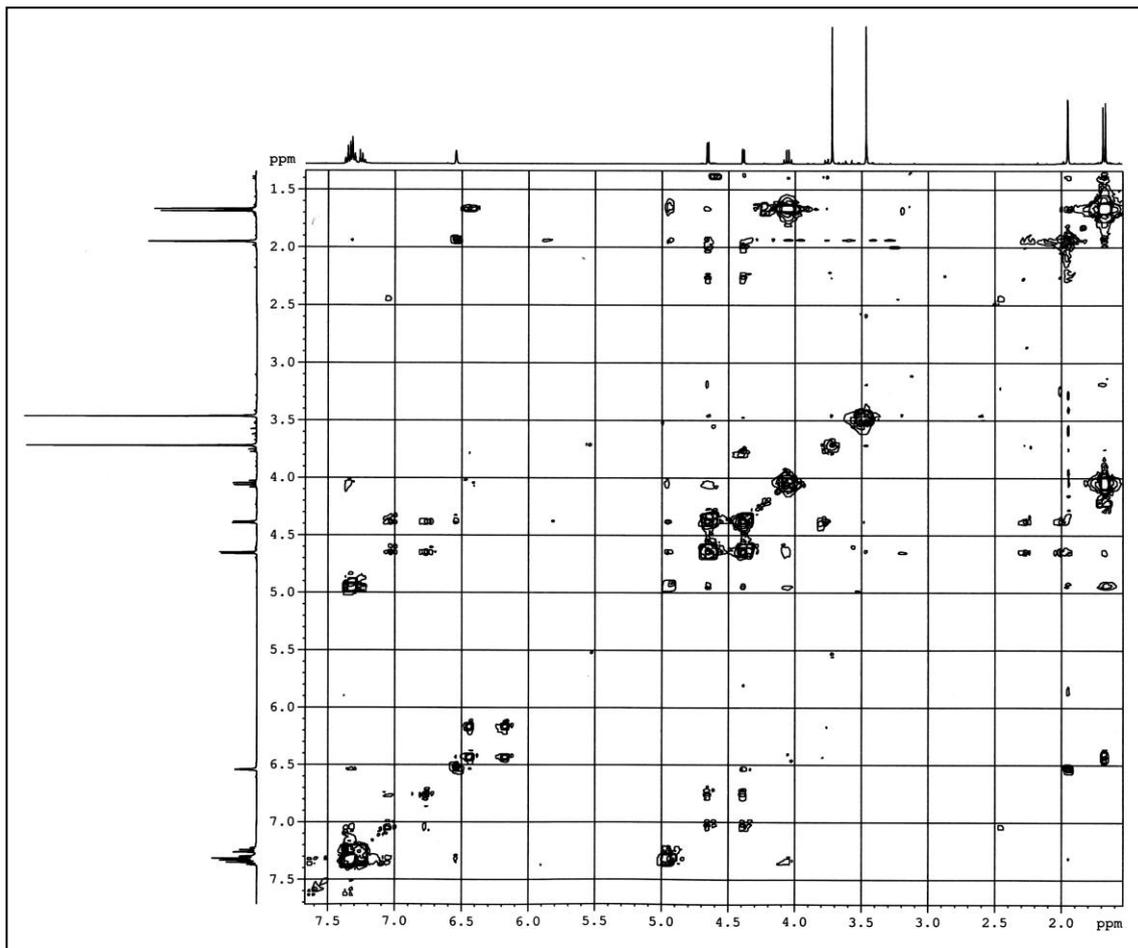


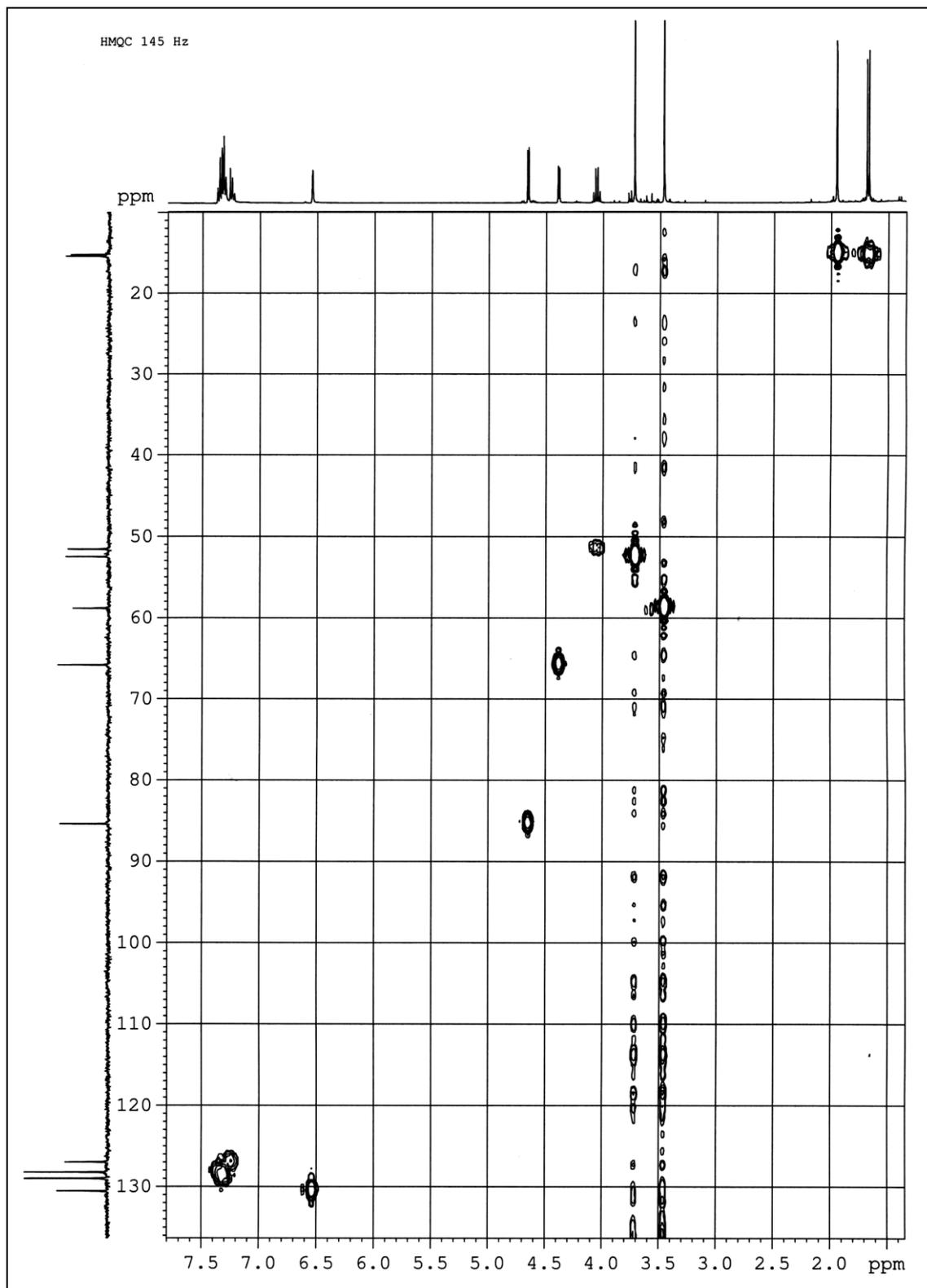


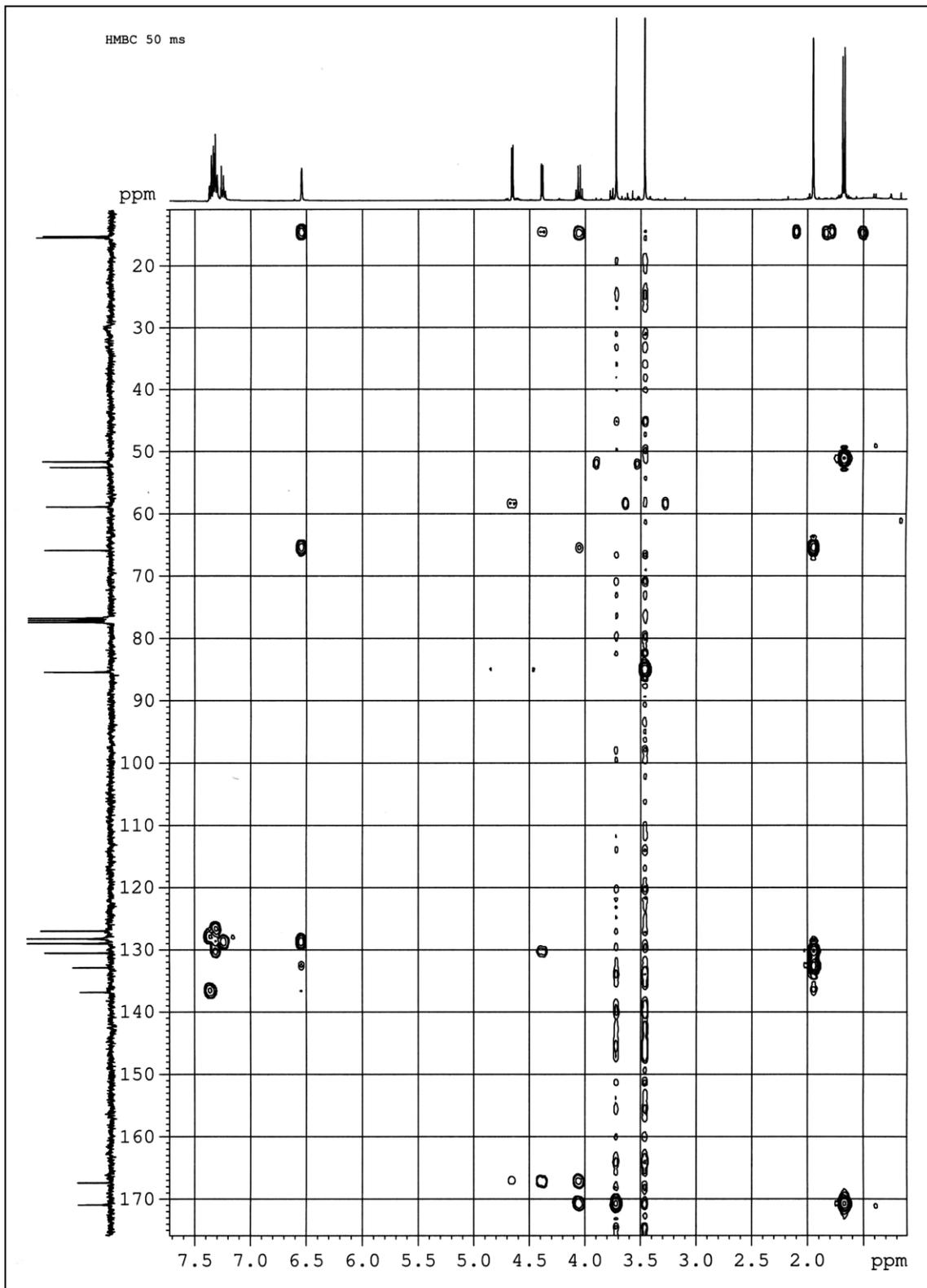


Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 13b

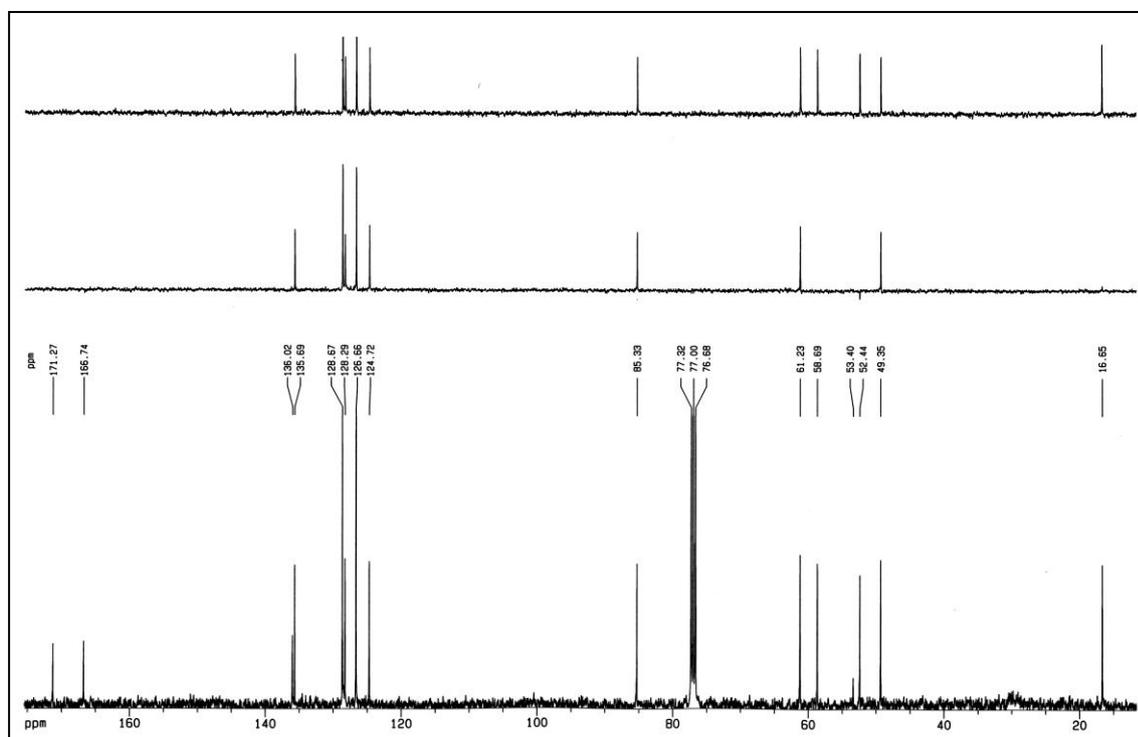
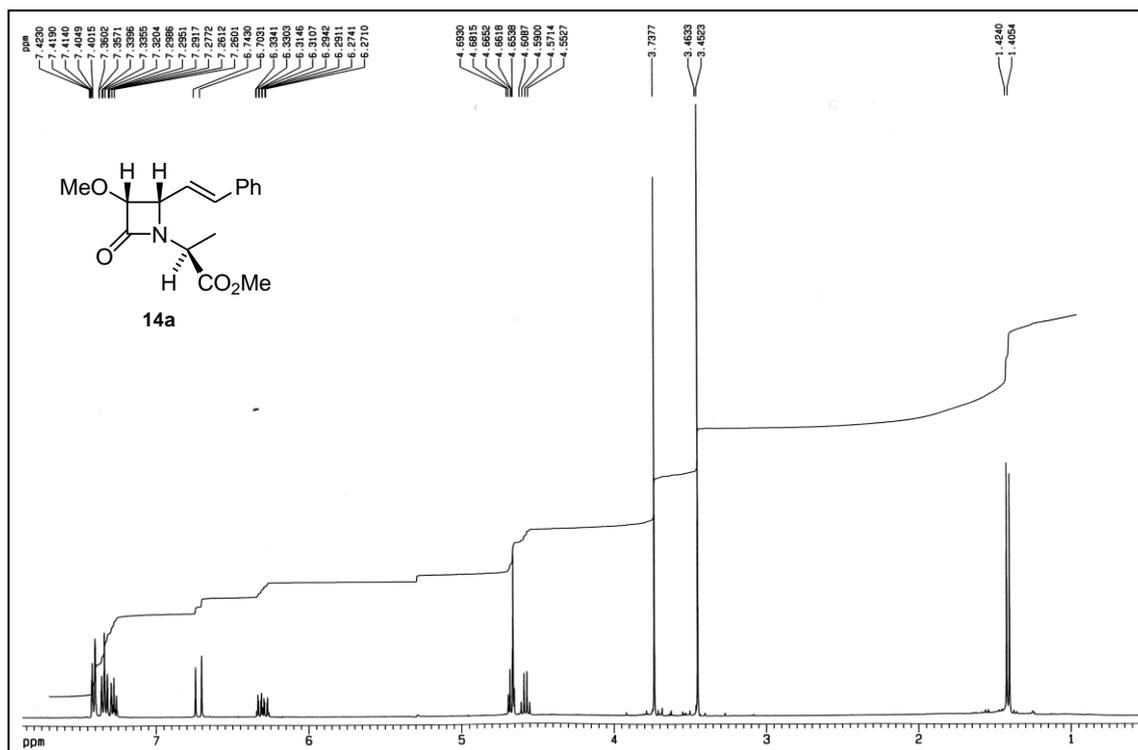




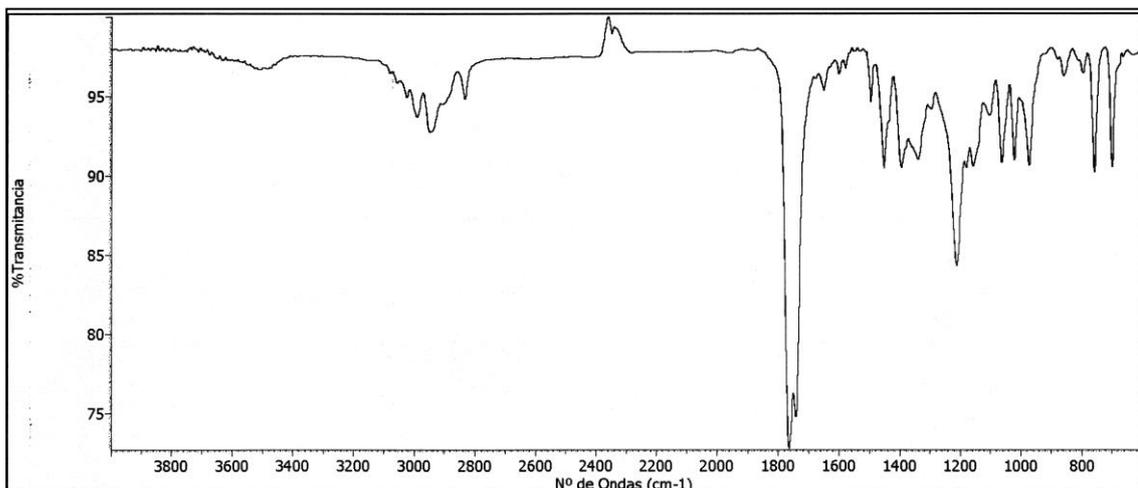
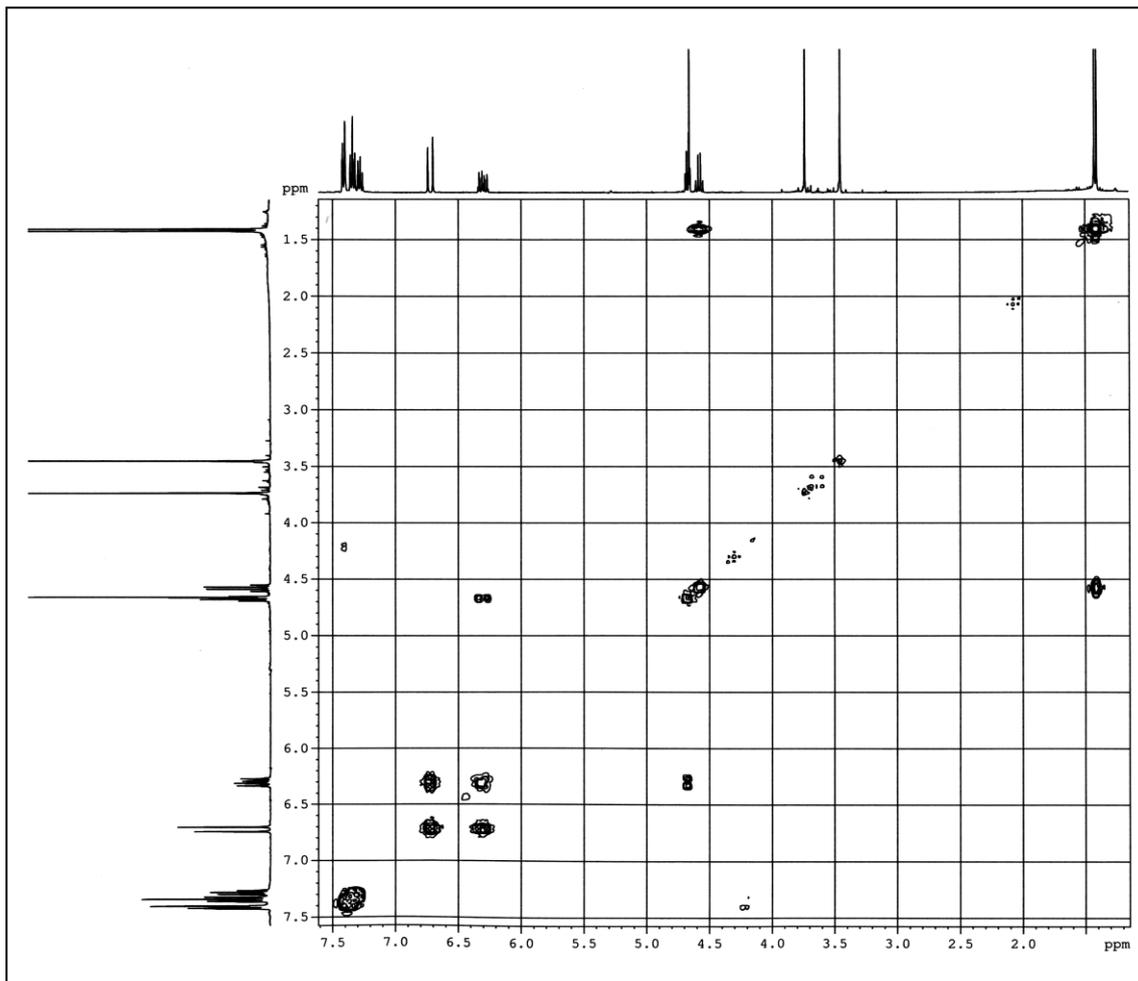


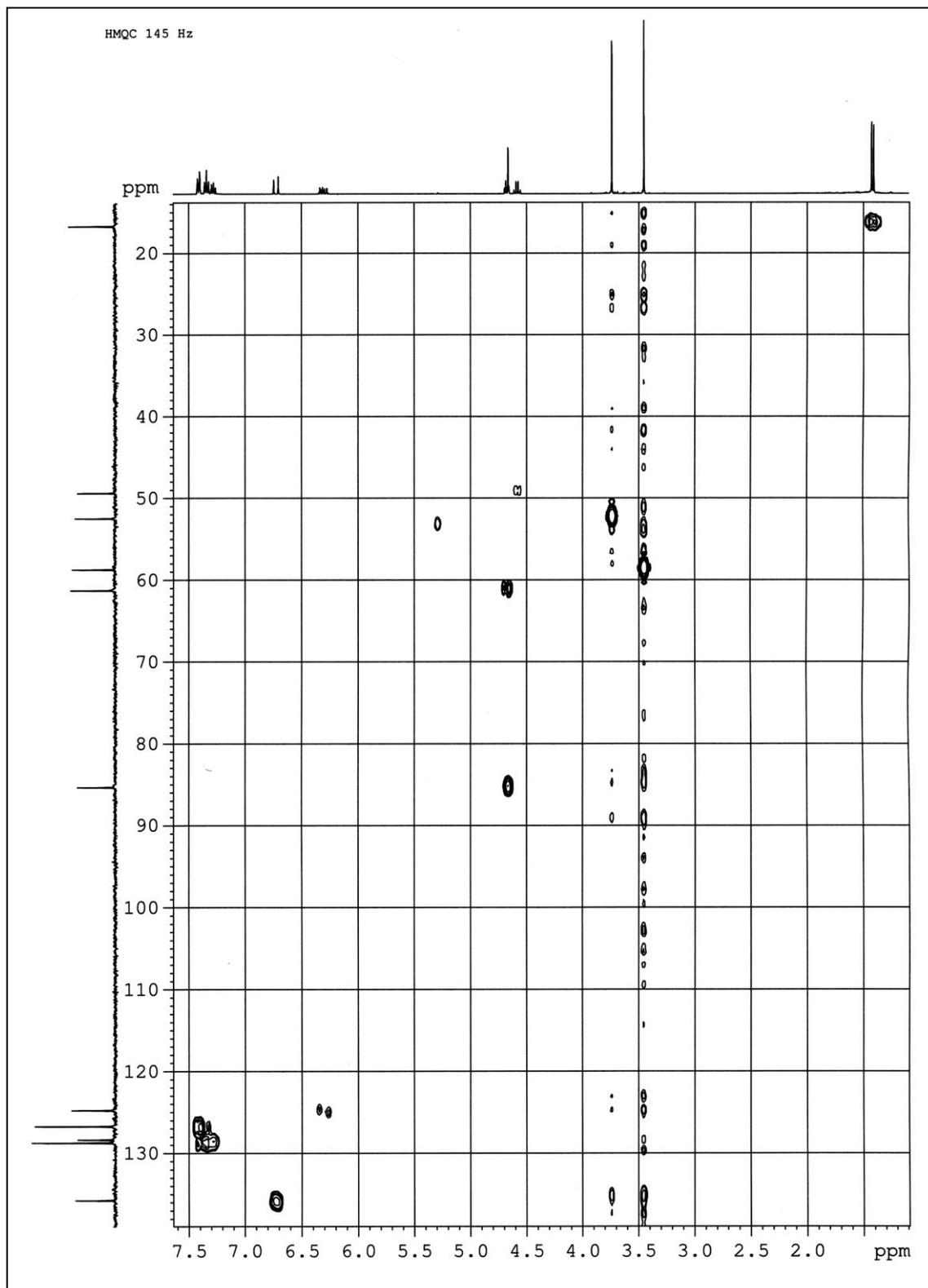


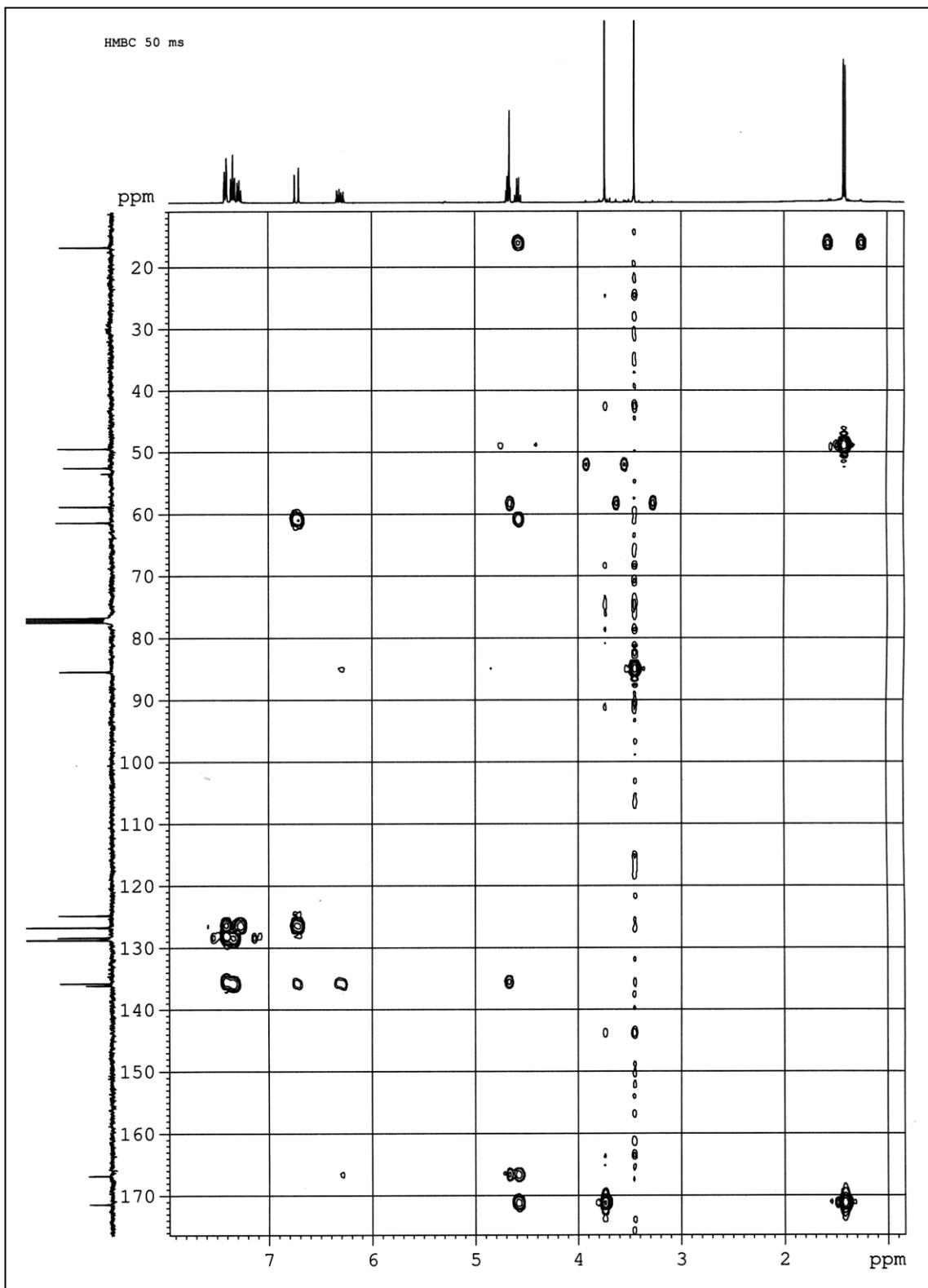
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 14a



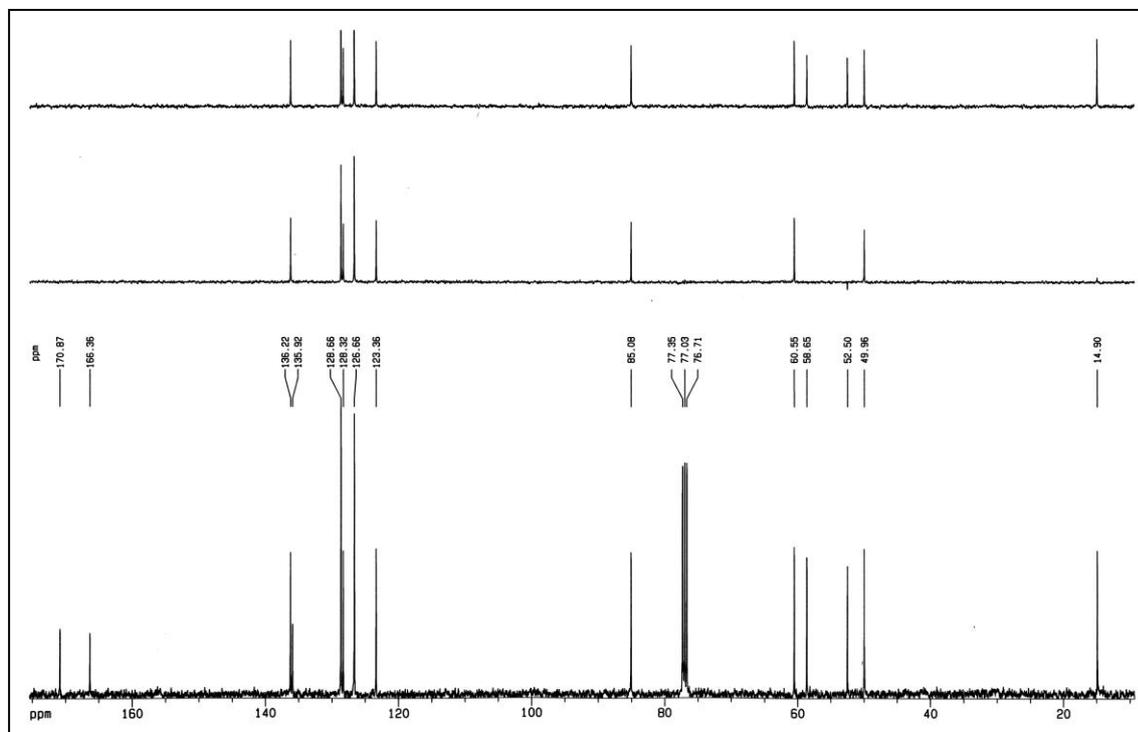
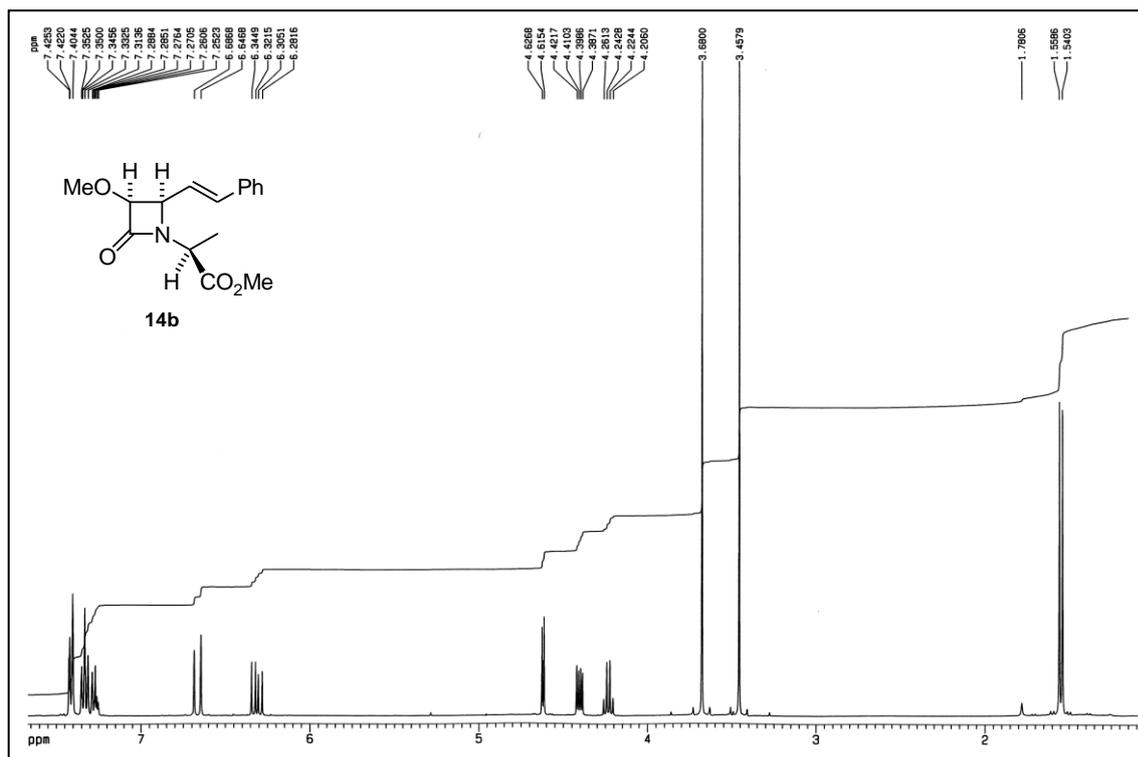
Espectros



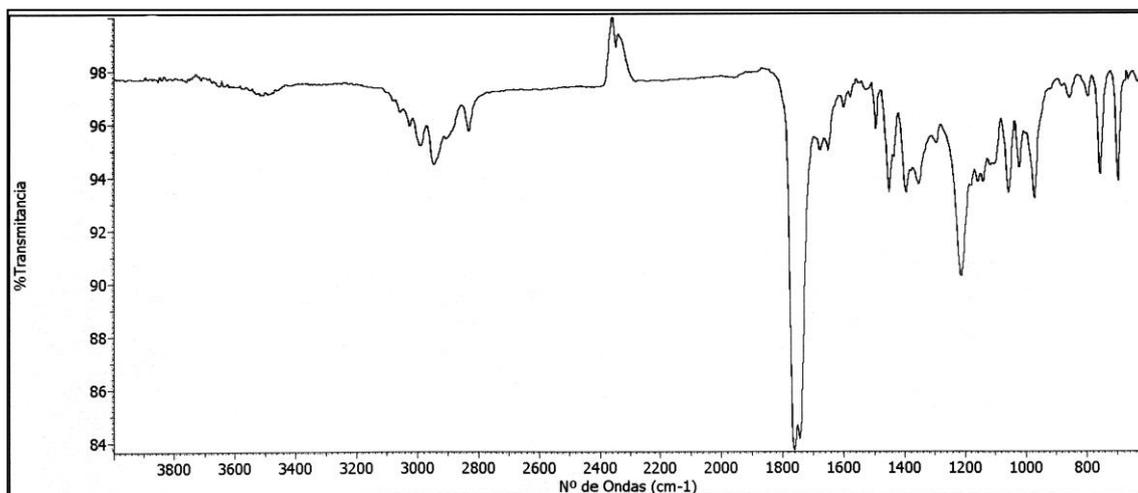
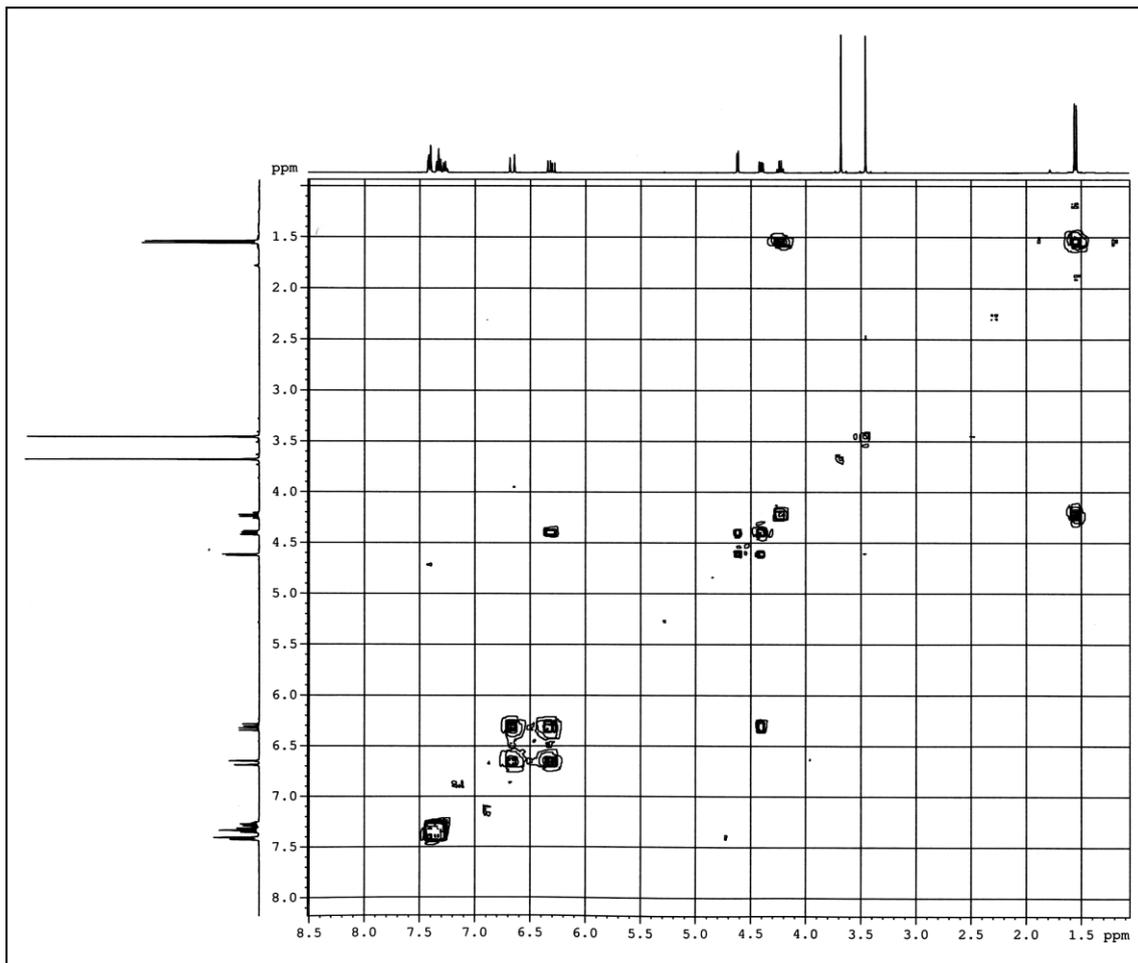


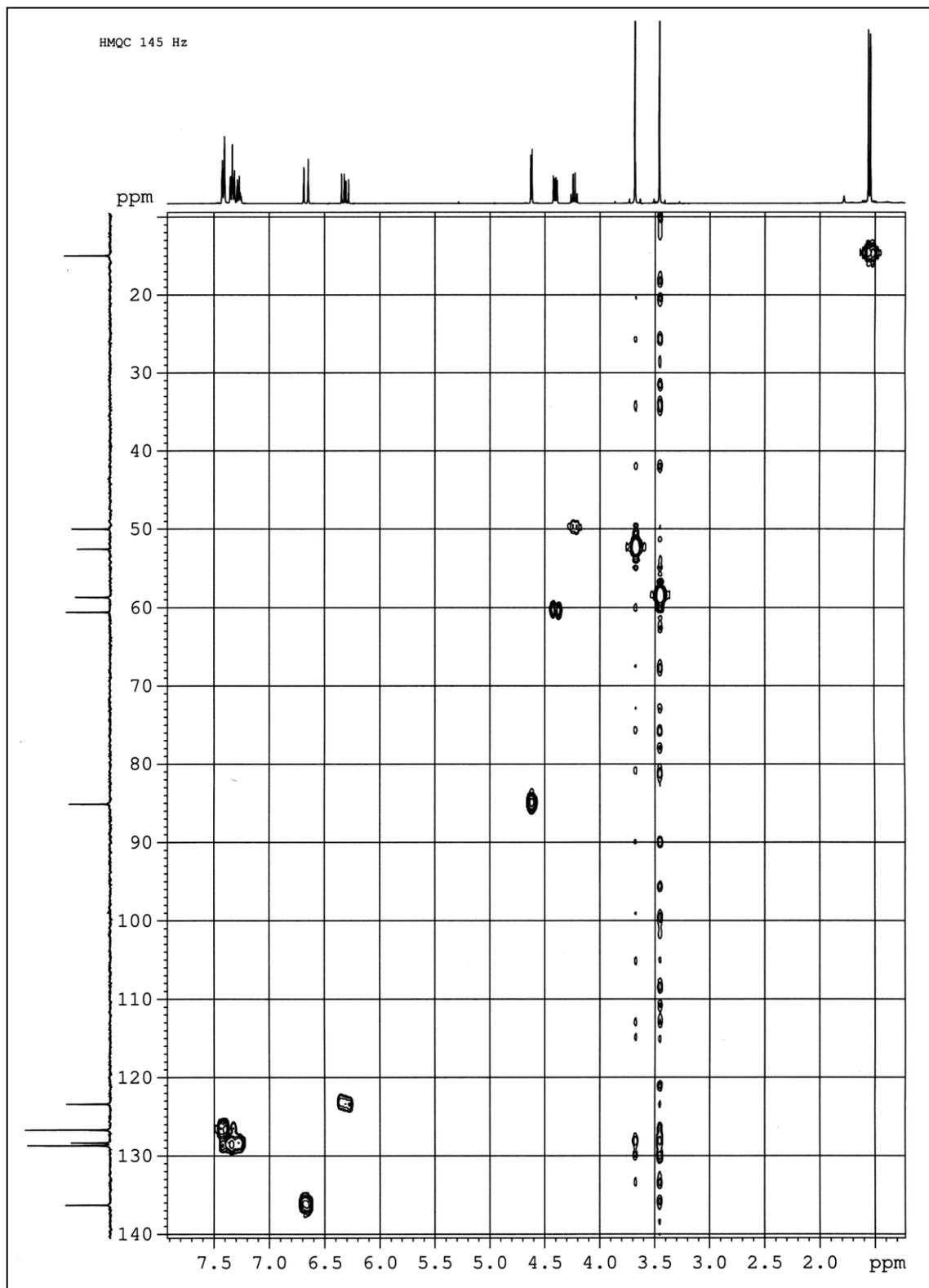


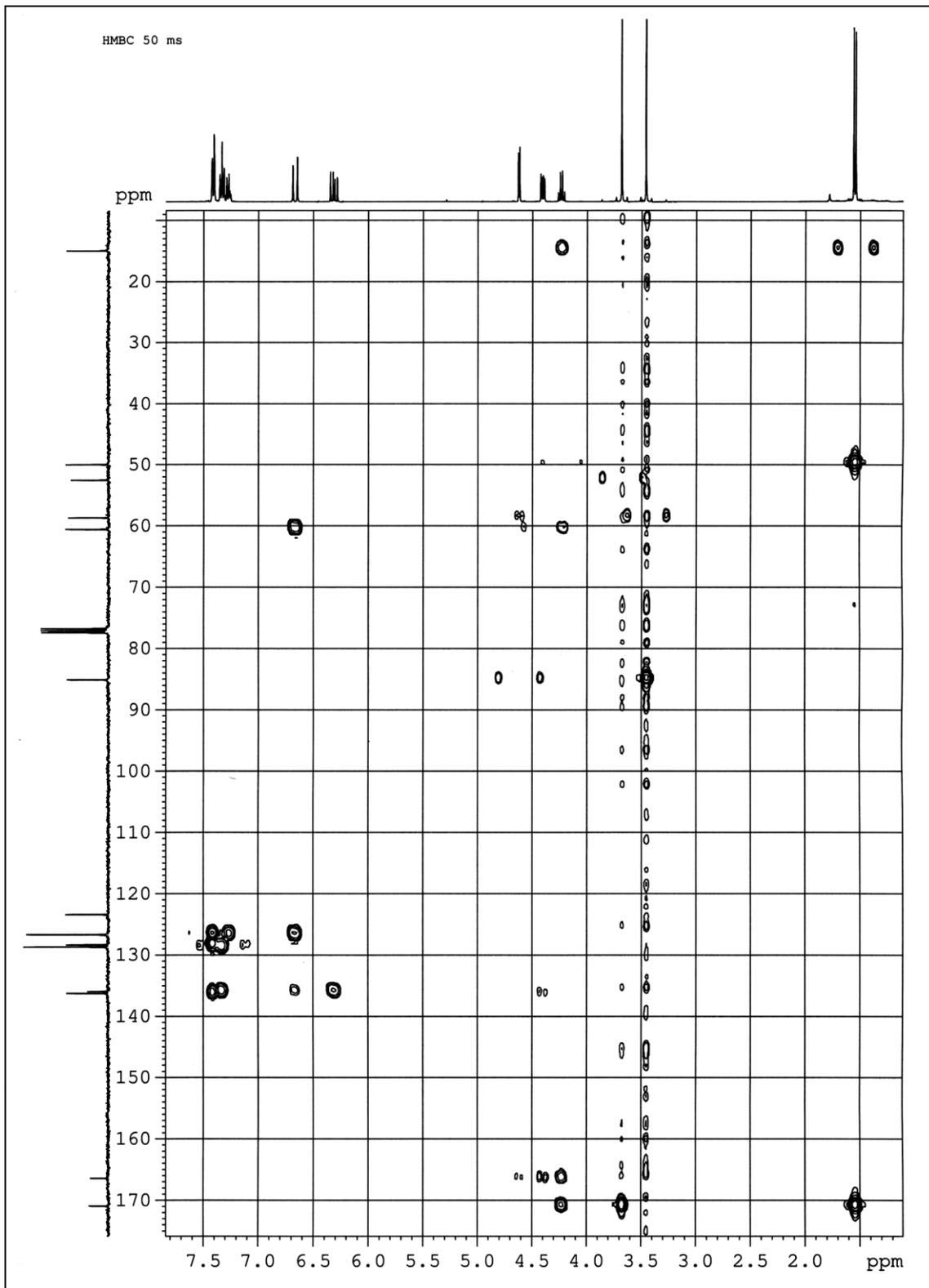
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 14b



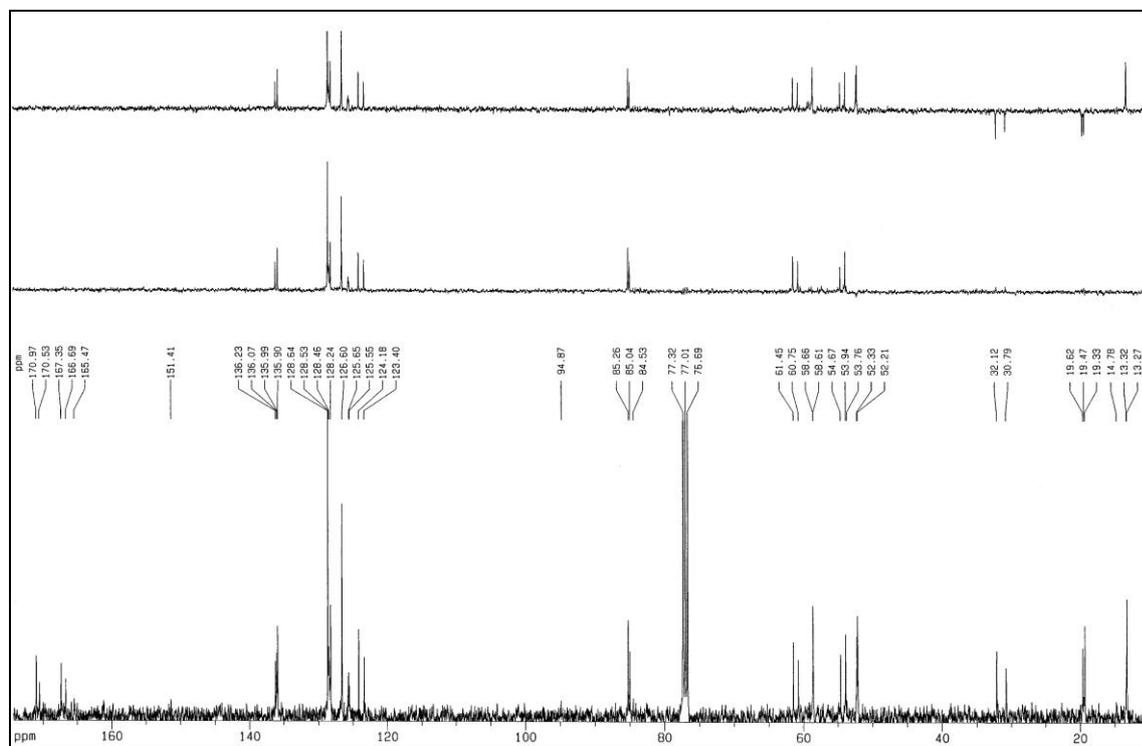
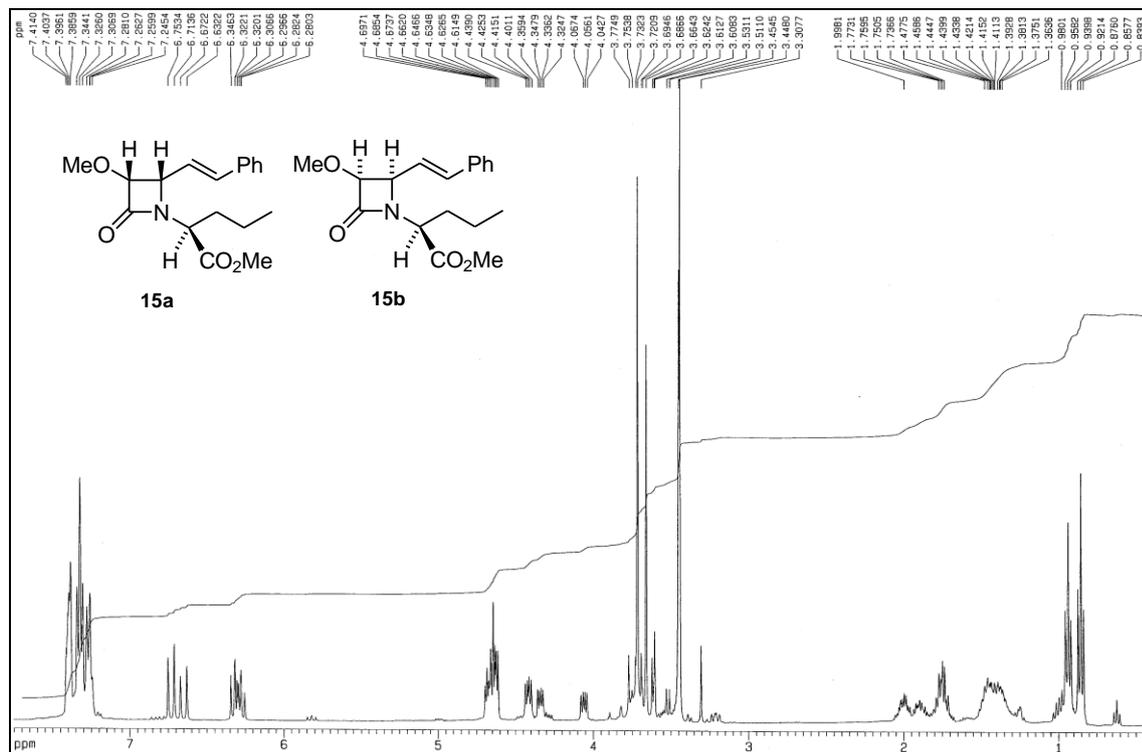
Espectros

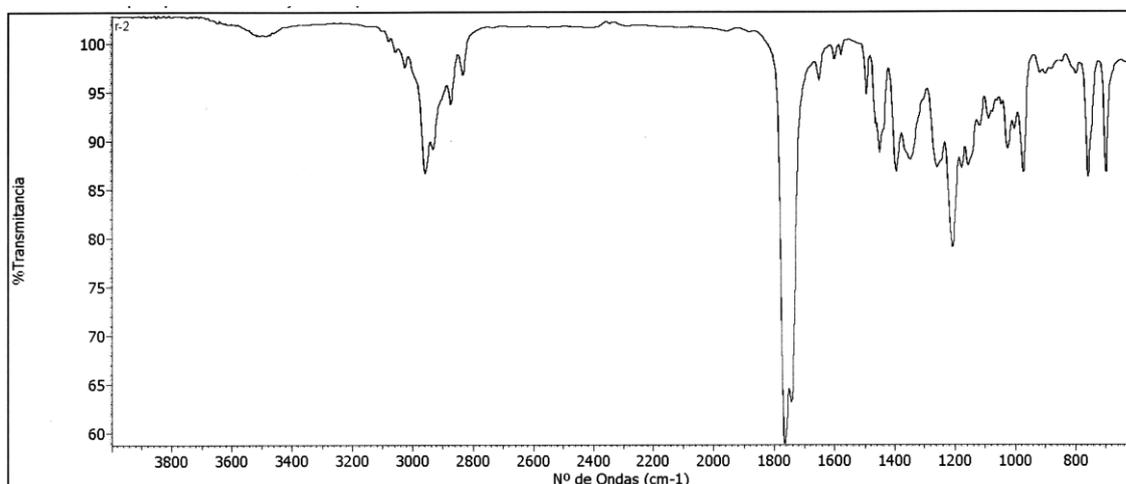
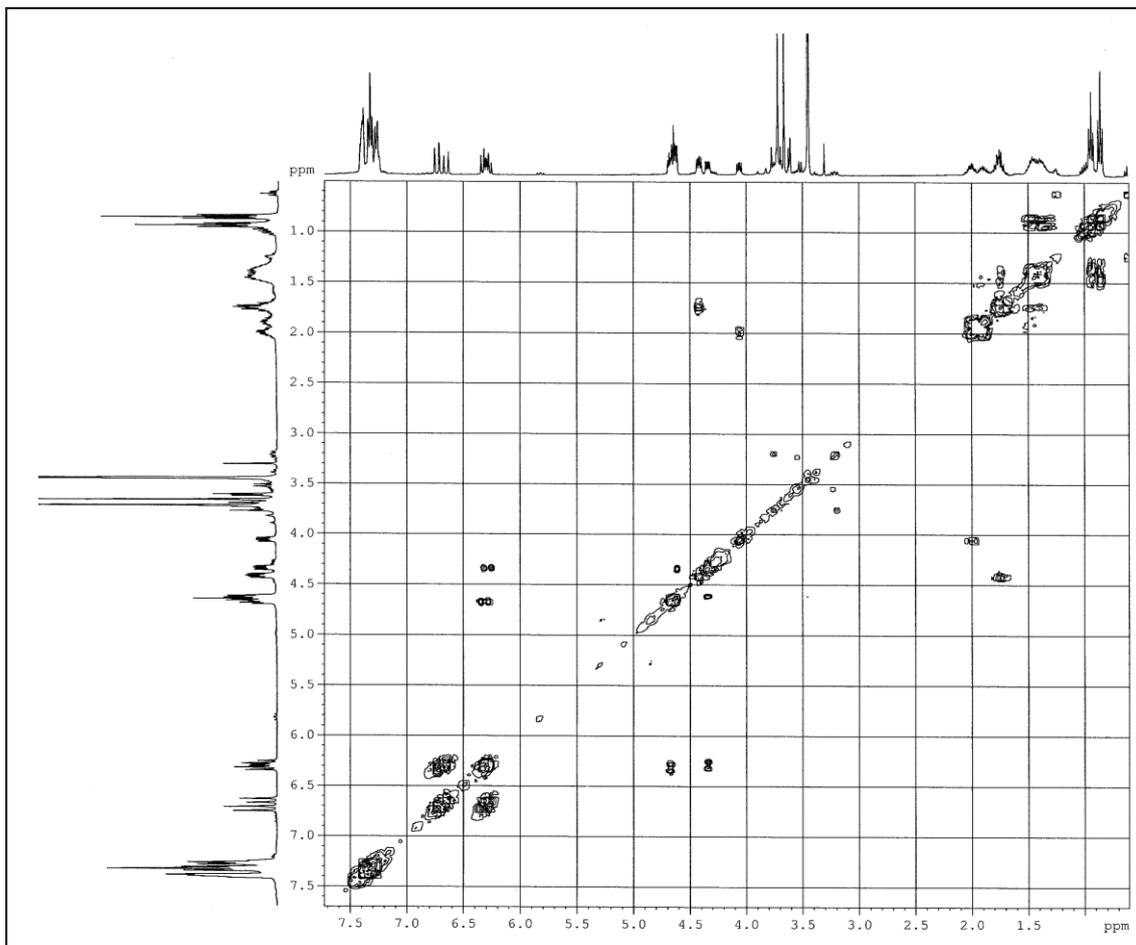


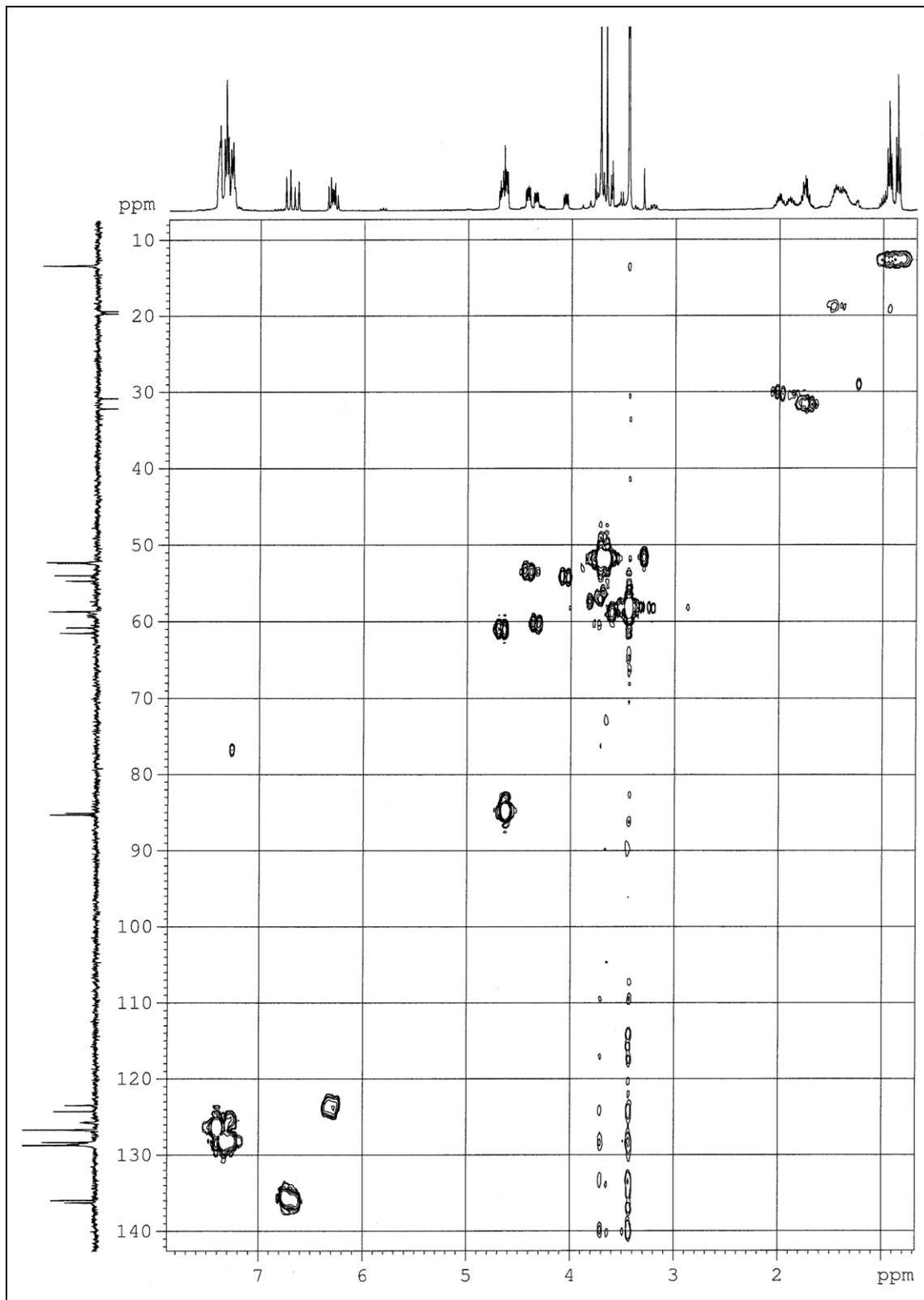


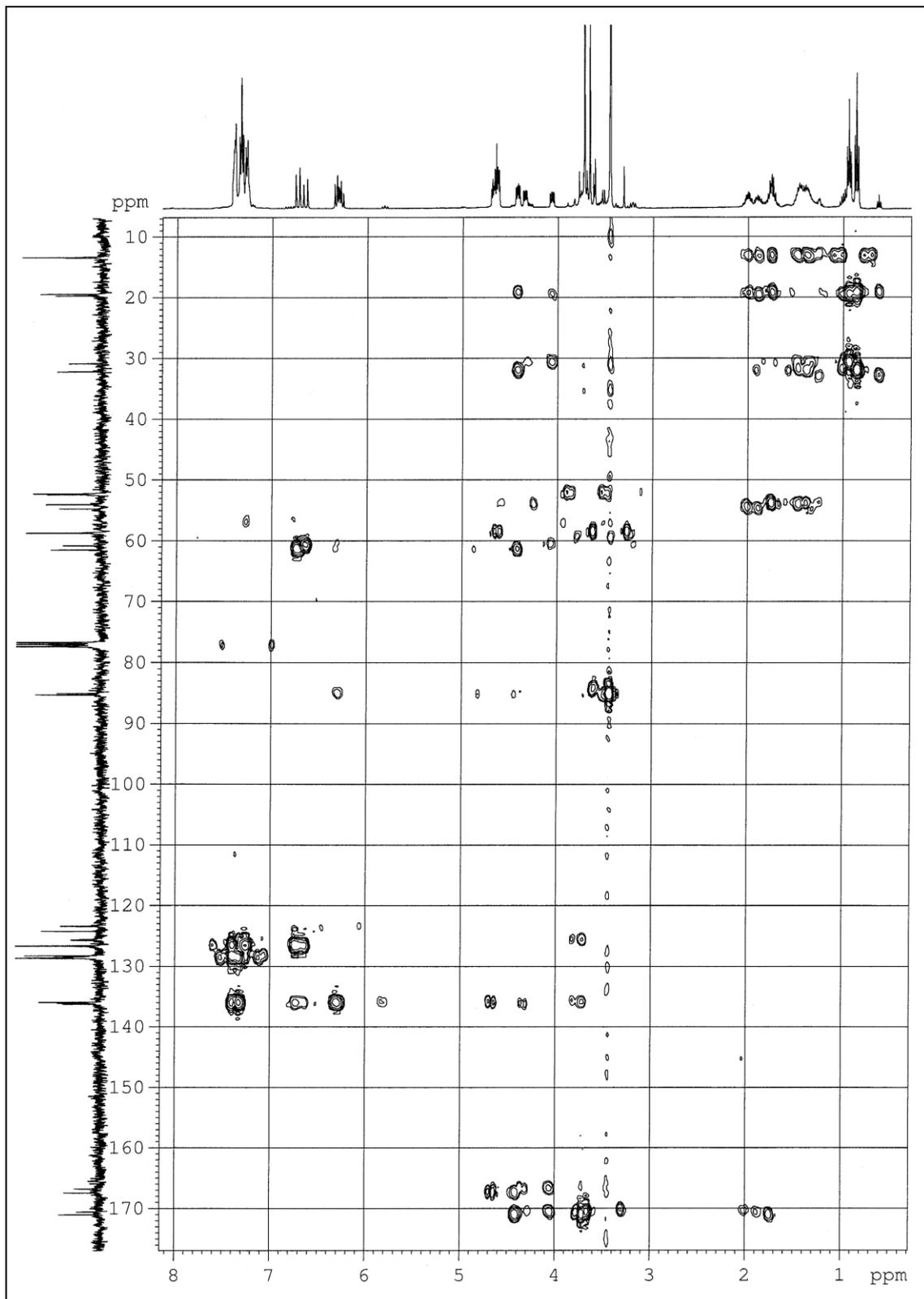


Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, IR, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos 15a y 15b

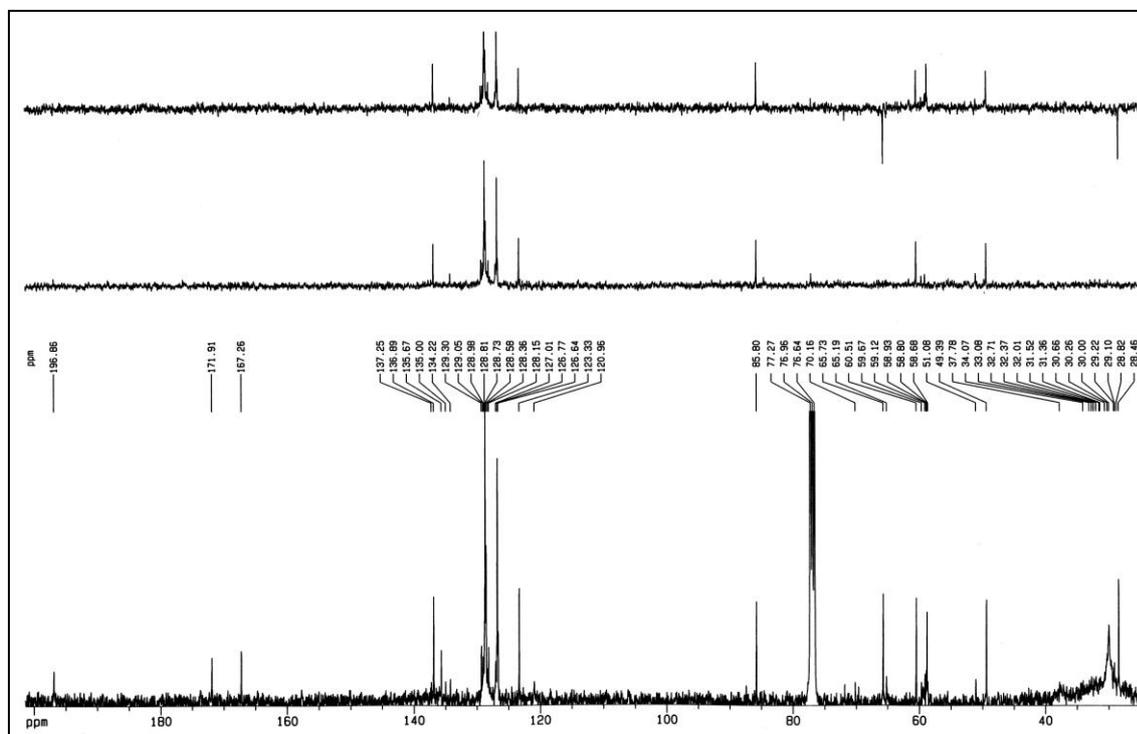
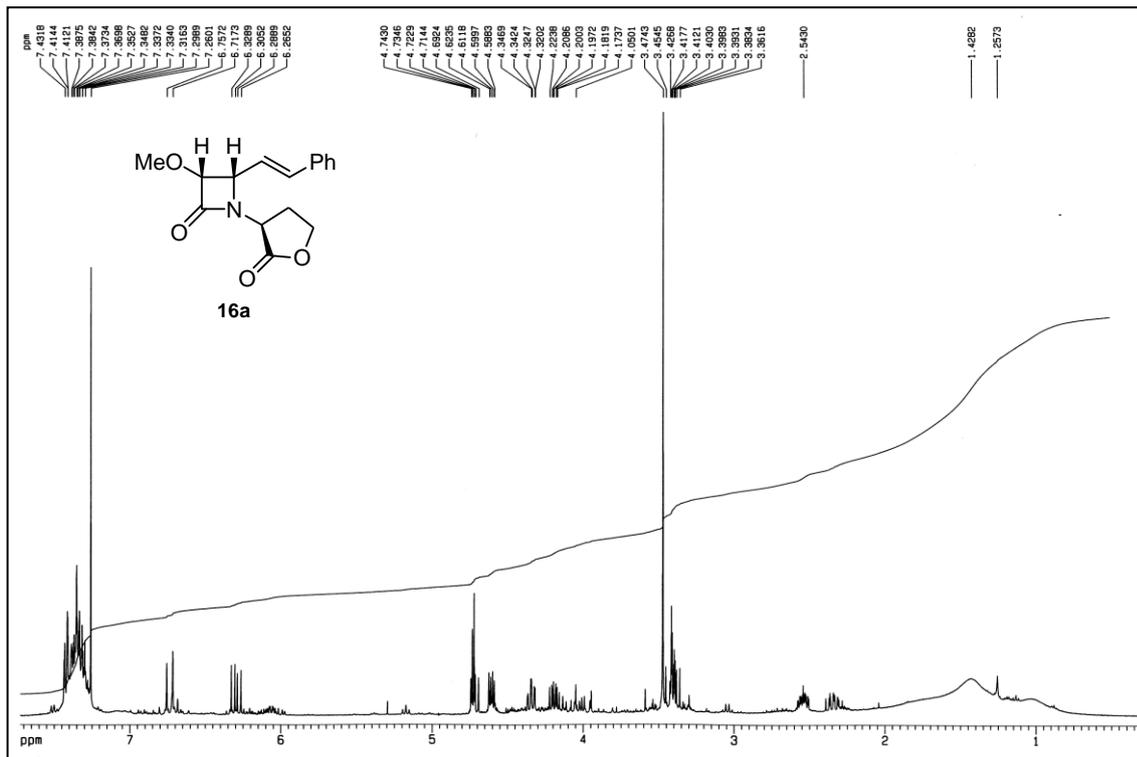


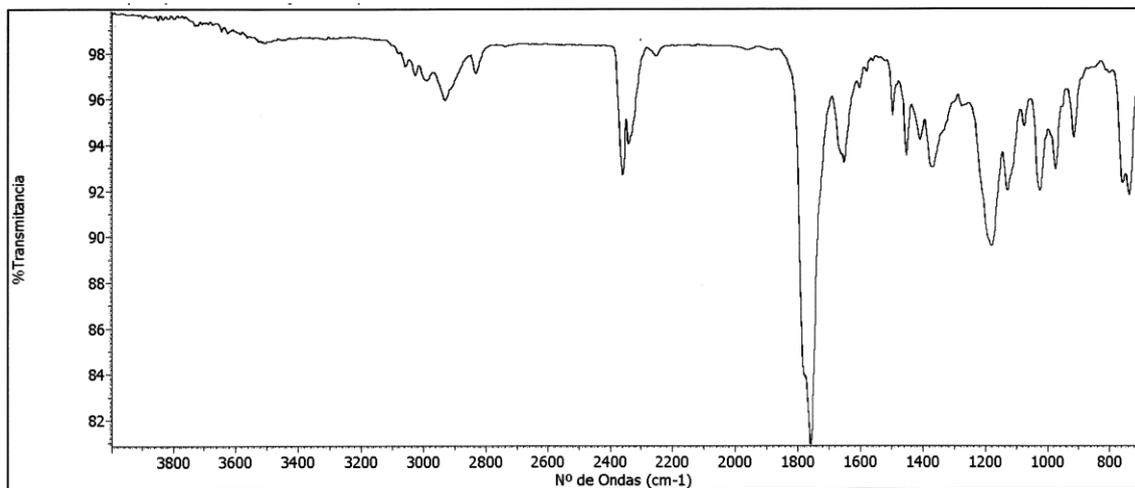
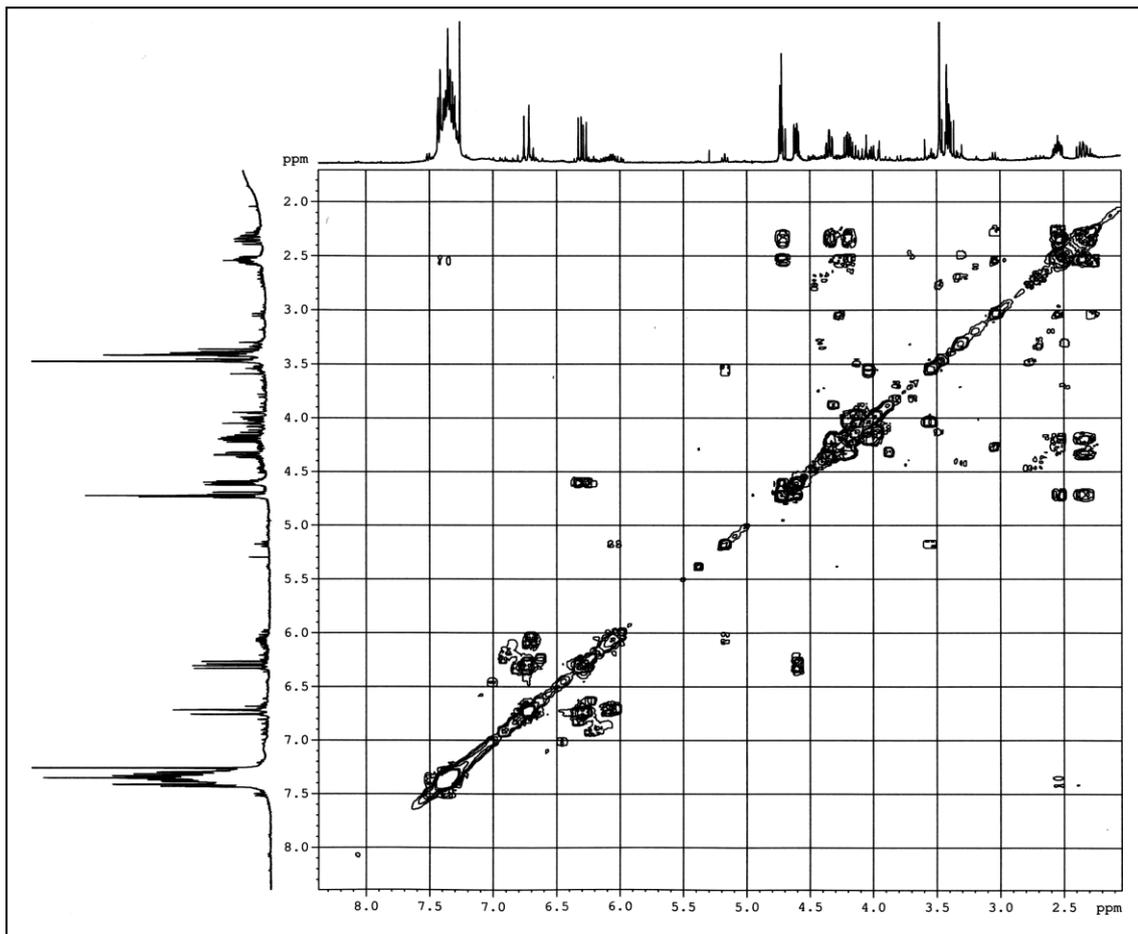


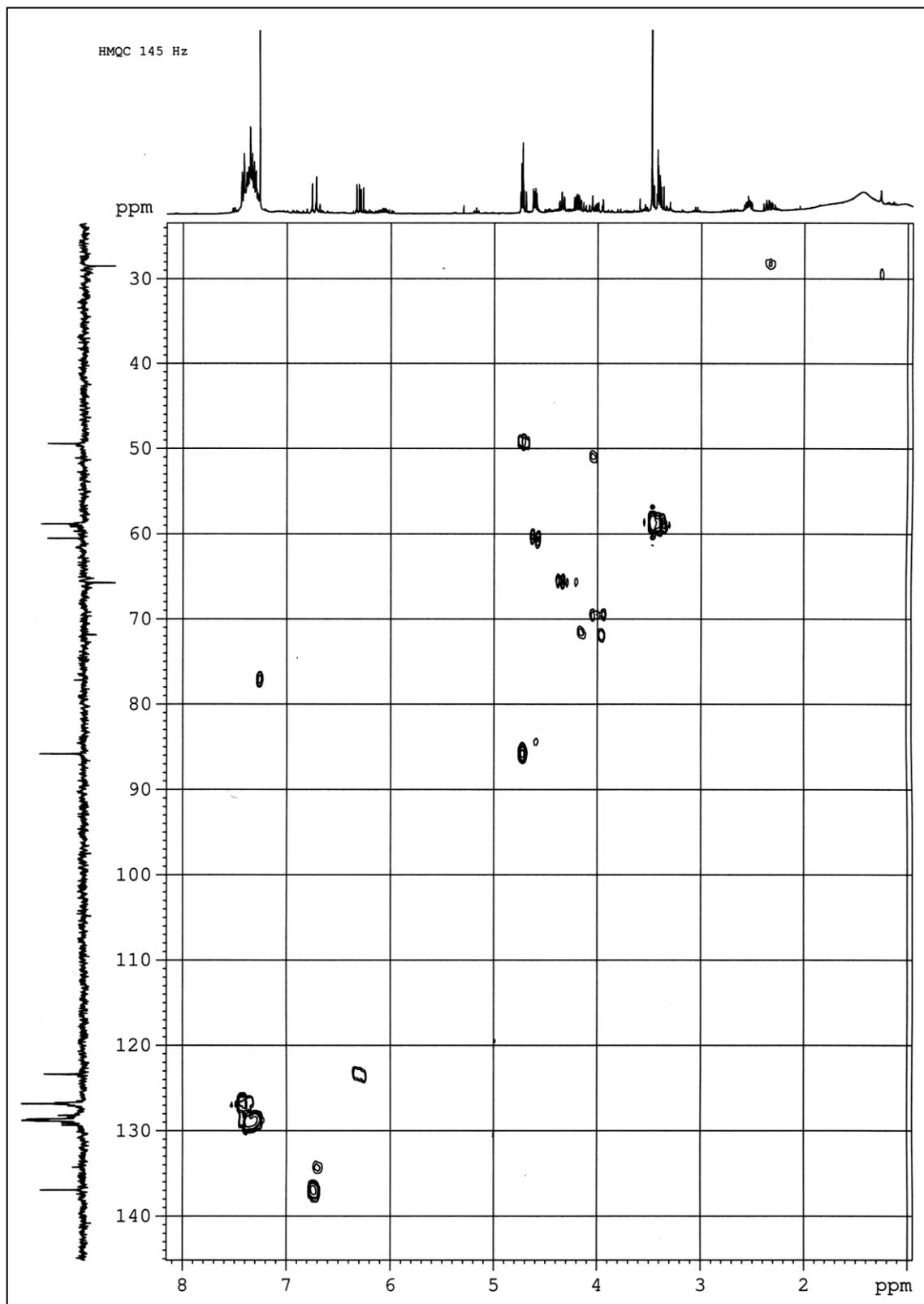


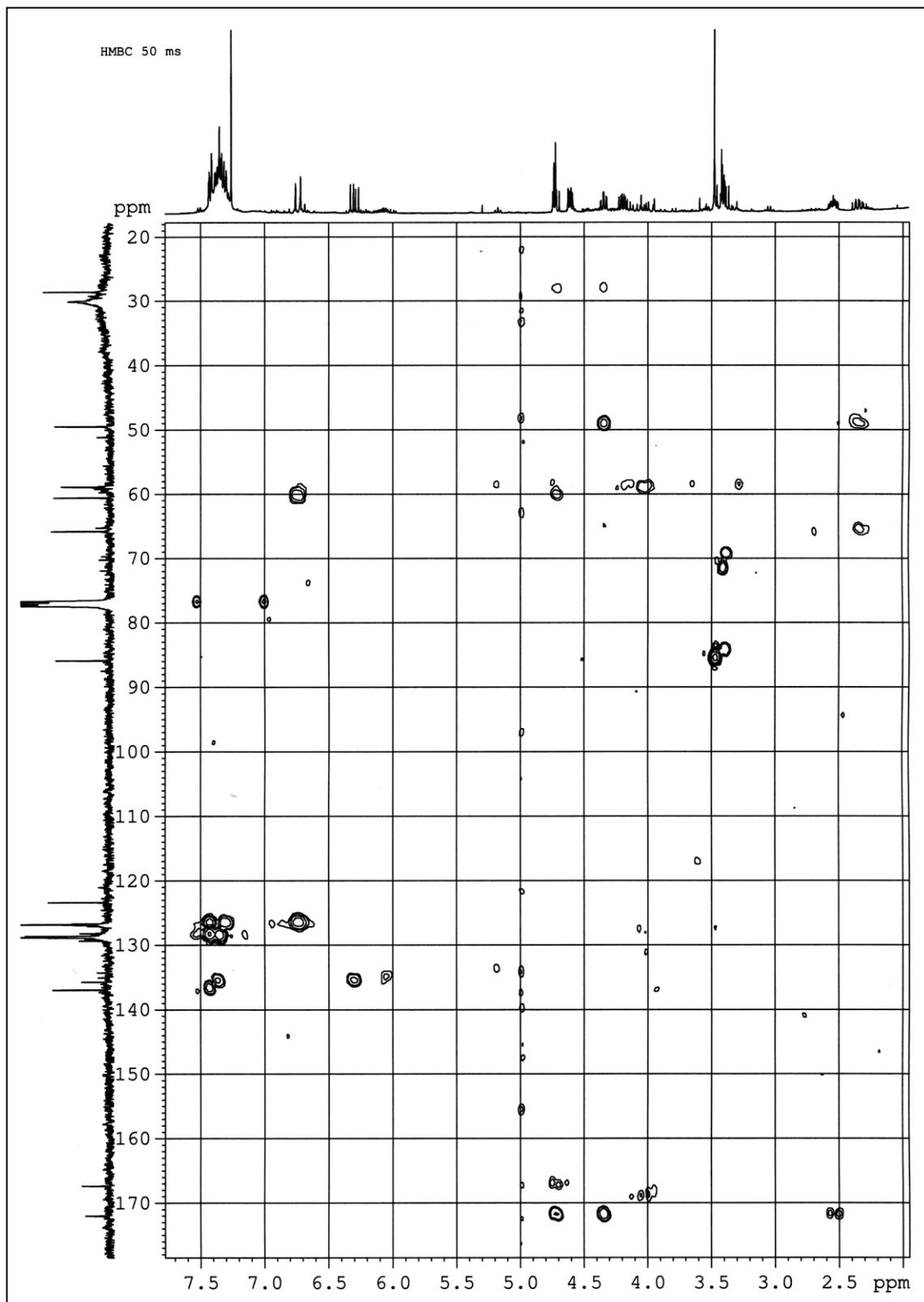


Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 16a

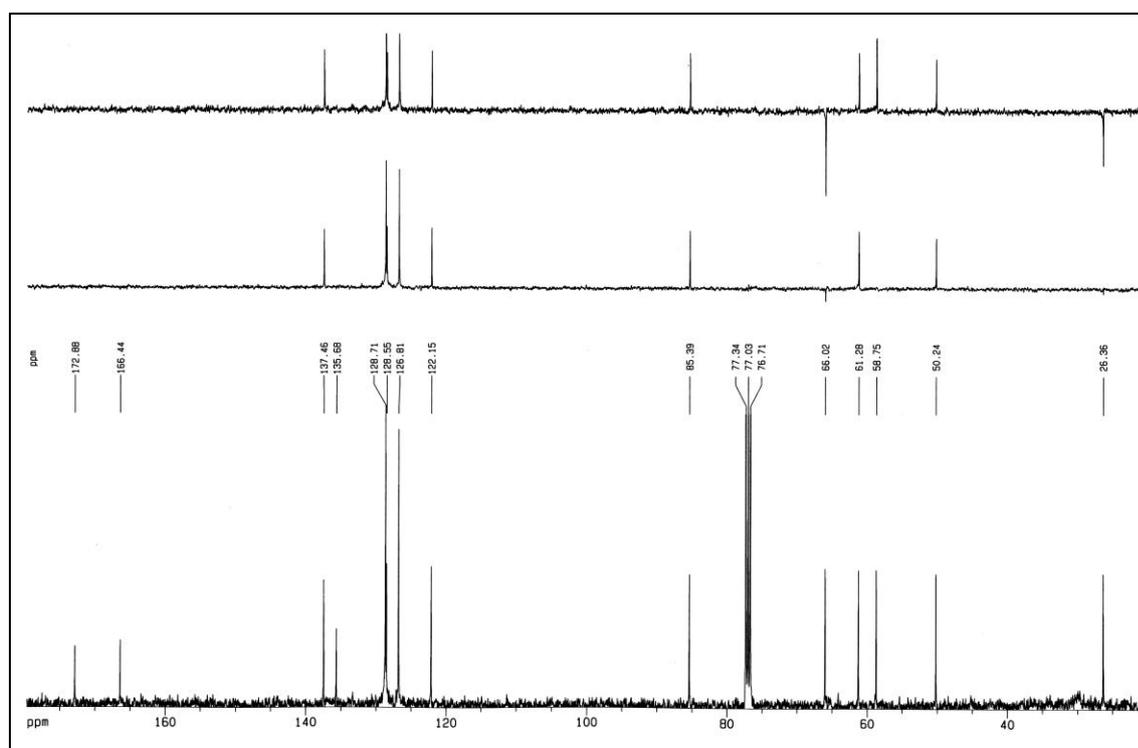
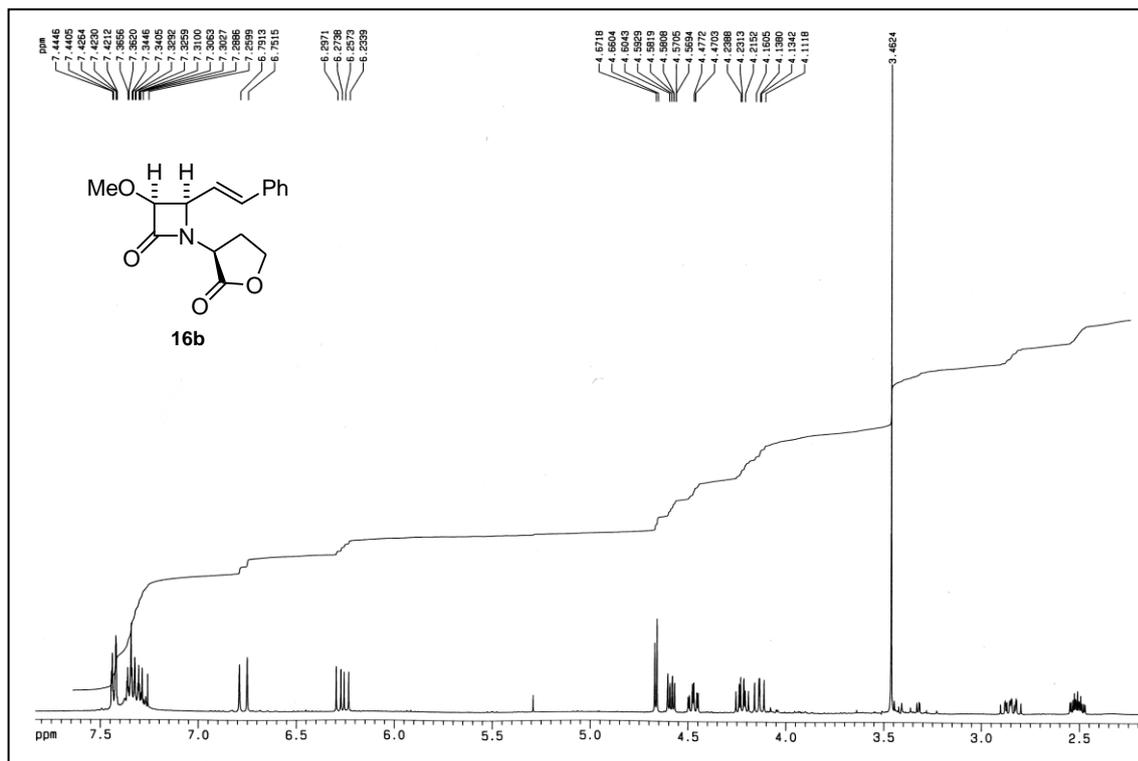


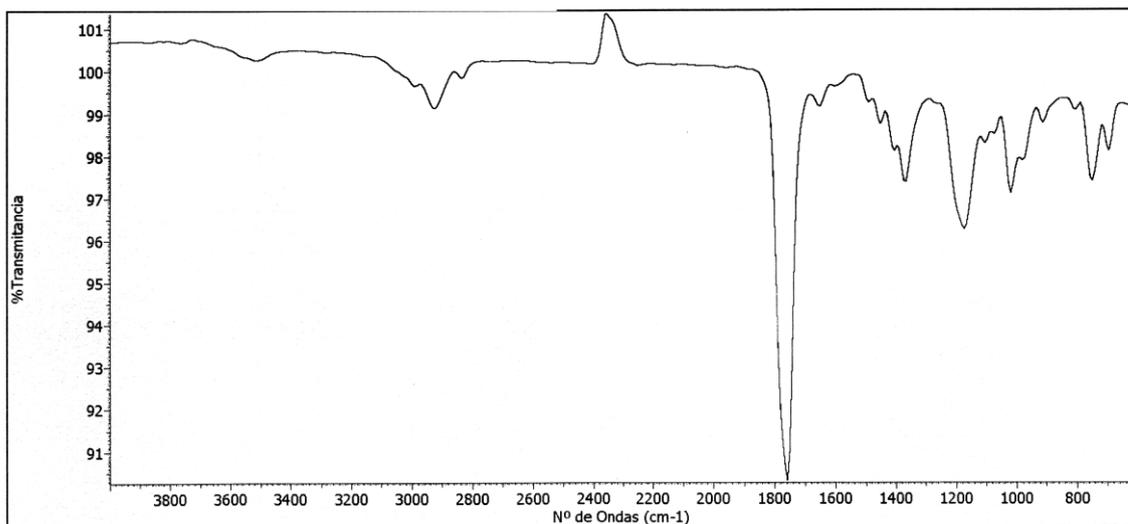
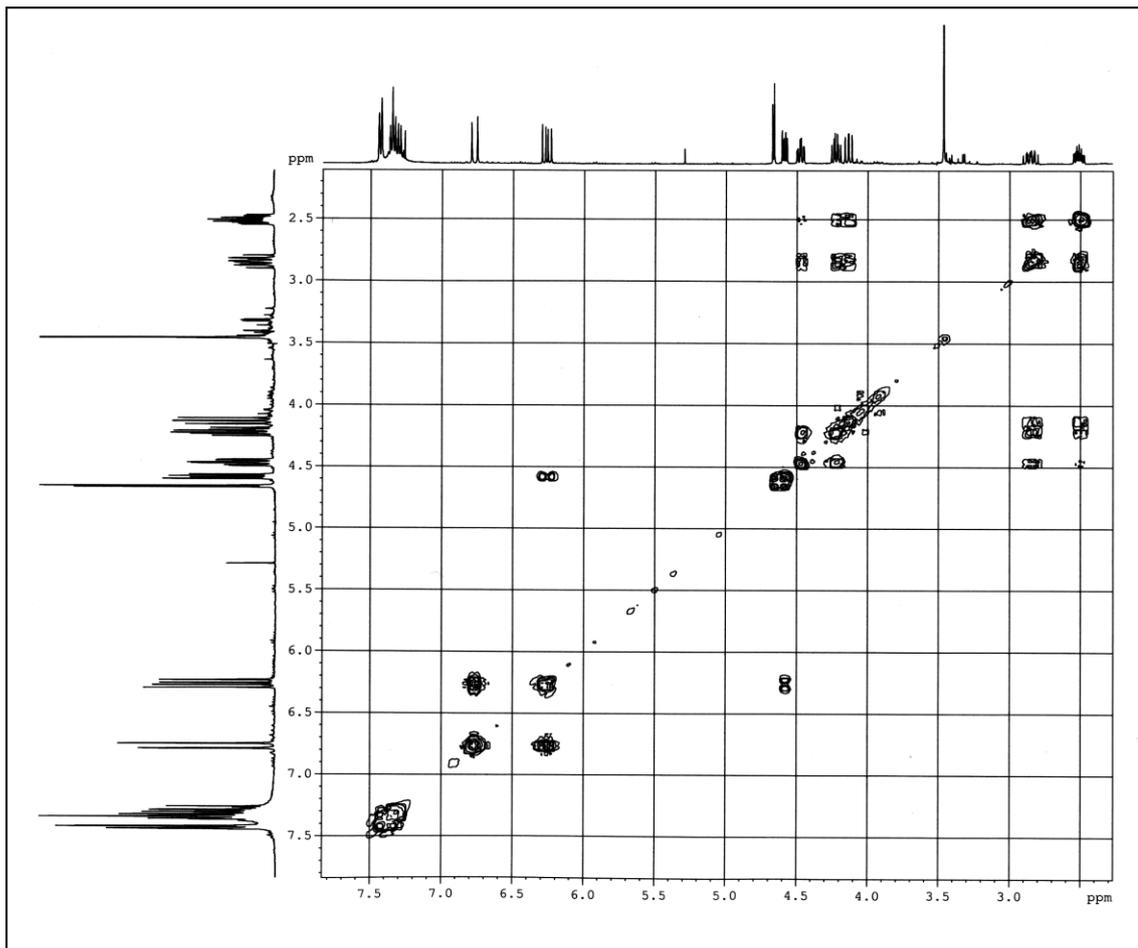


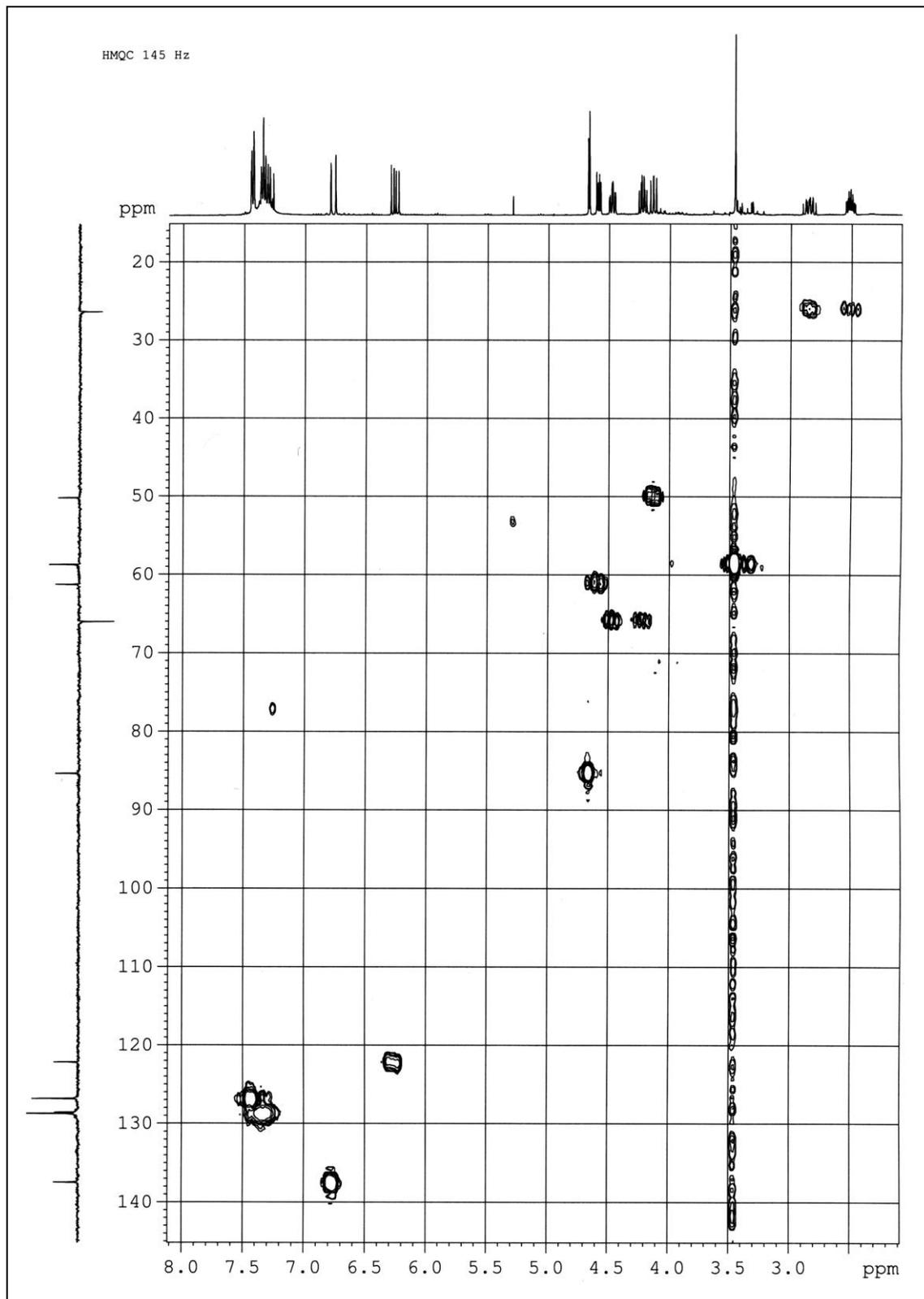


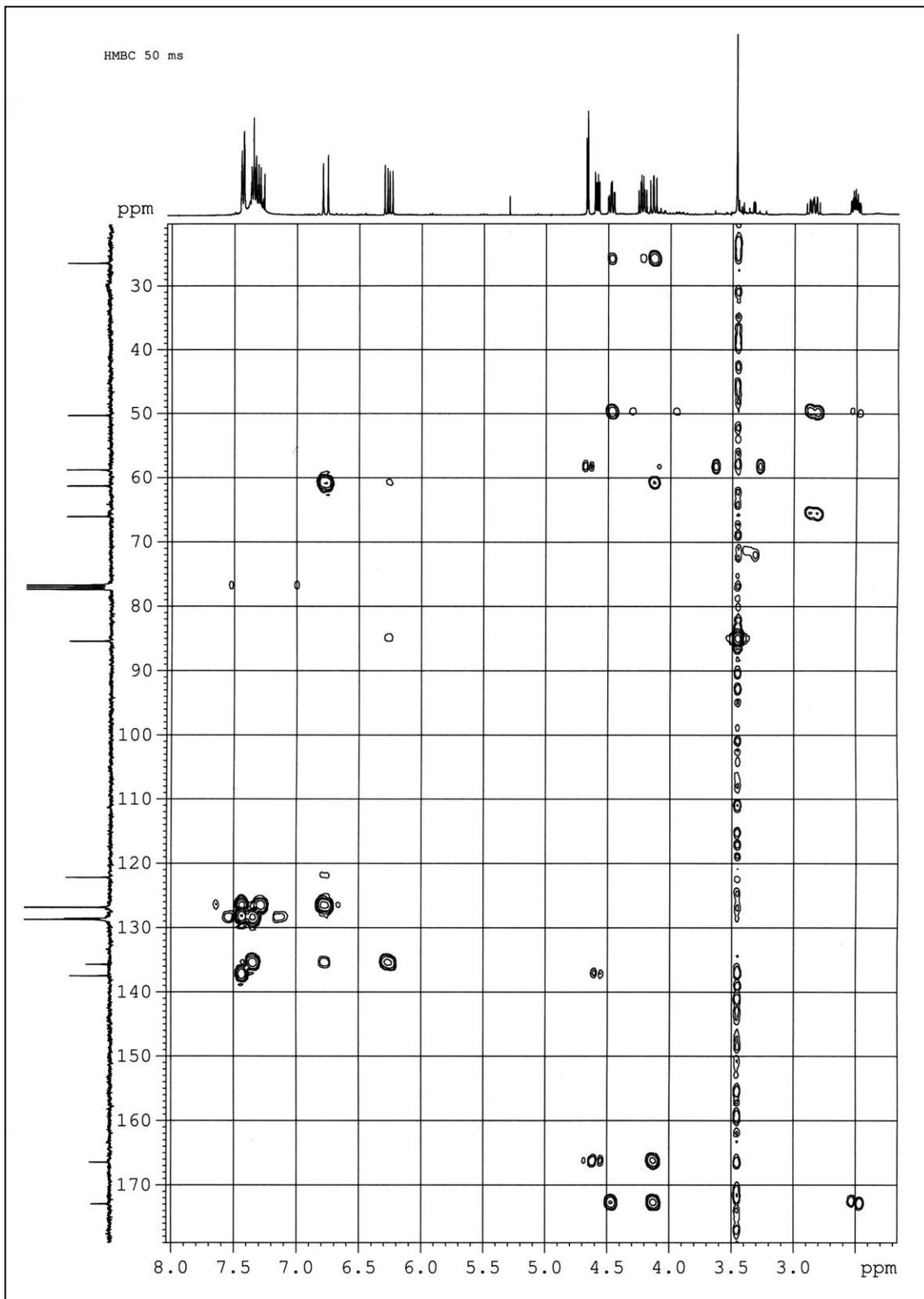


Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 16b

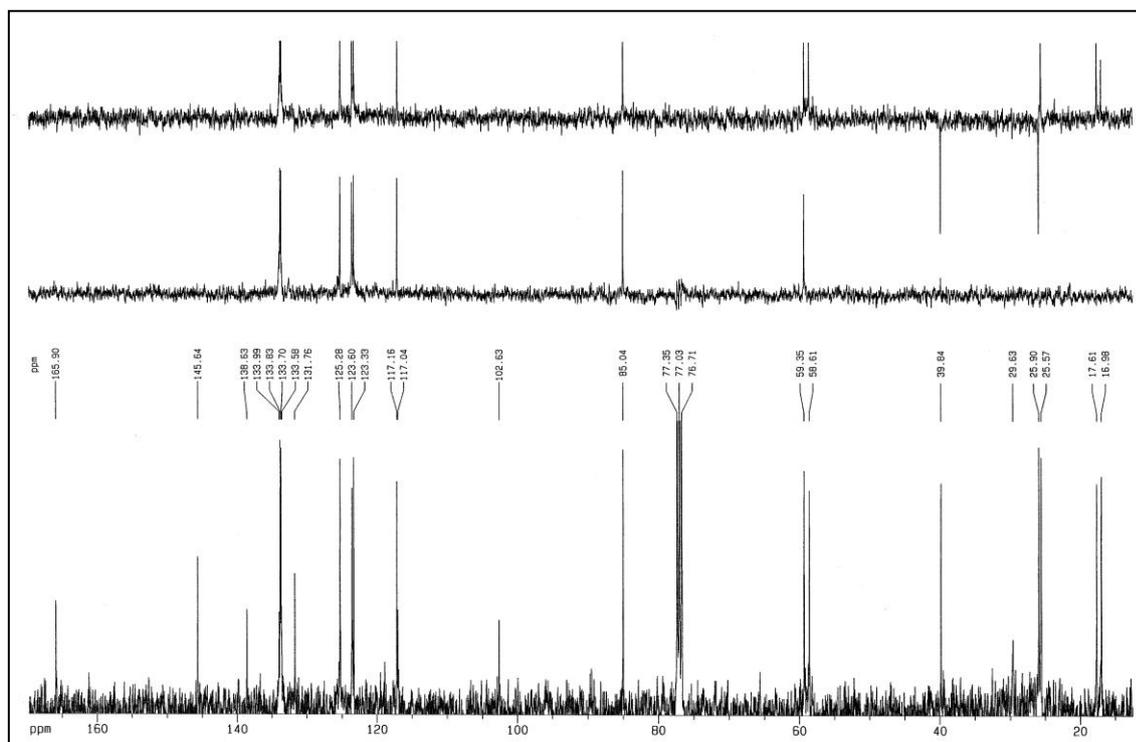
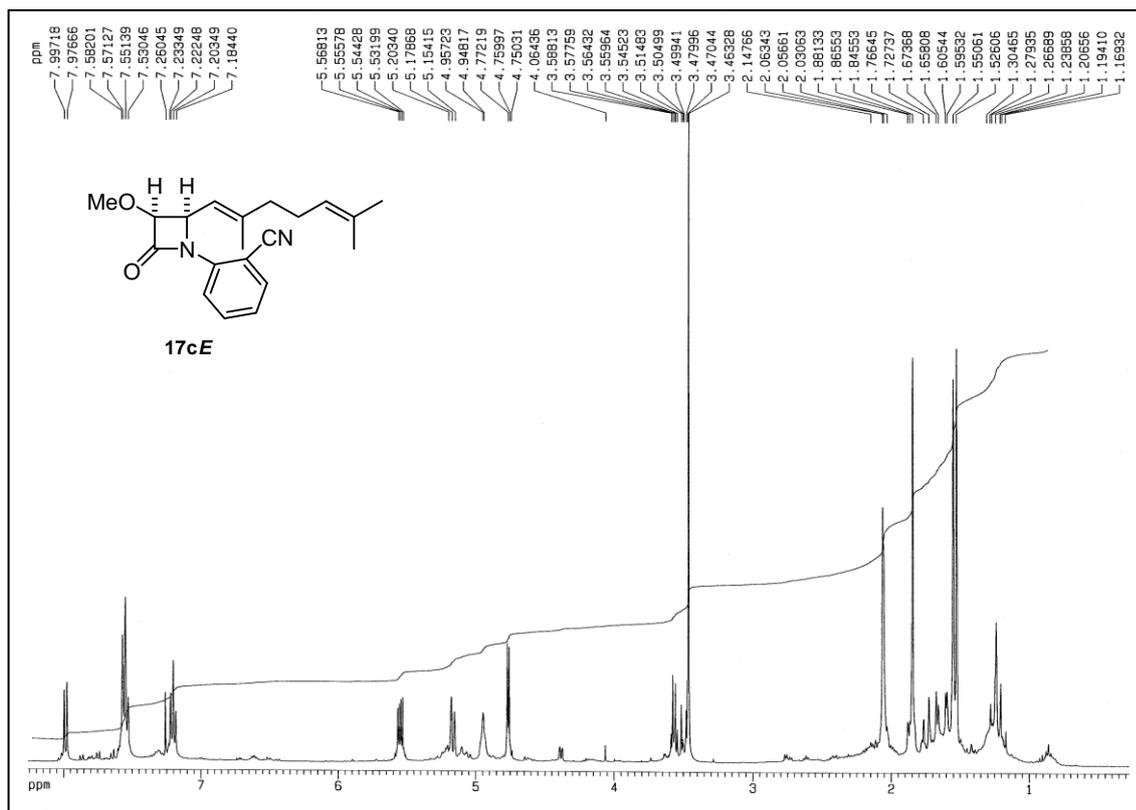


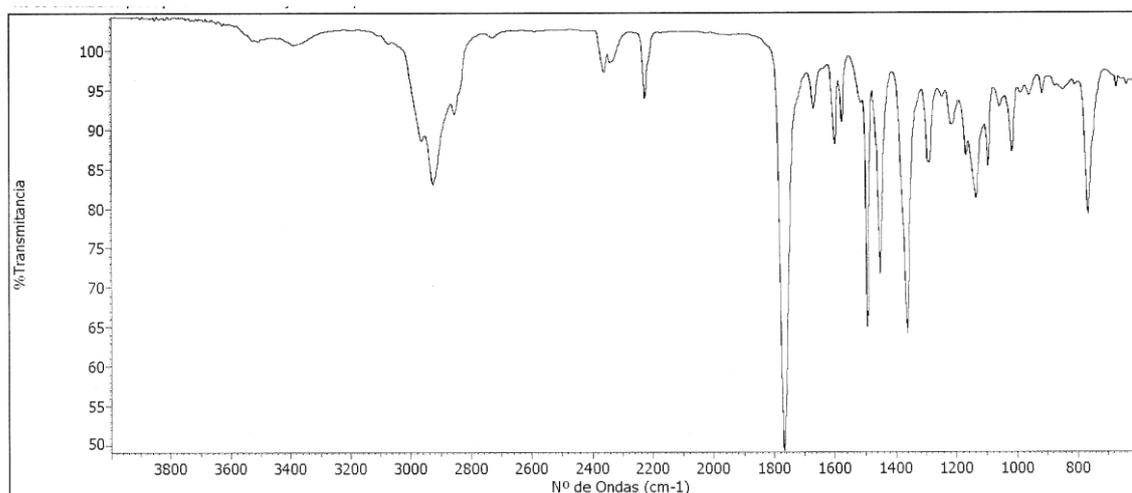
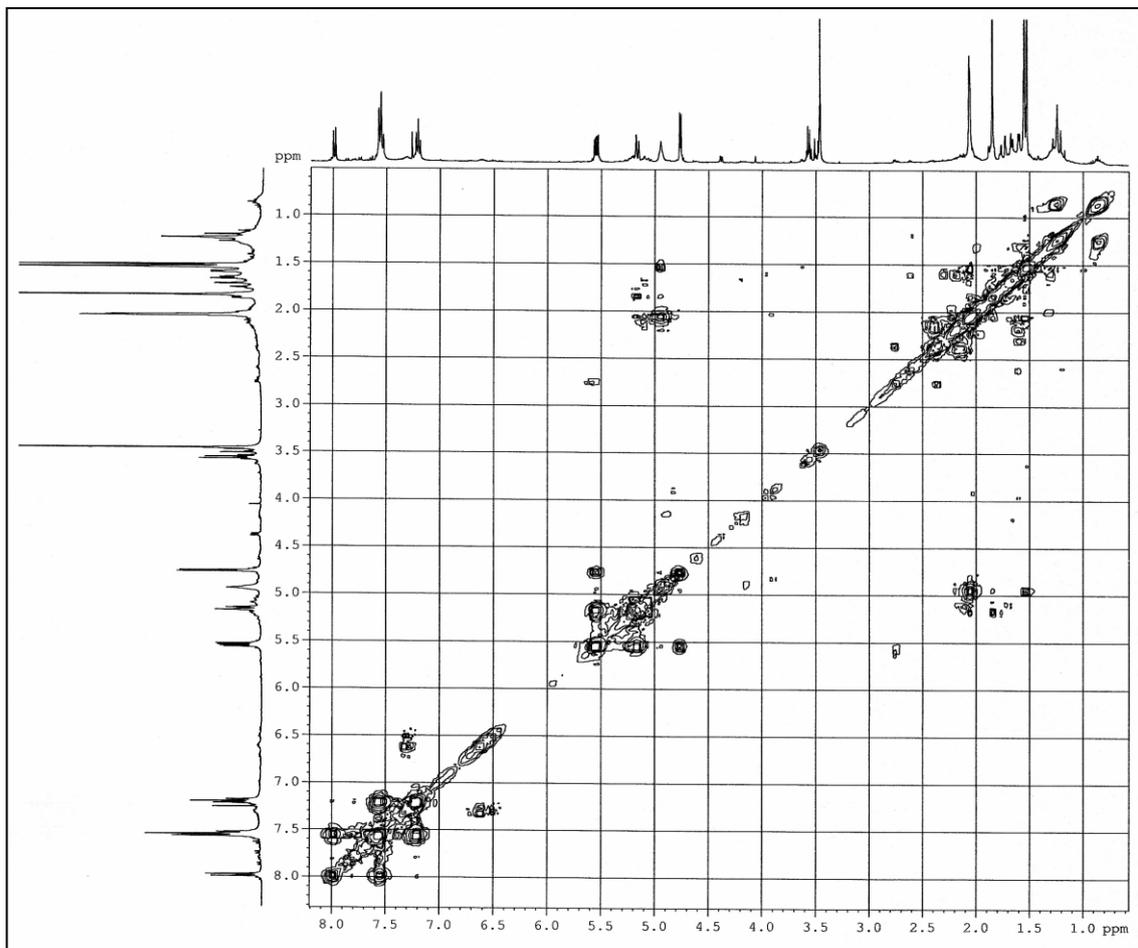


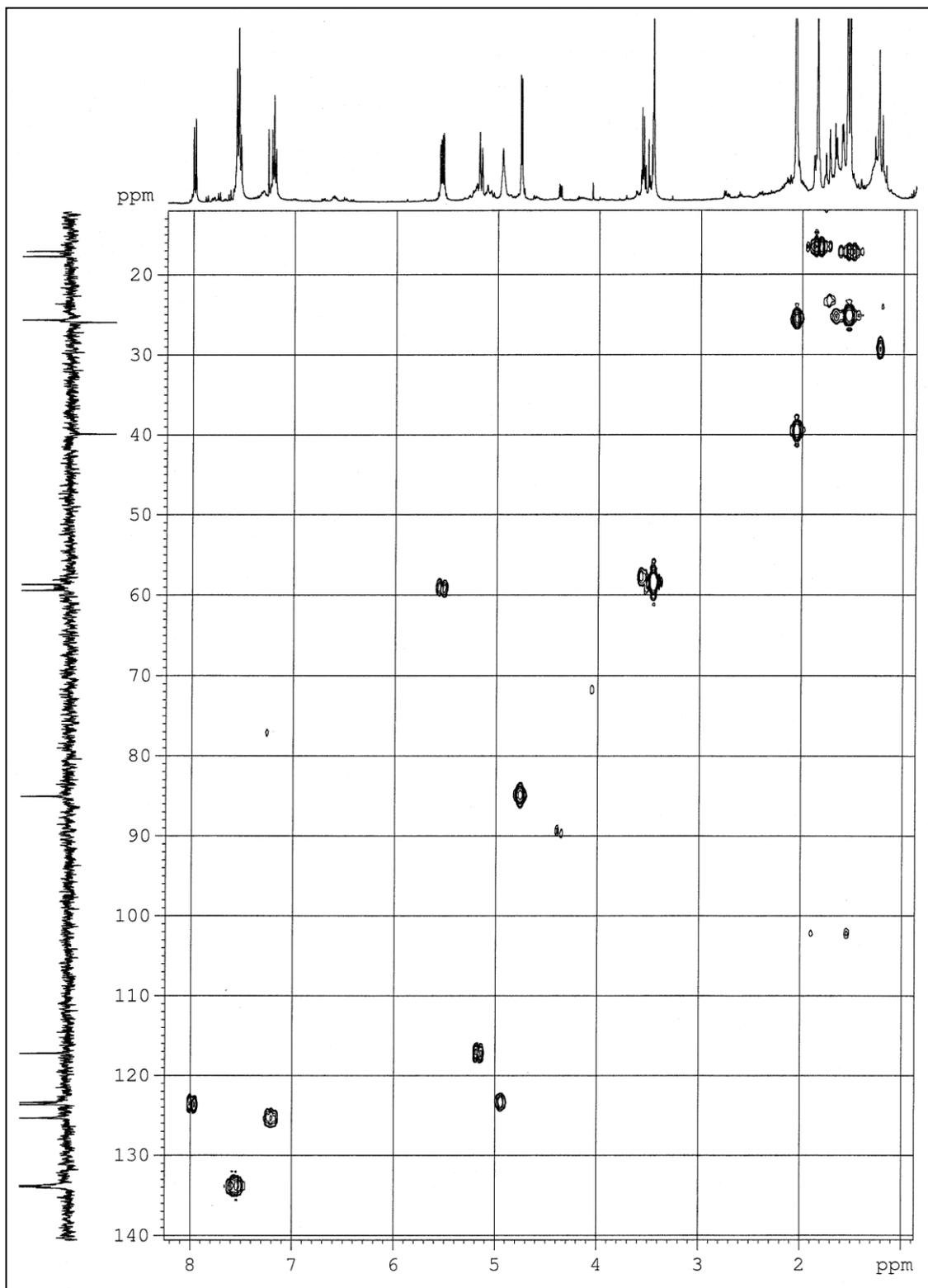


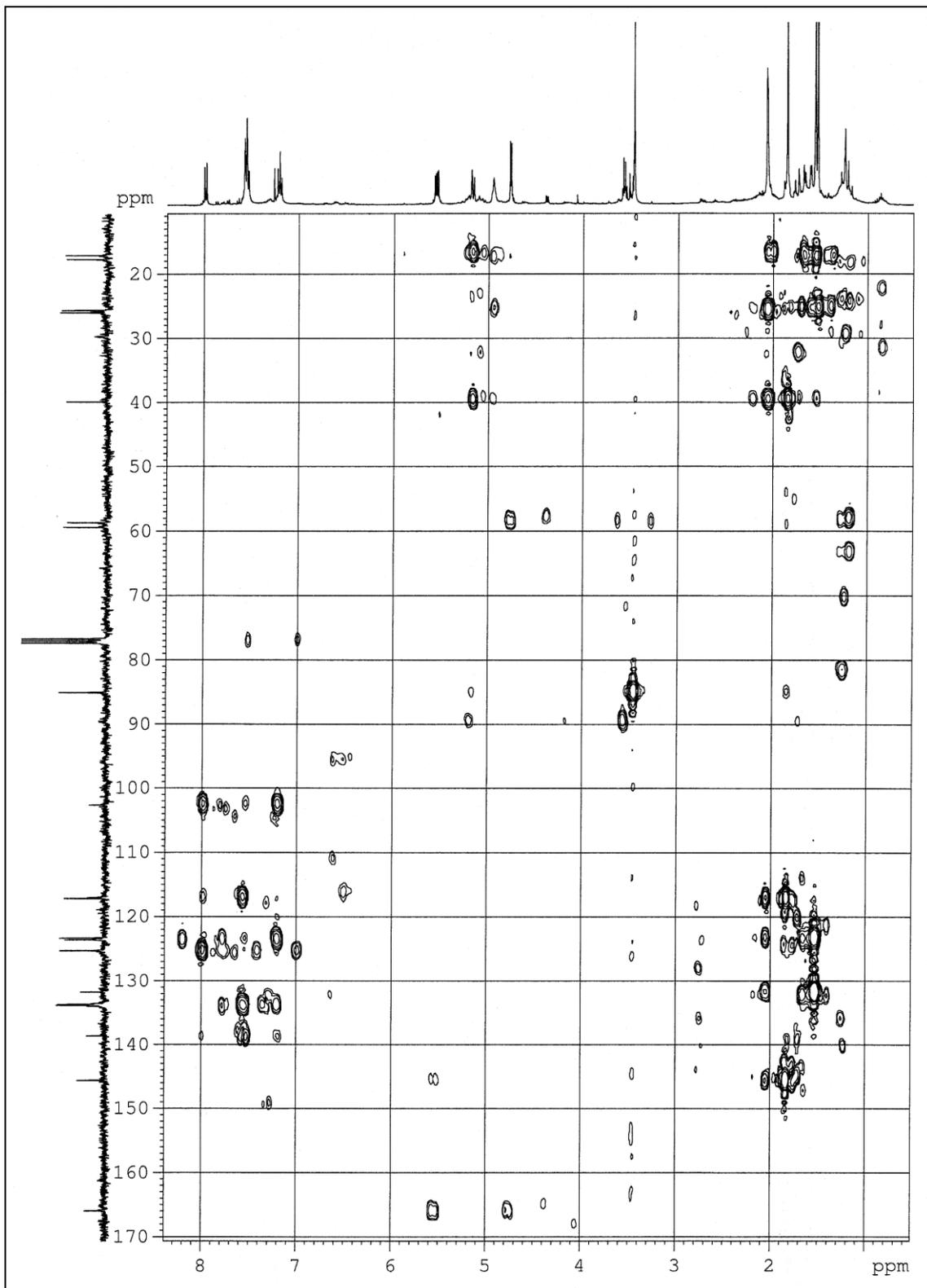


Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 17cE

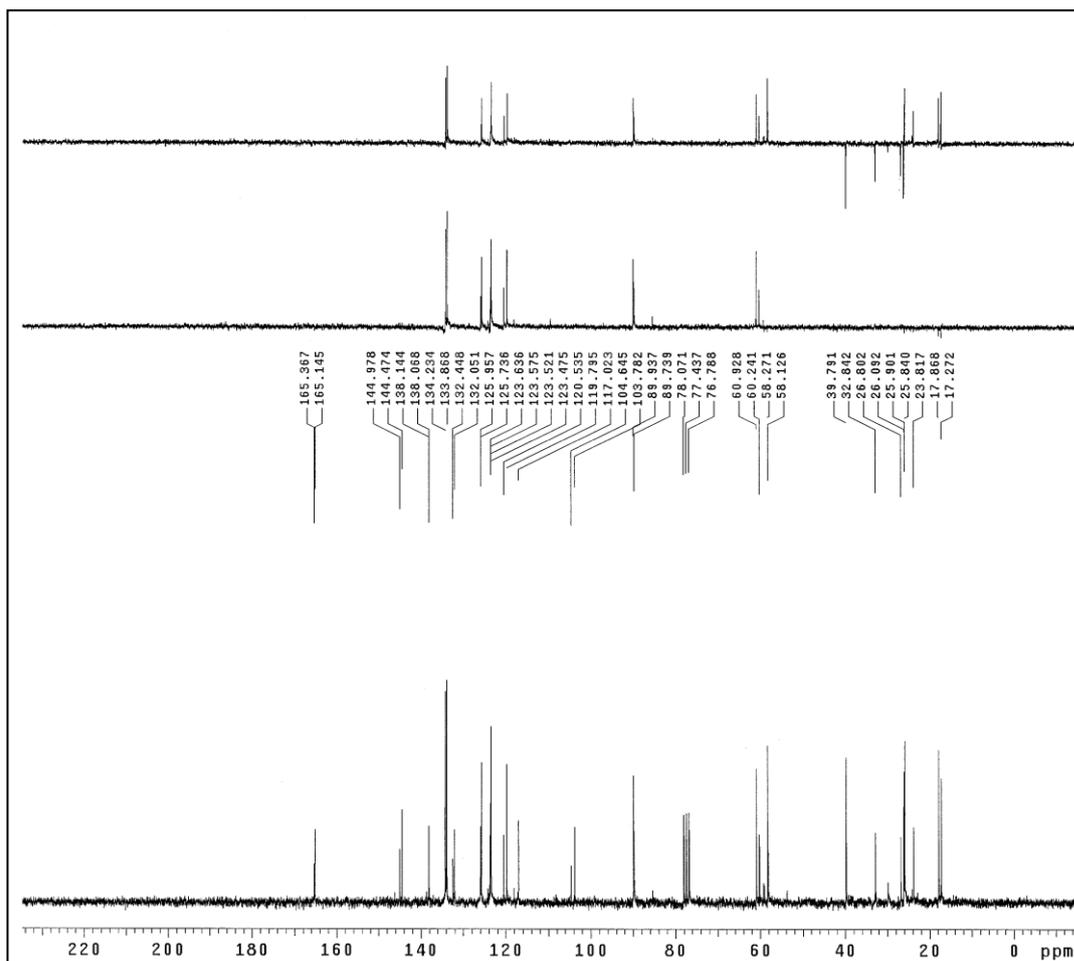
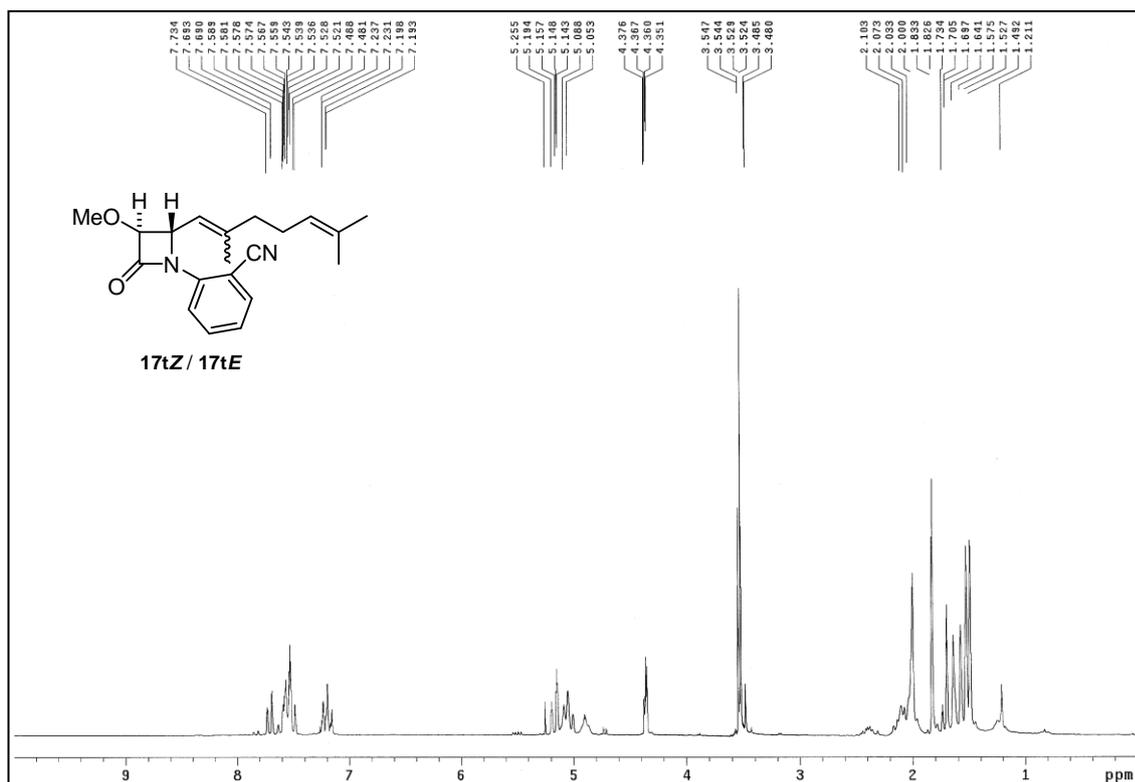


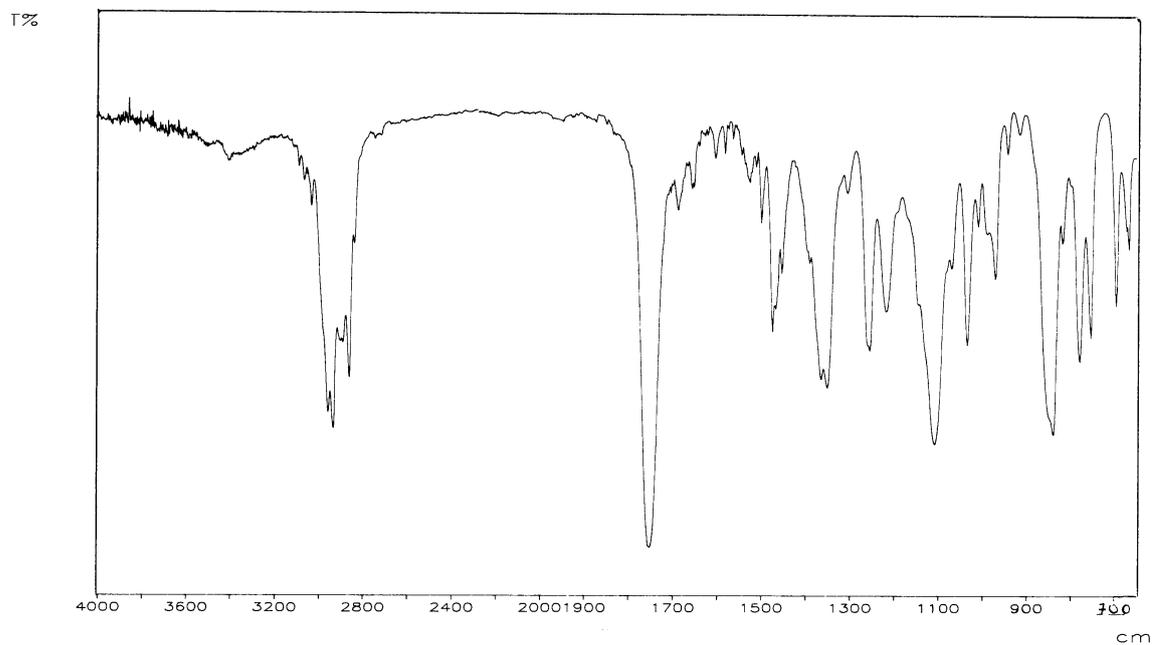
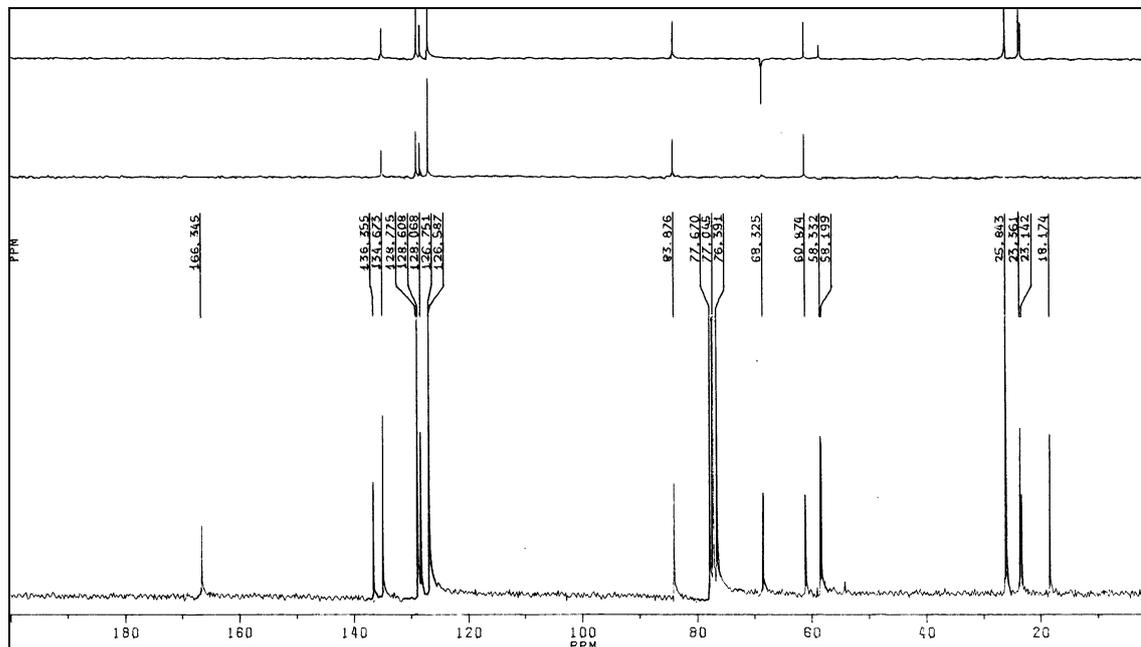




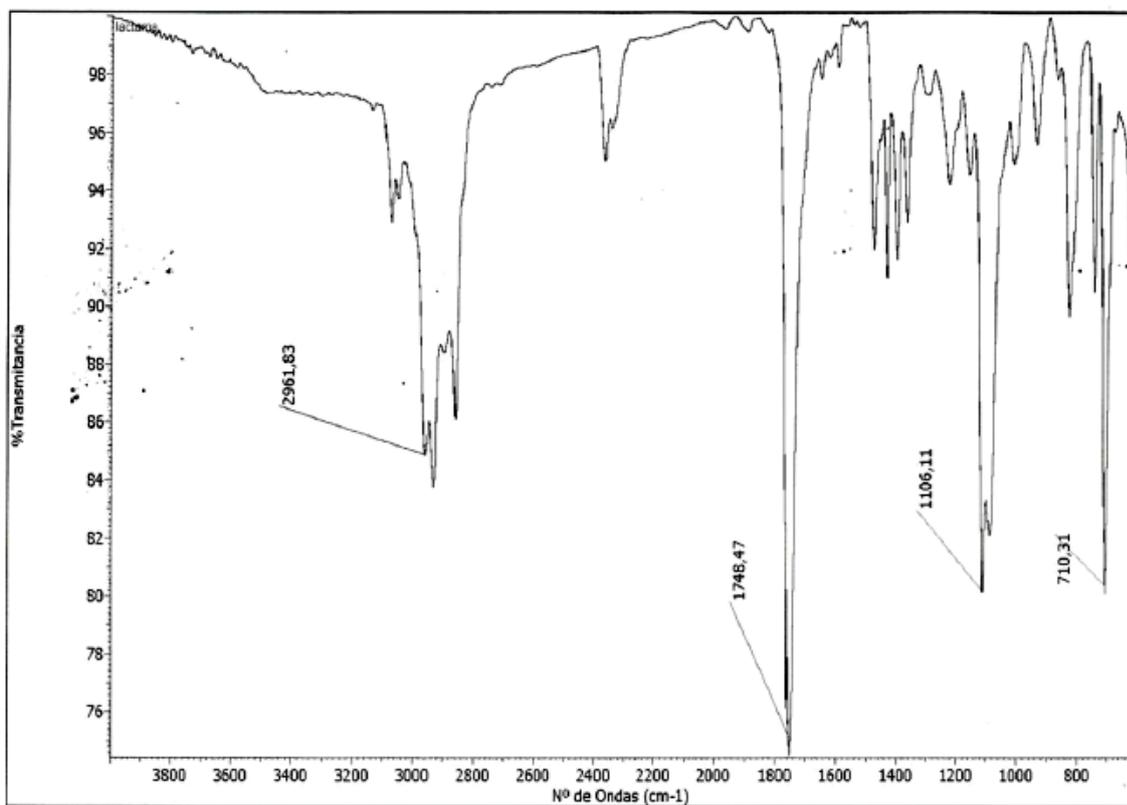
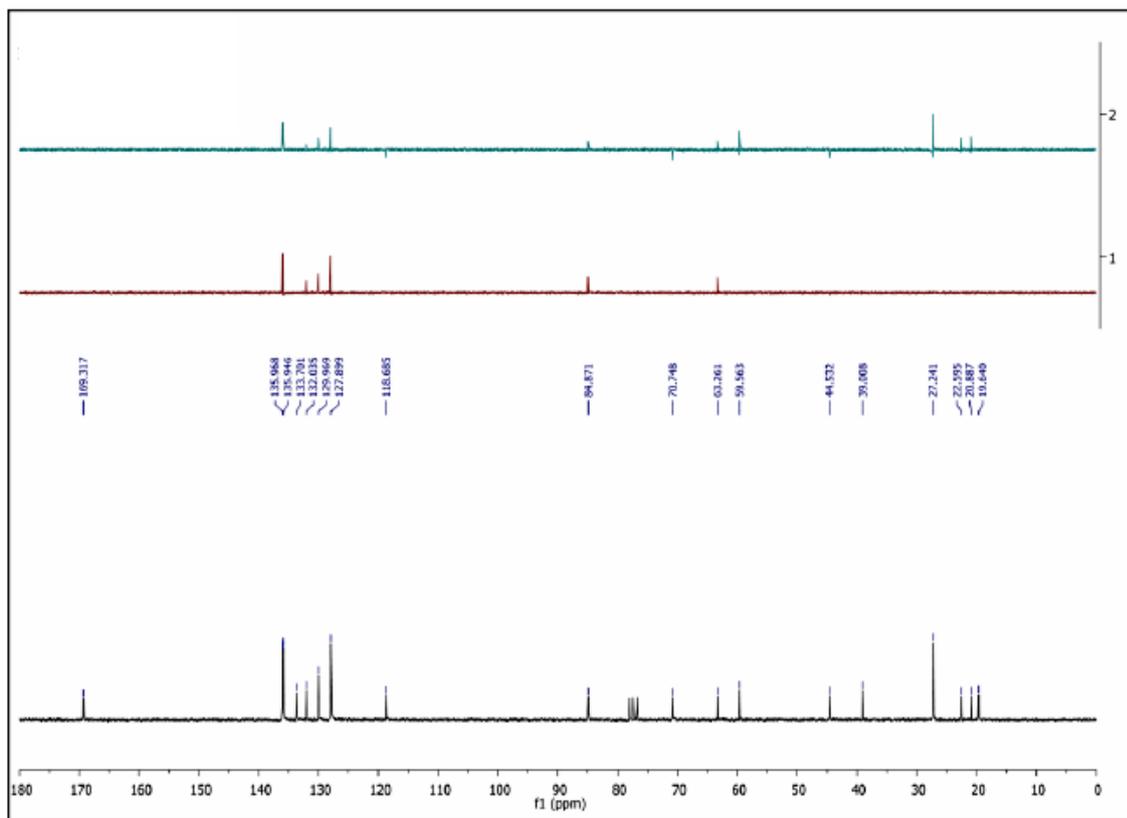


Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C e IR de una mezcla de los compuestos 17tZ y 17tE

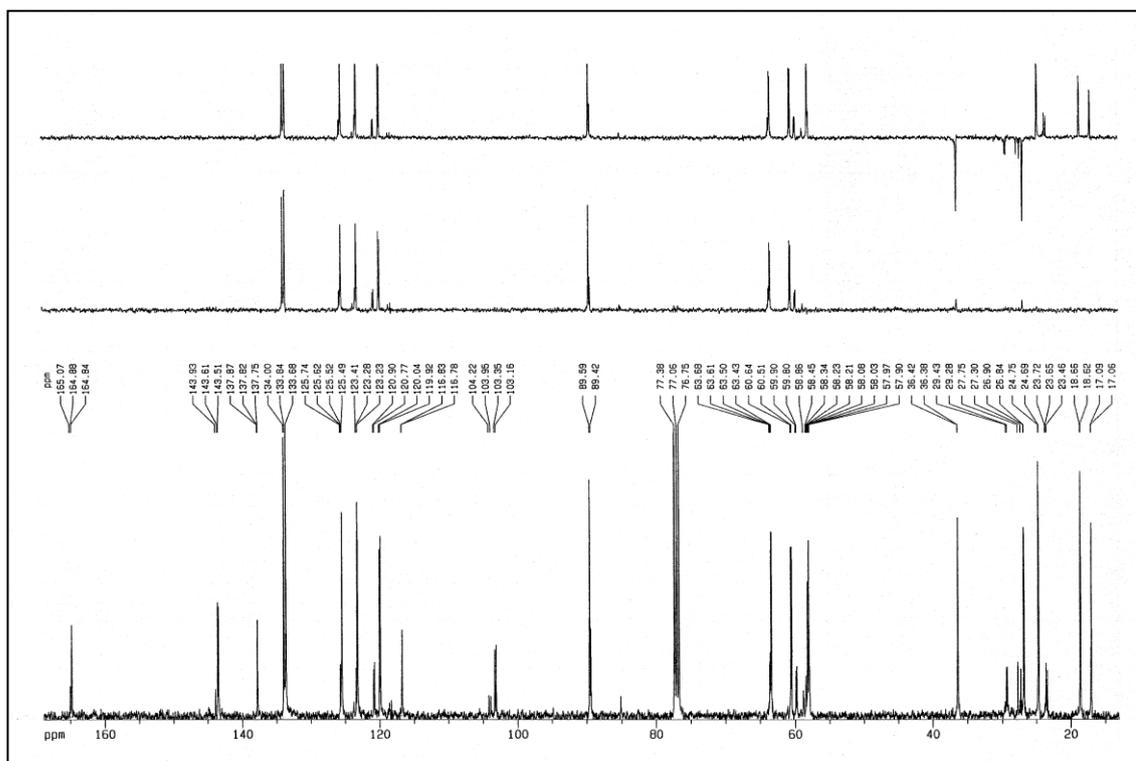
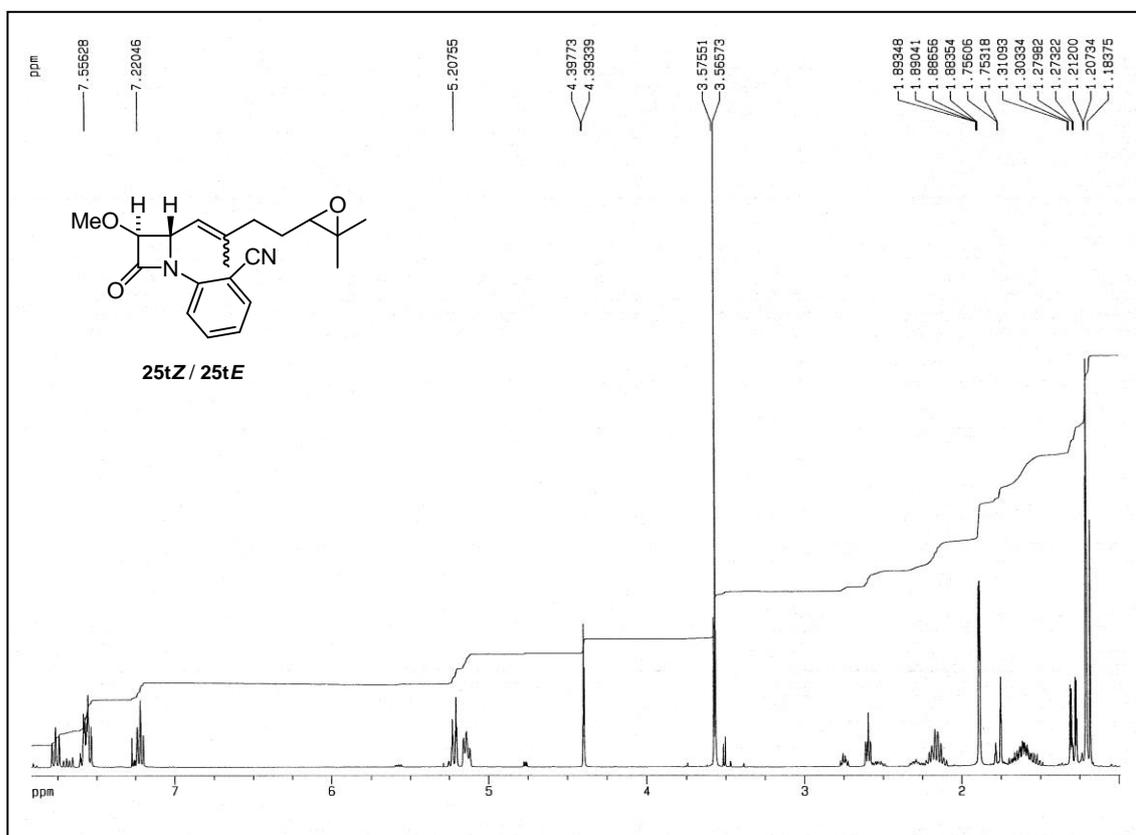


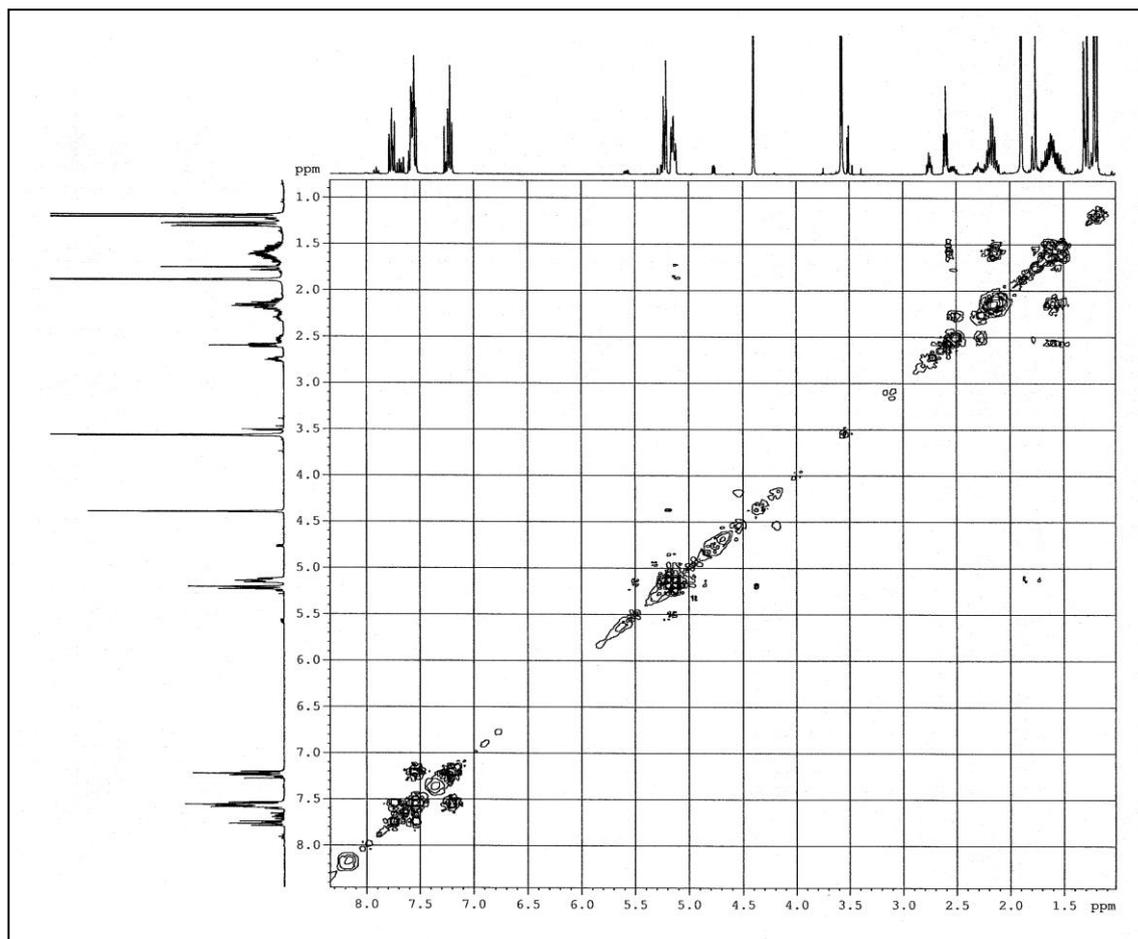


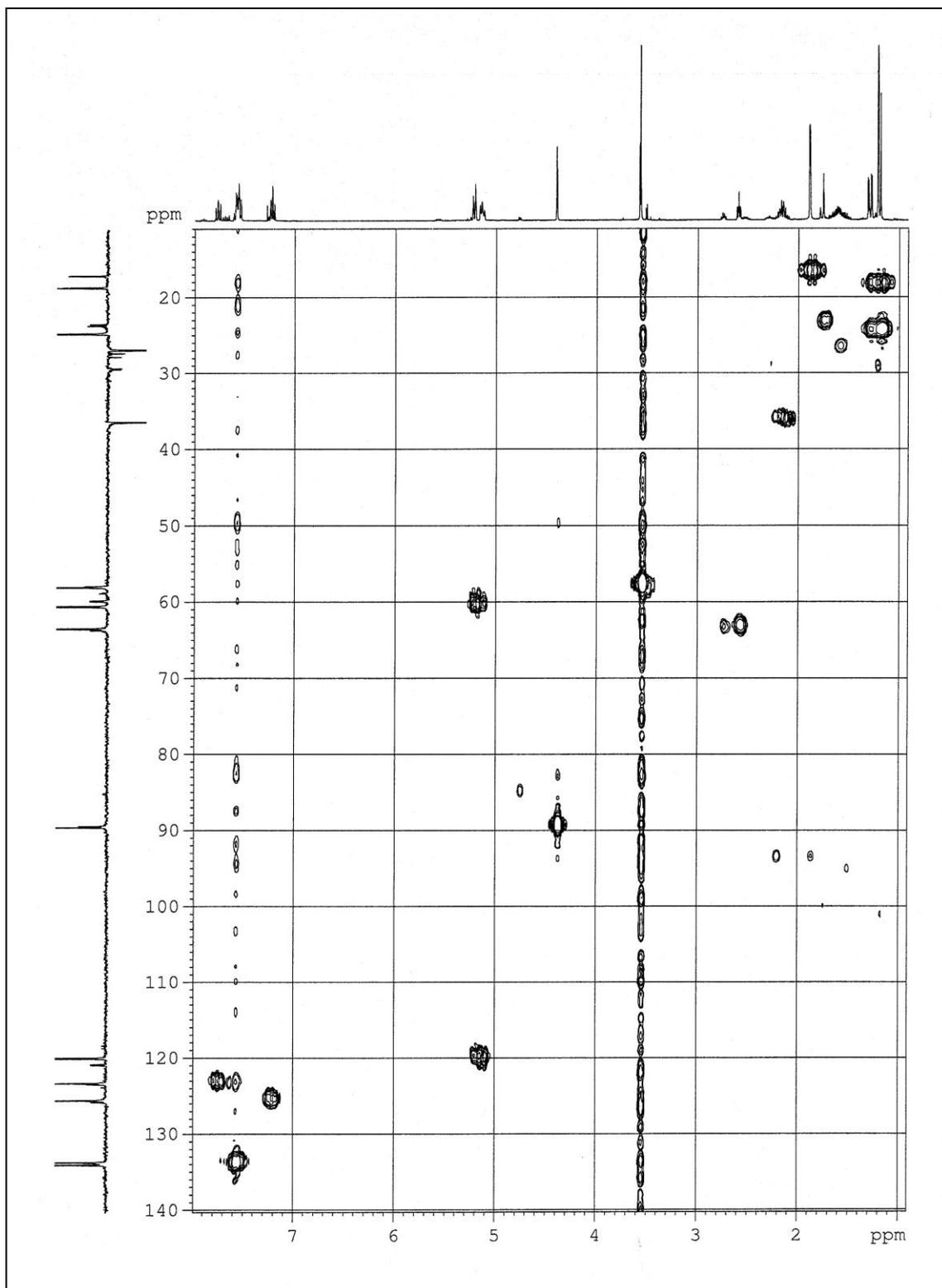
Espectros

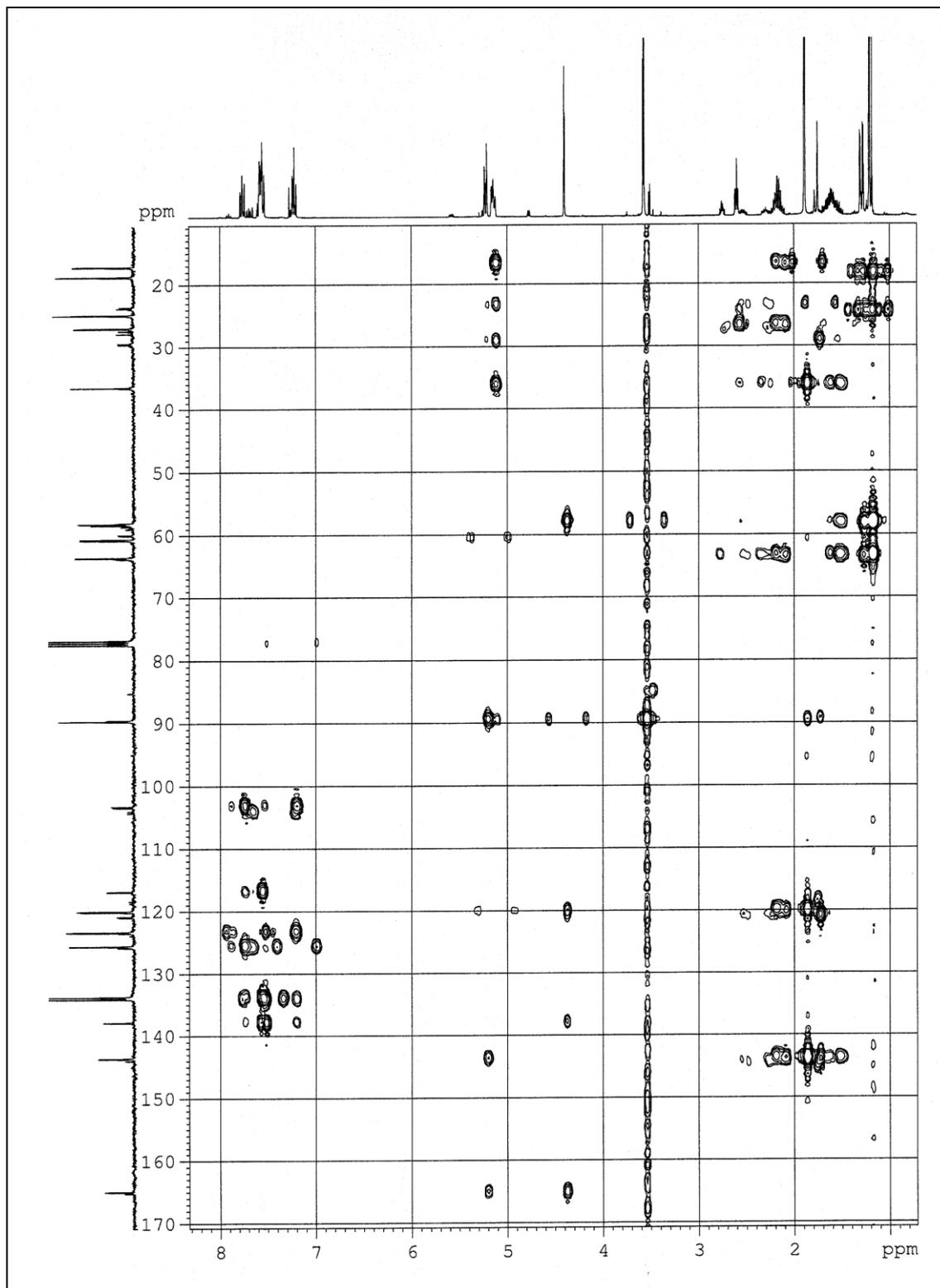


Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, HMQC y HMBC de una mezcla de los compuestos 25tZ y 25tE

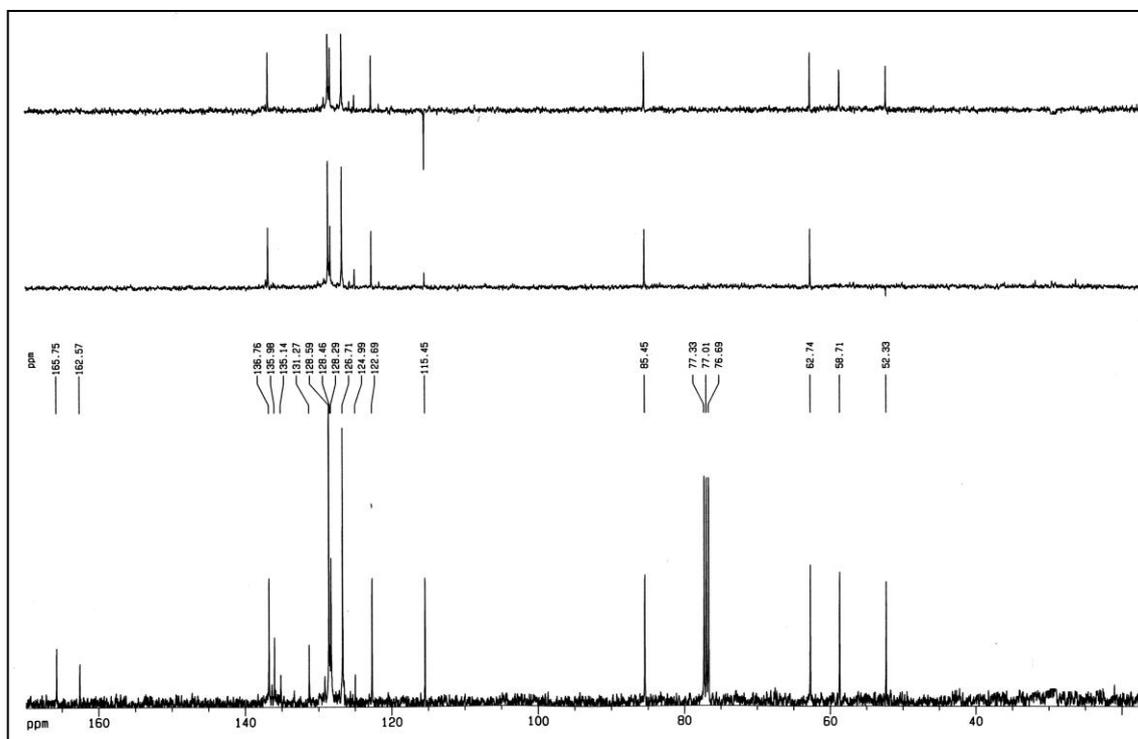
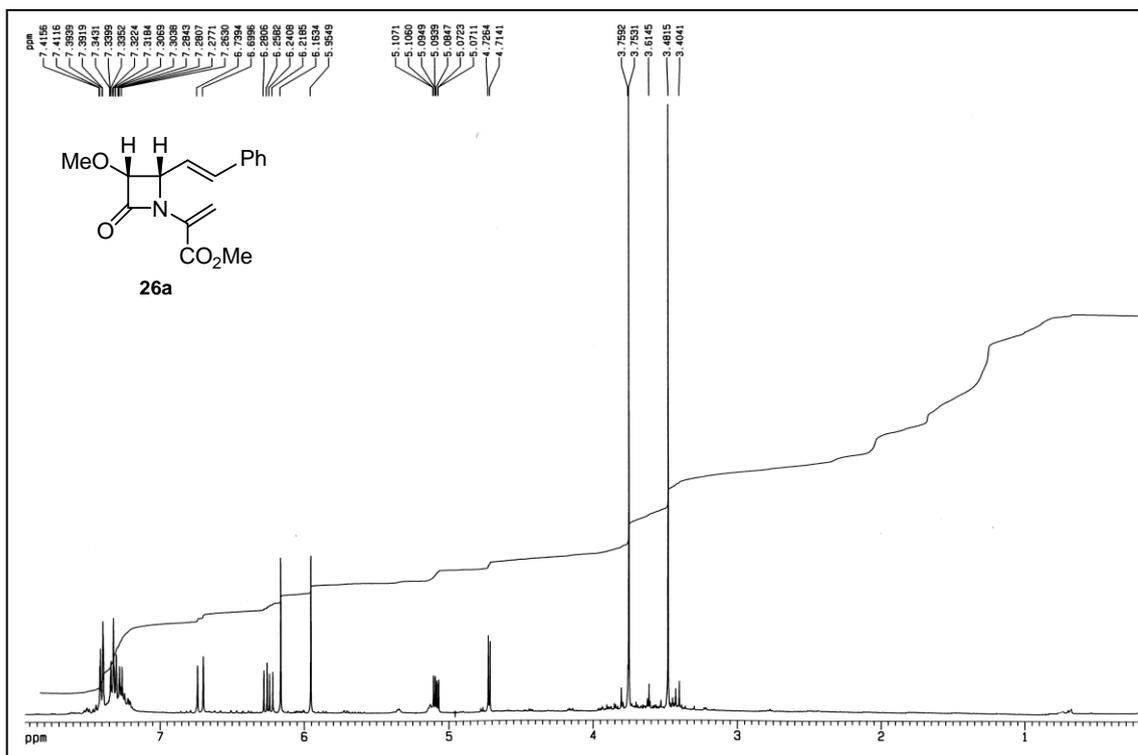




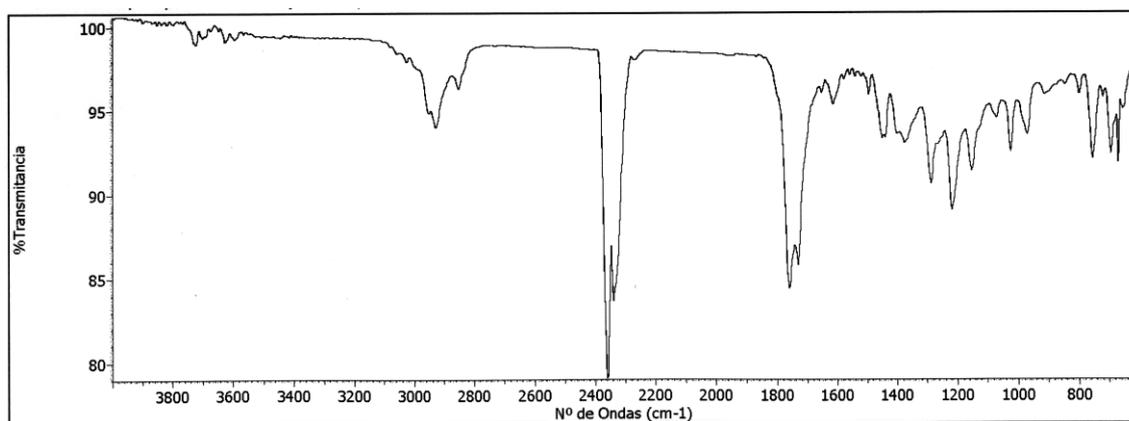
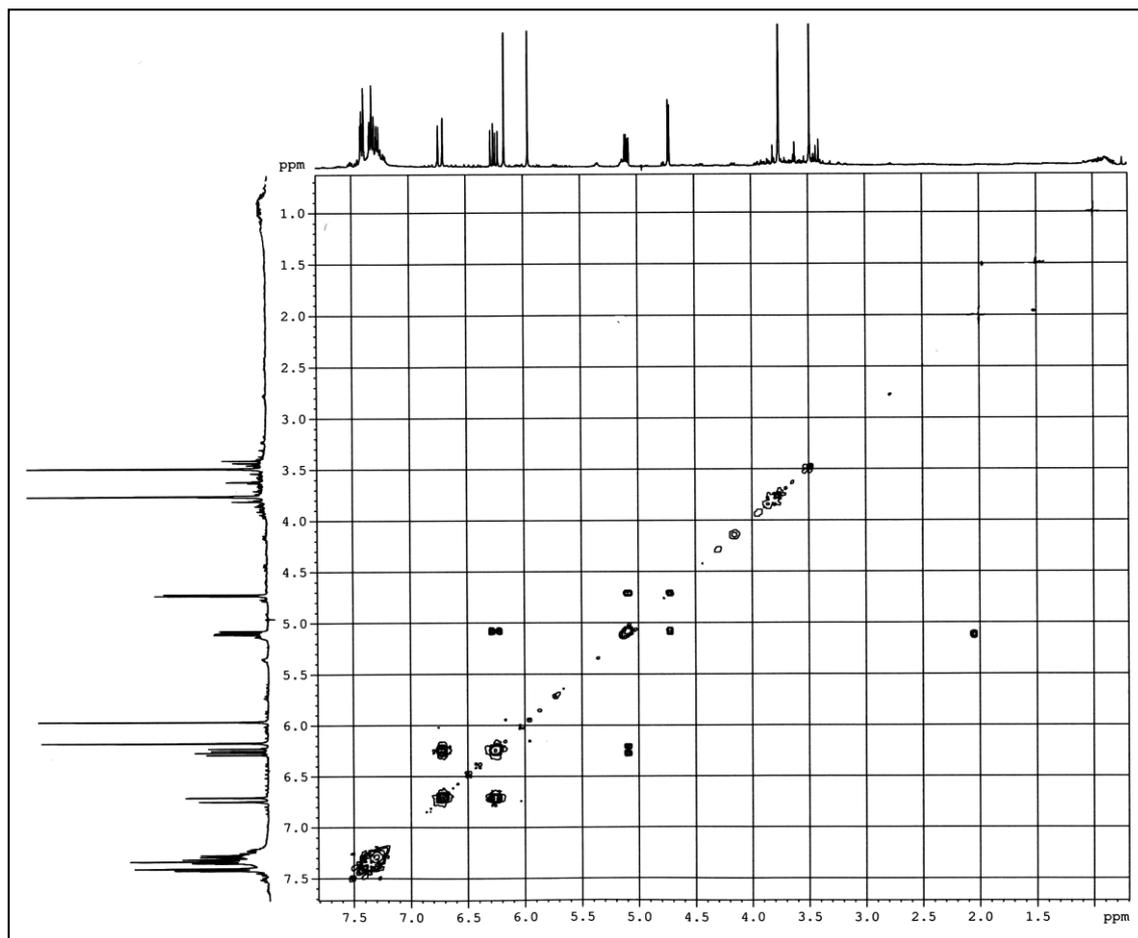


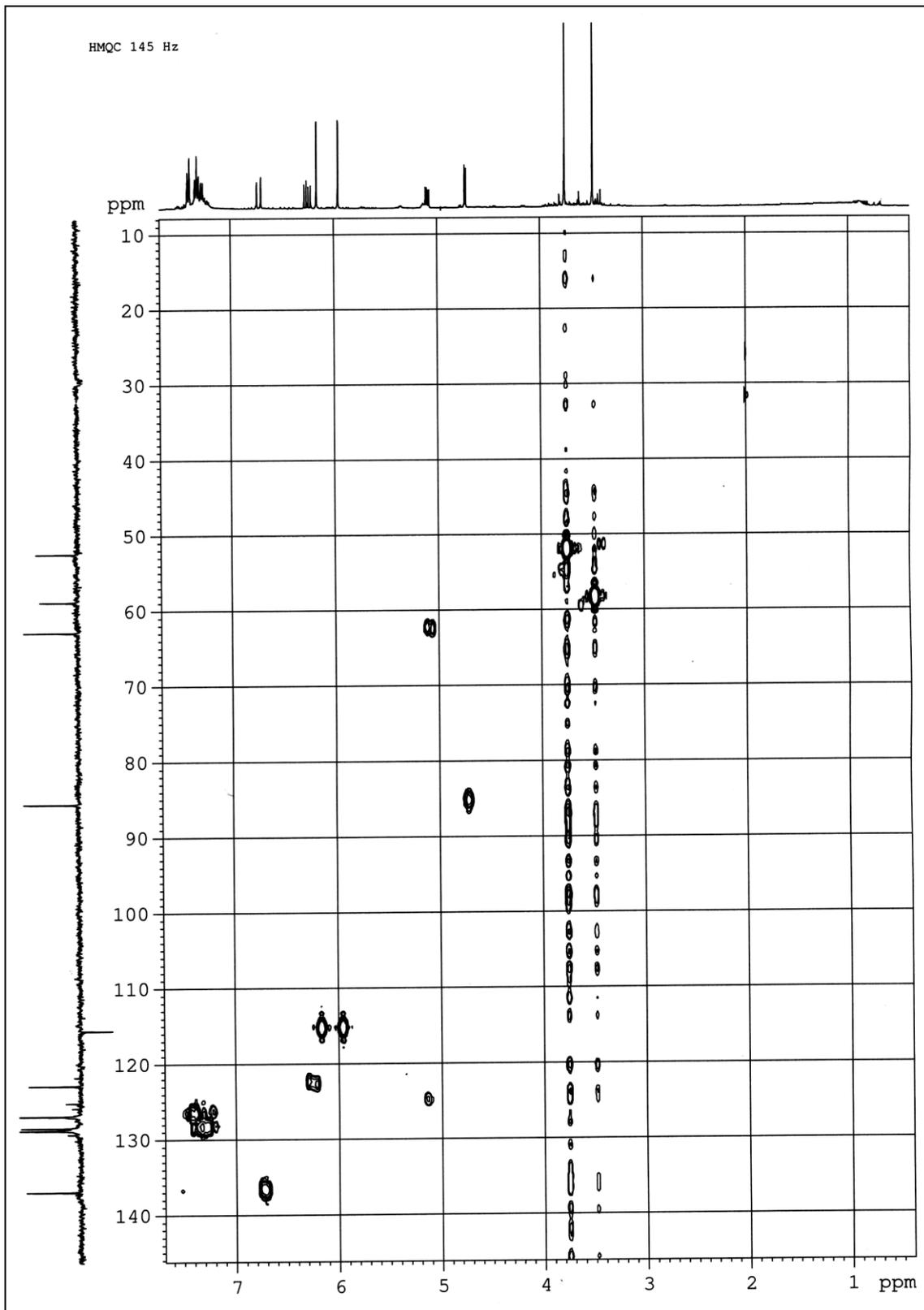


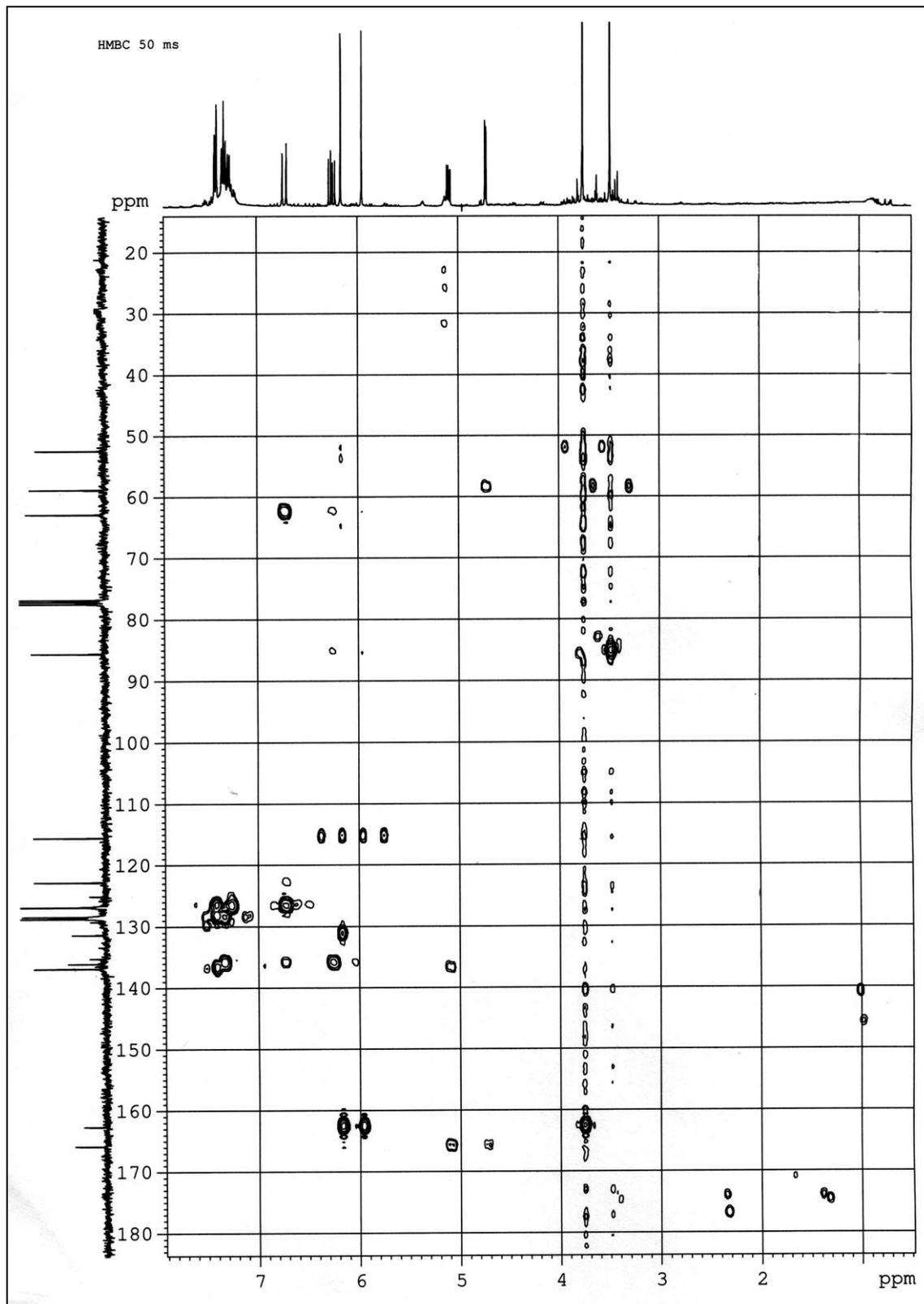
Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 26a



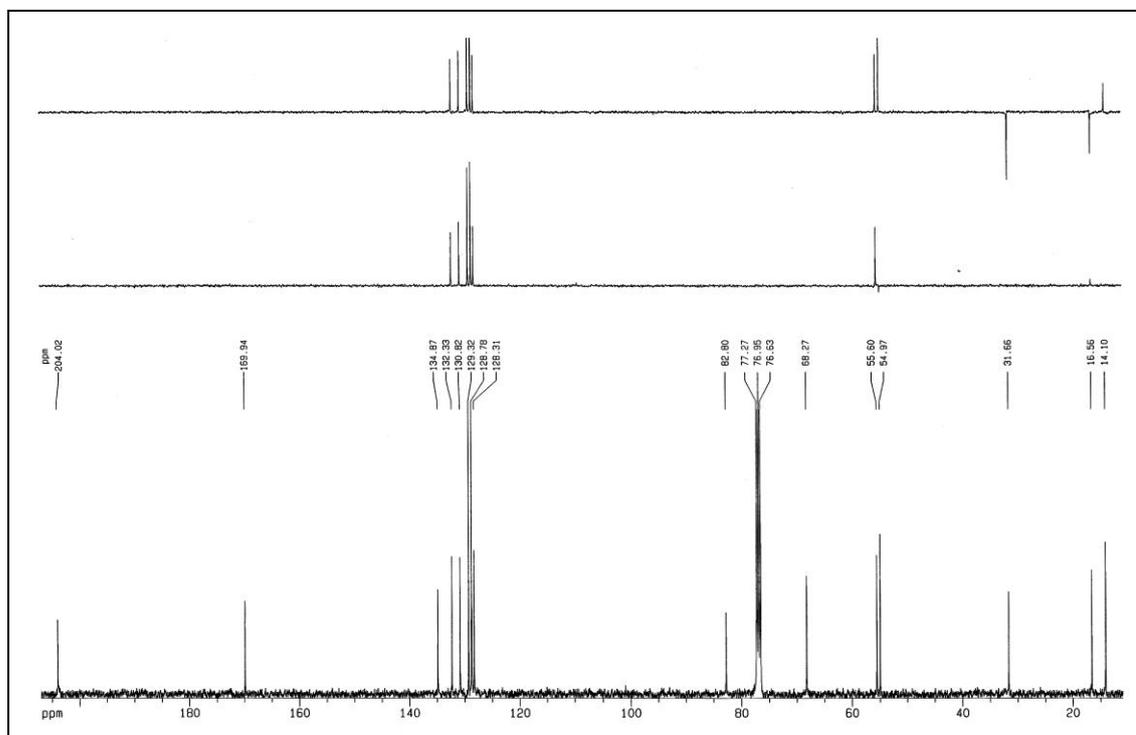
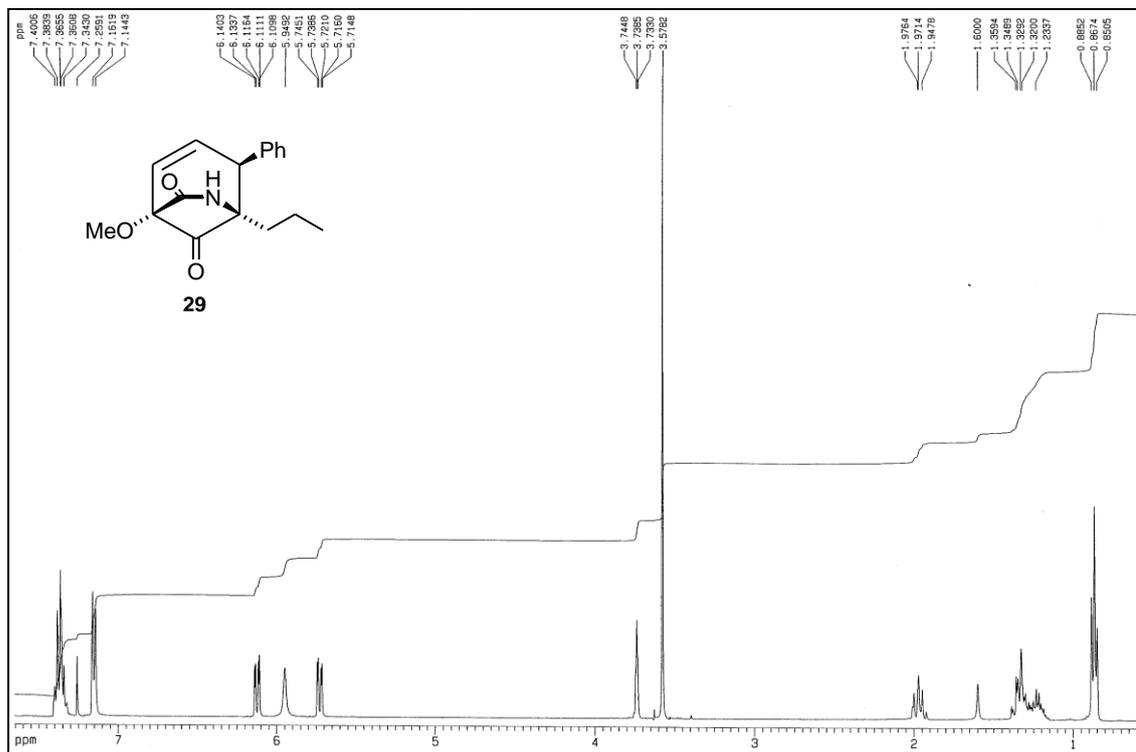
Espectros



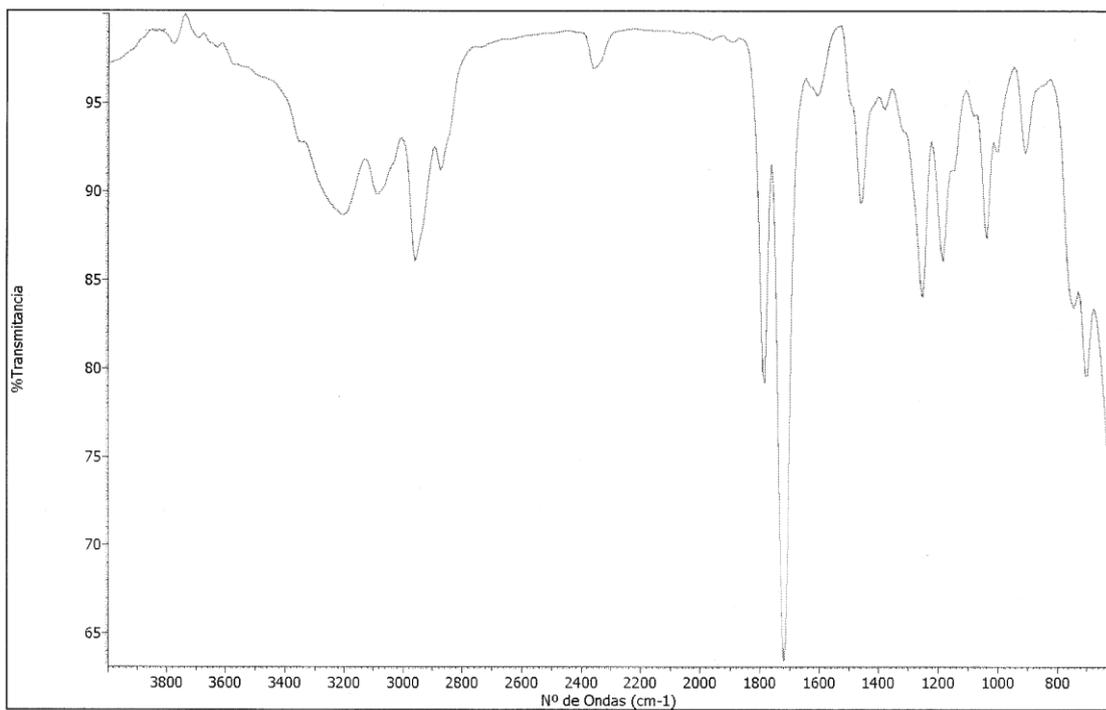
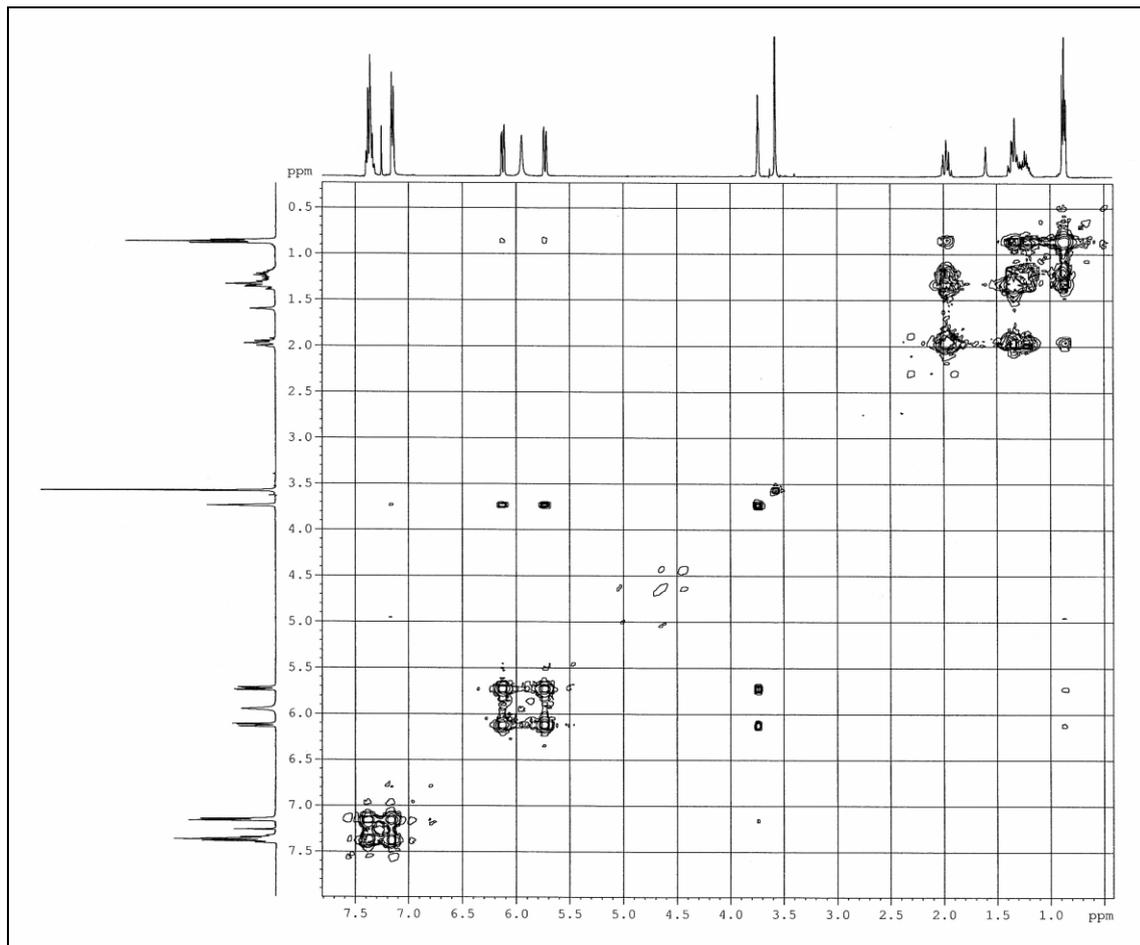


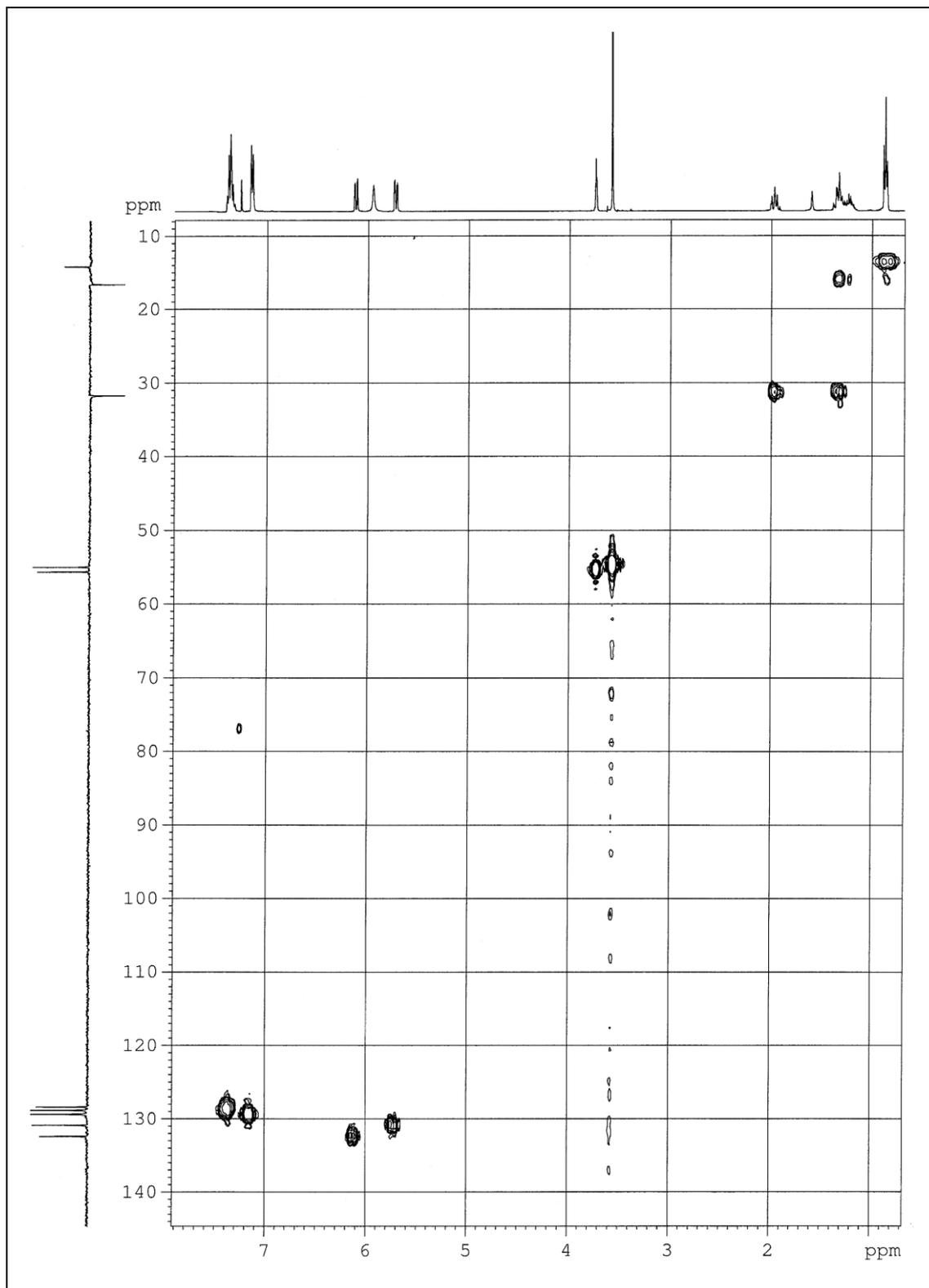


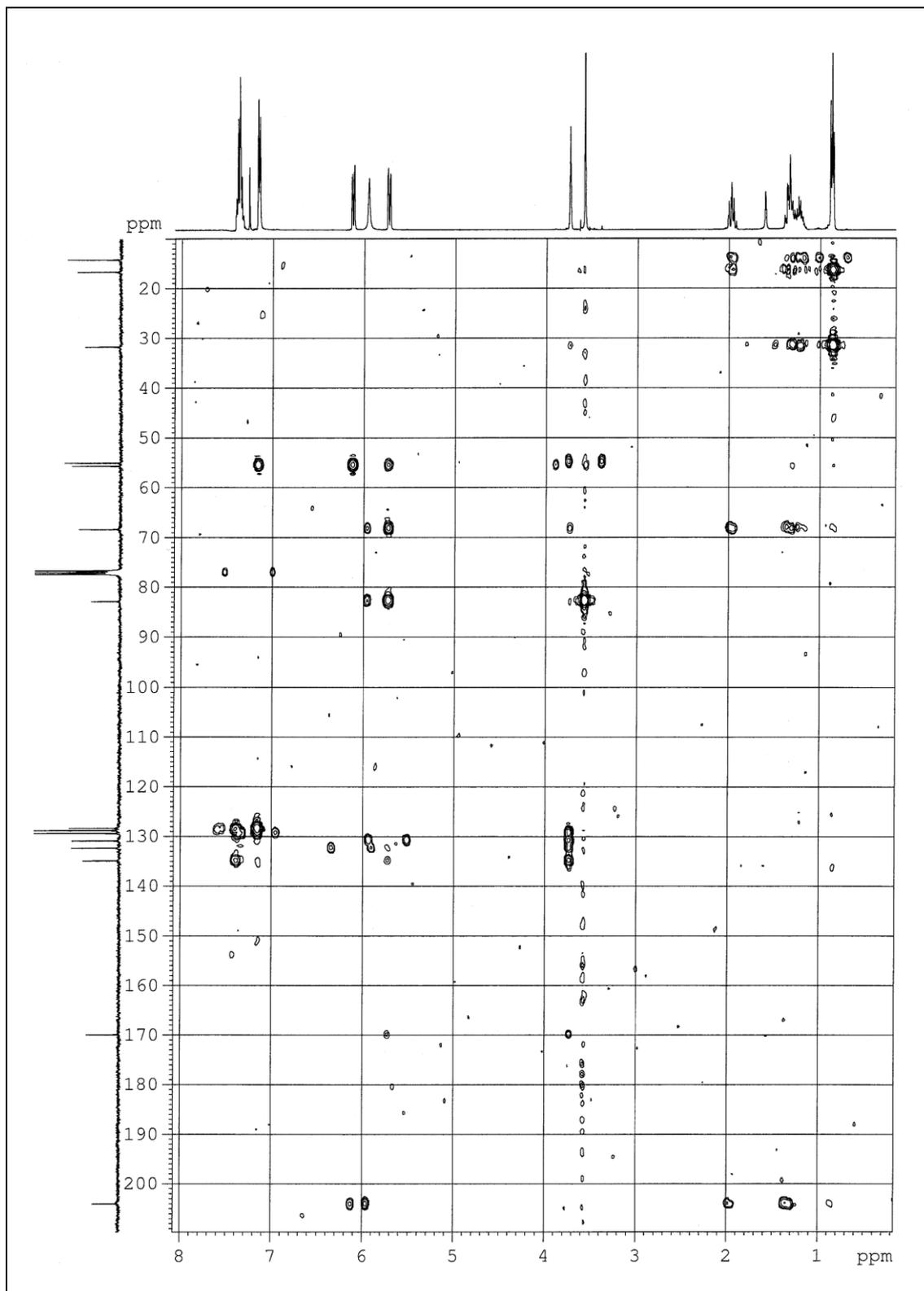
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 29



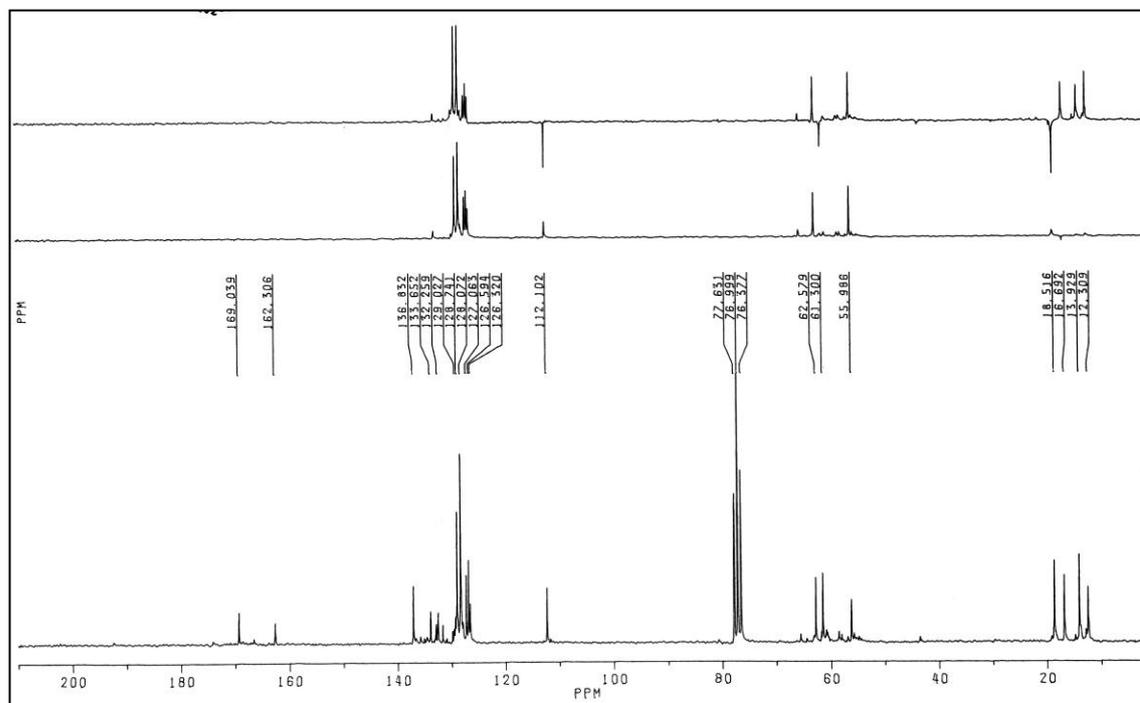
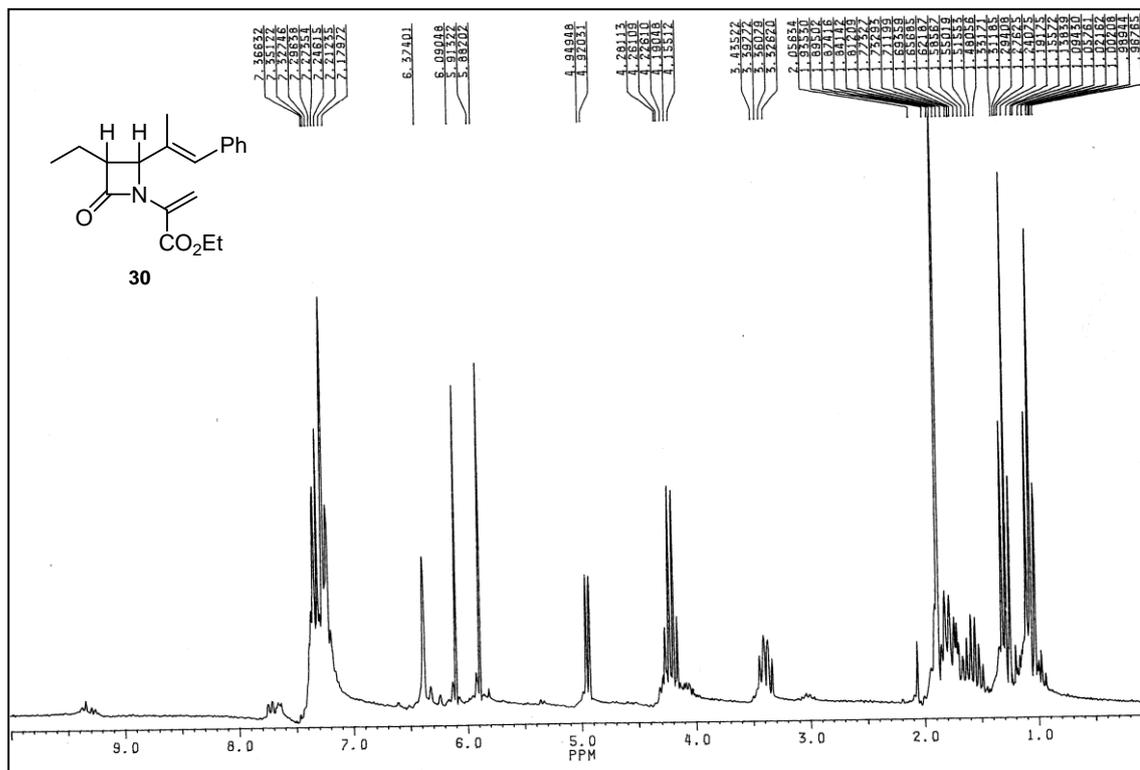
Espectros

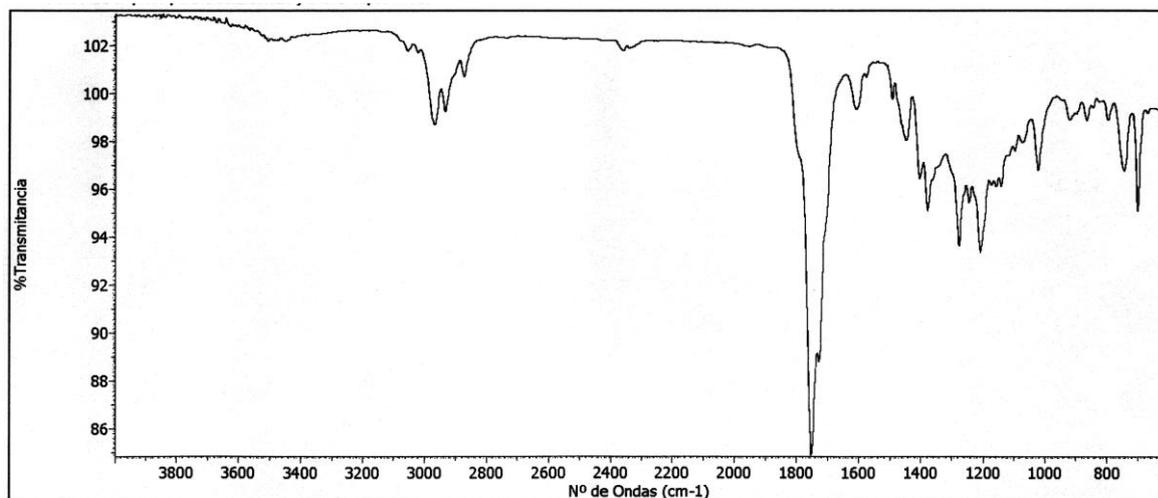




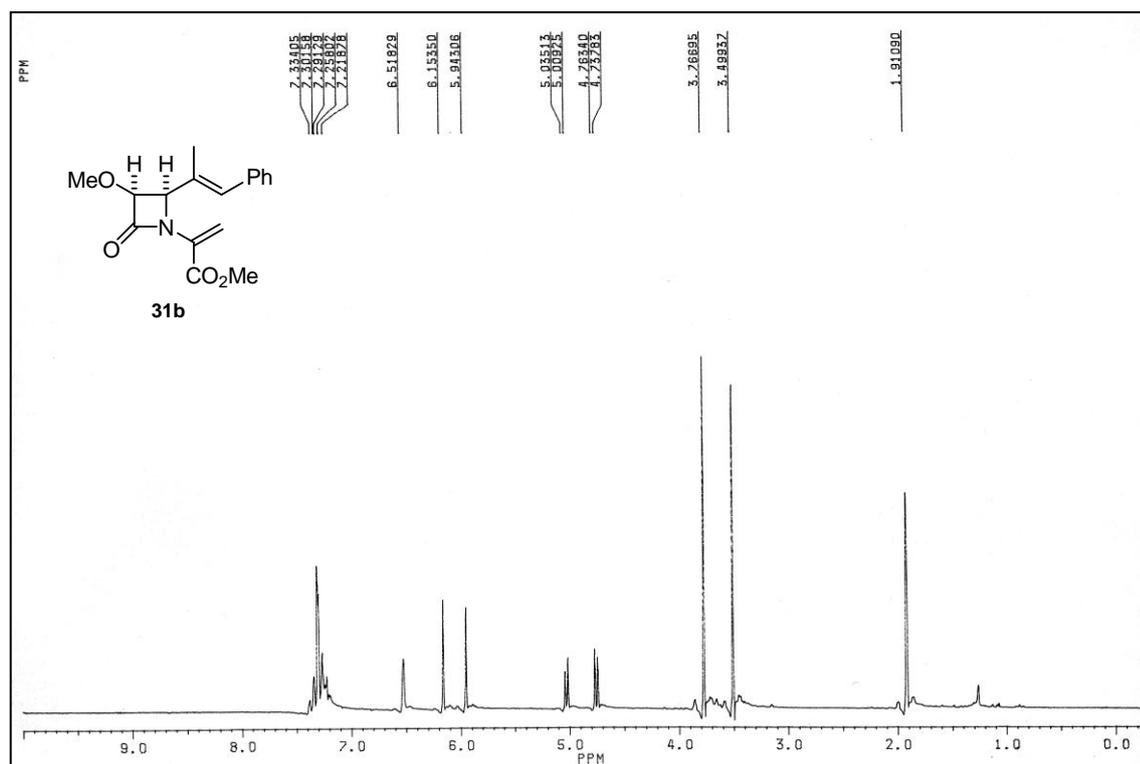


Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C e IR del compuesto 30

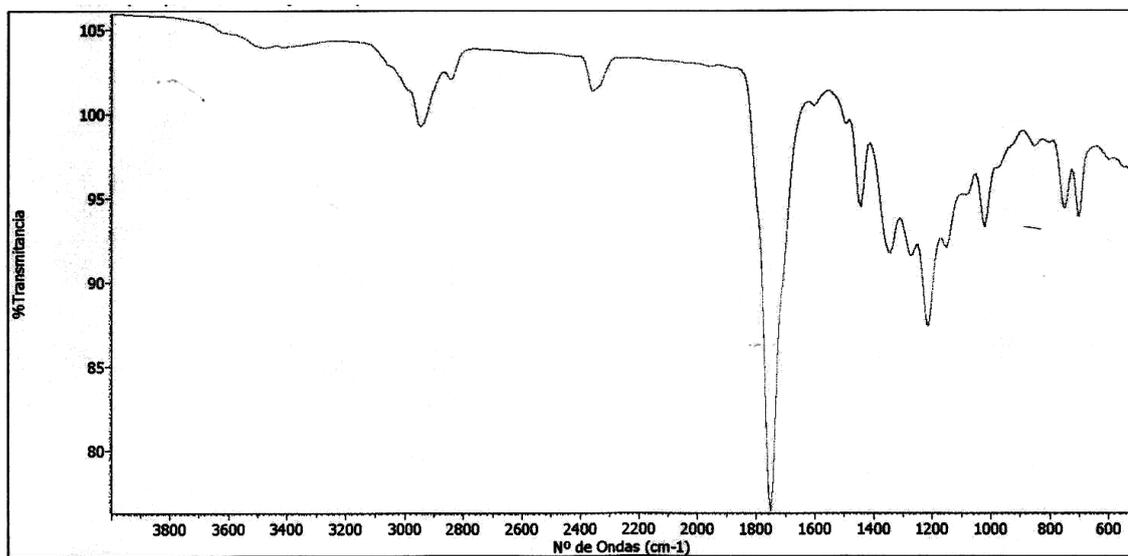
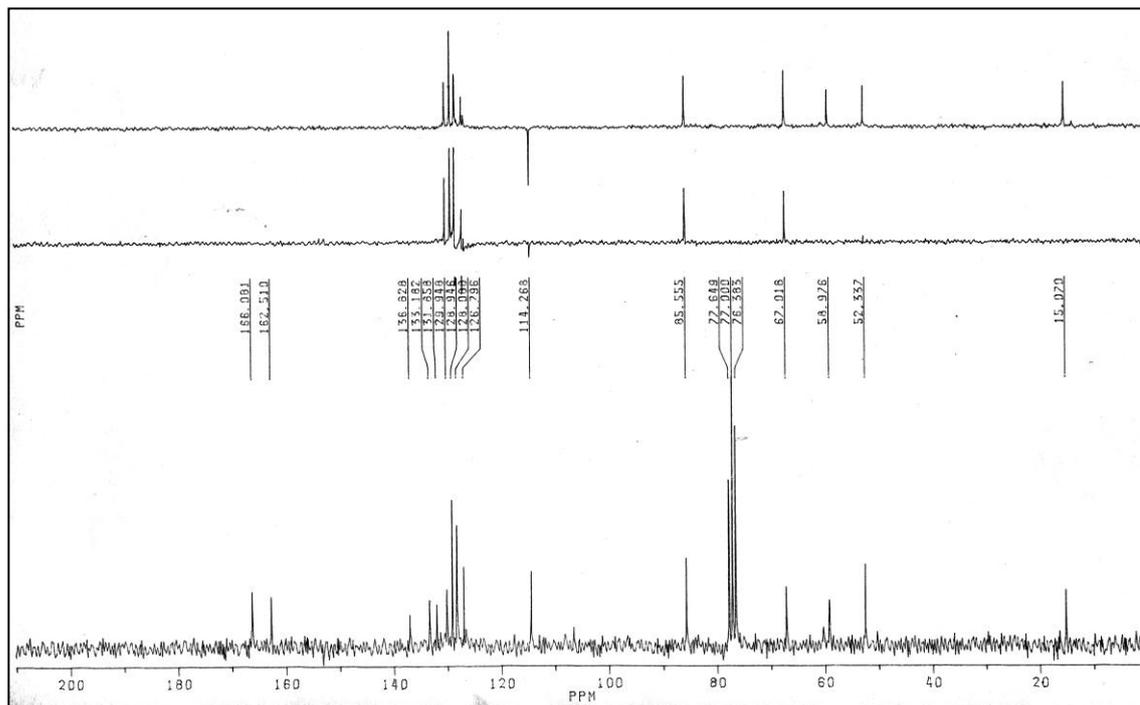




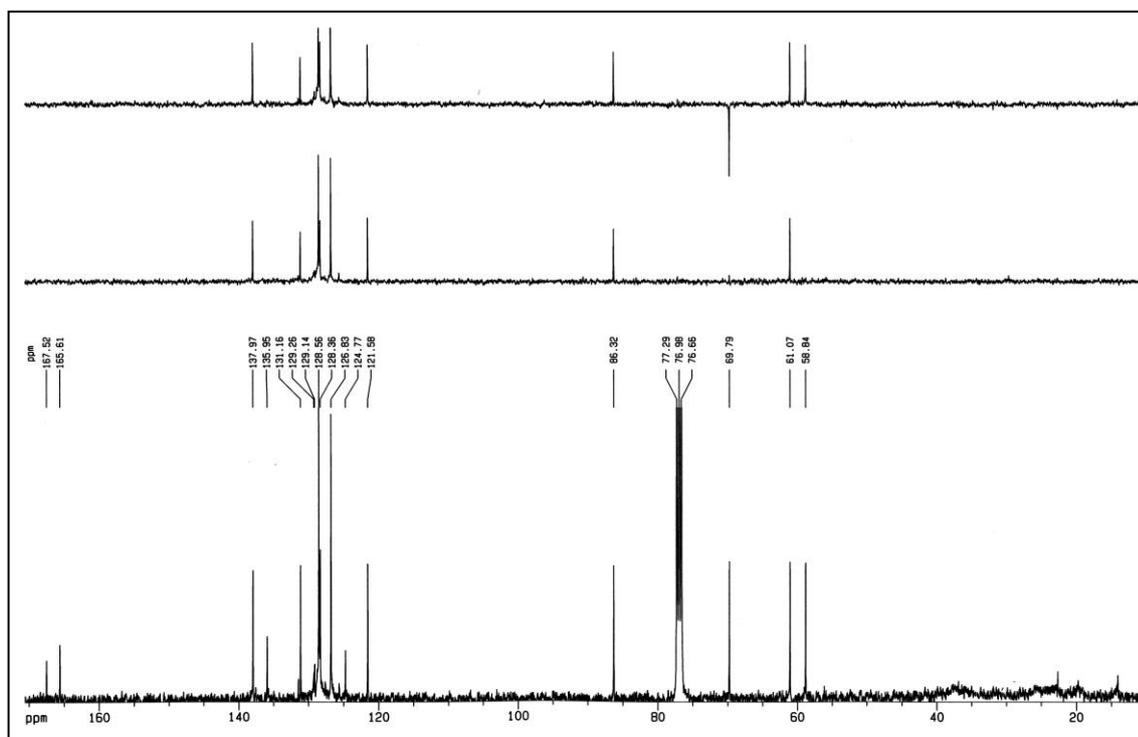
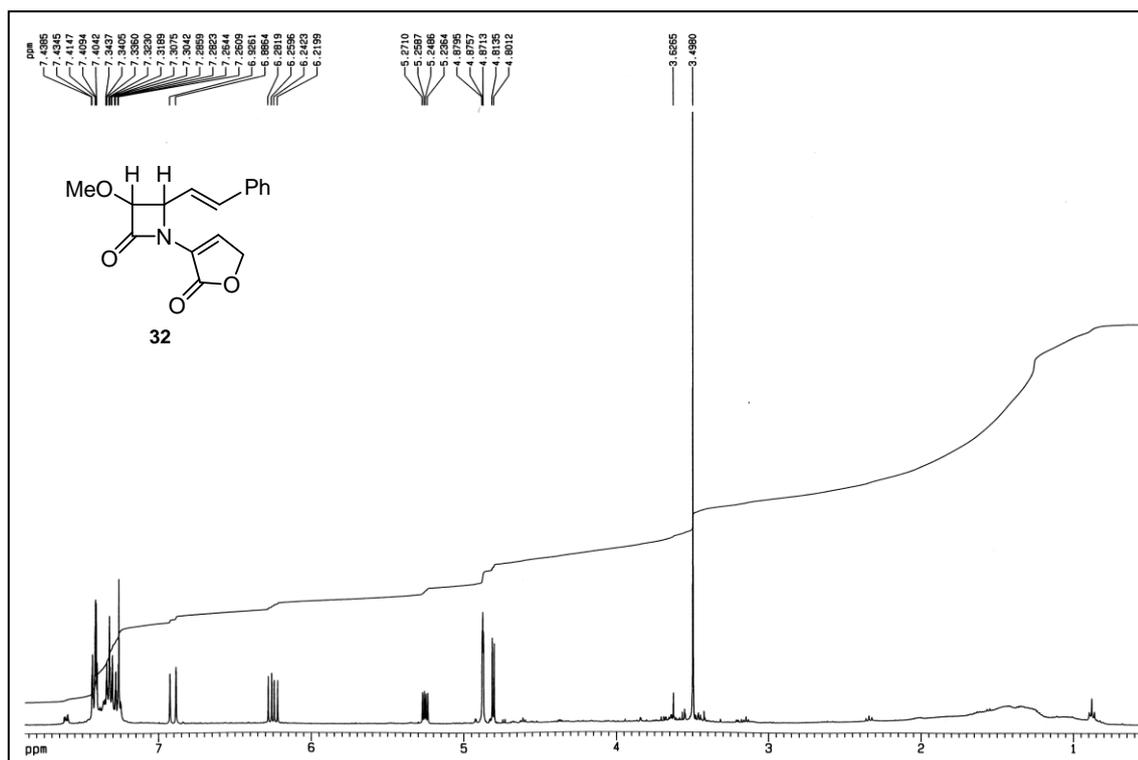
Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C e IR del compuesto 31b



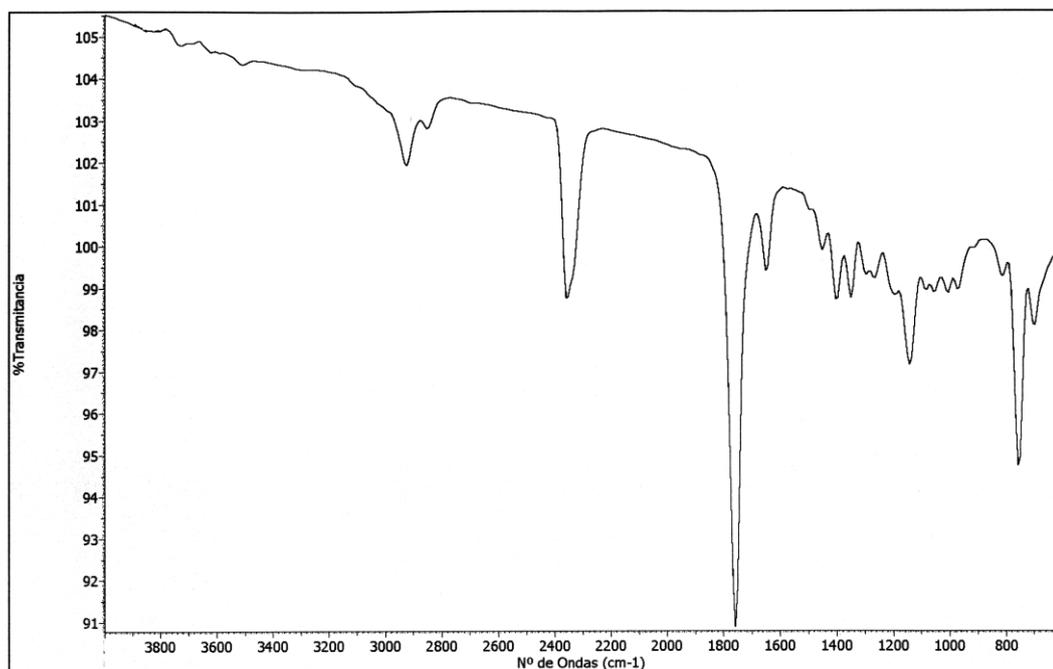
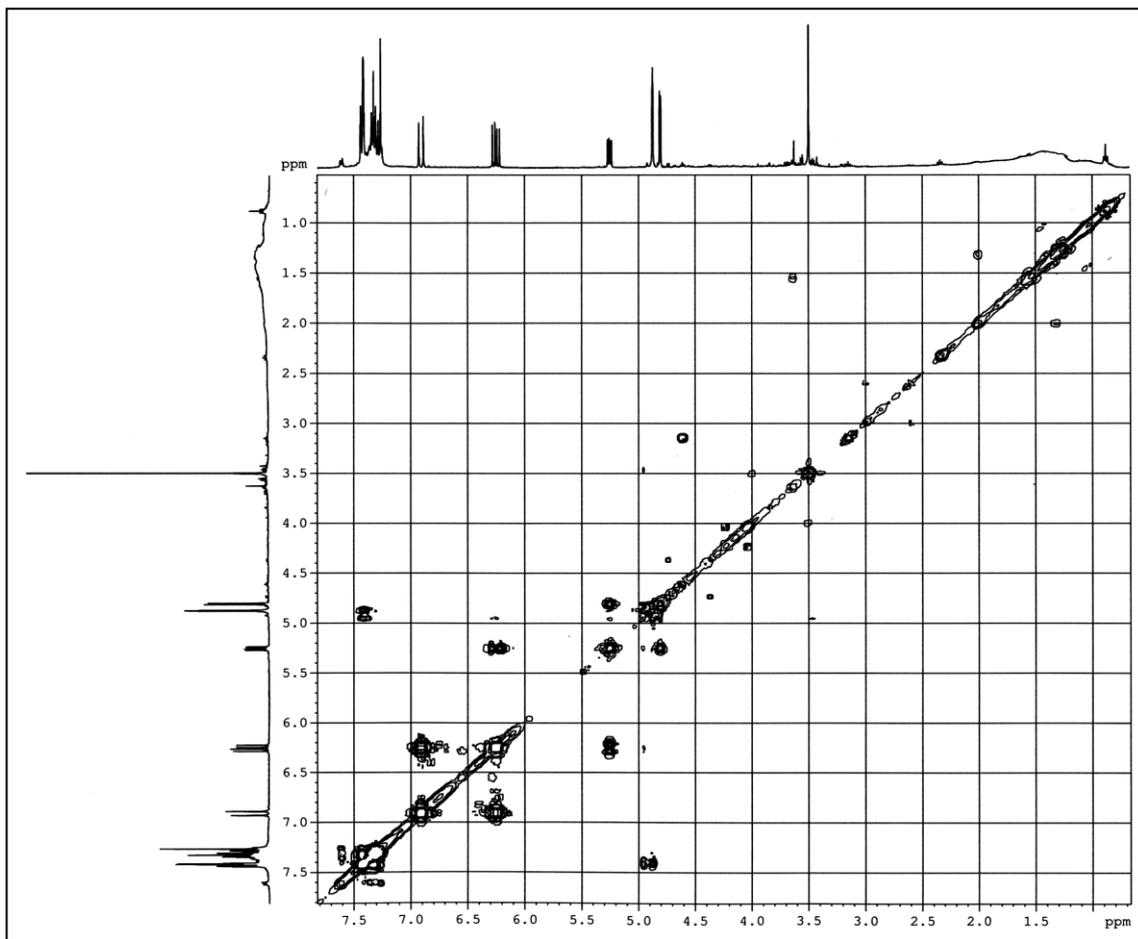
Espectros

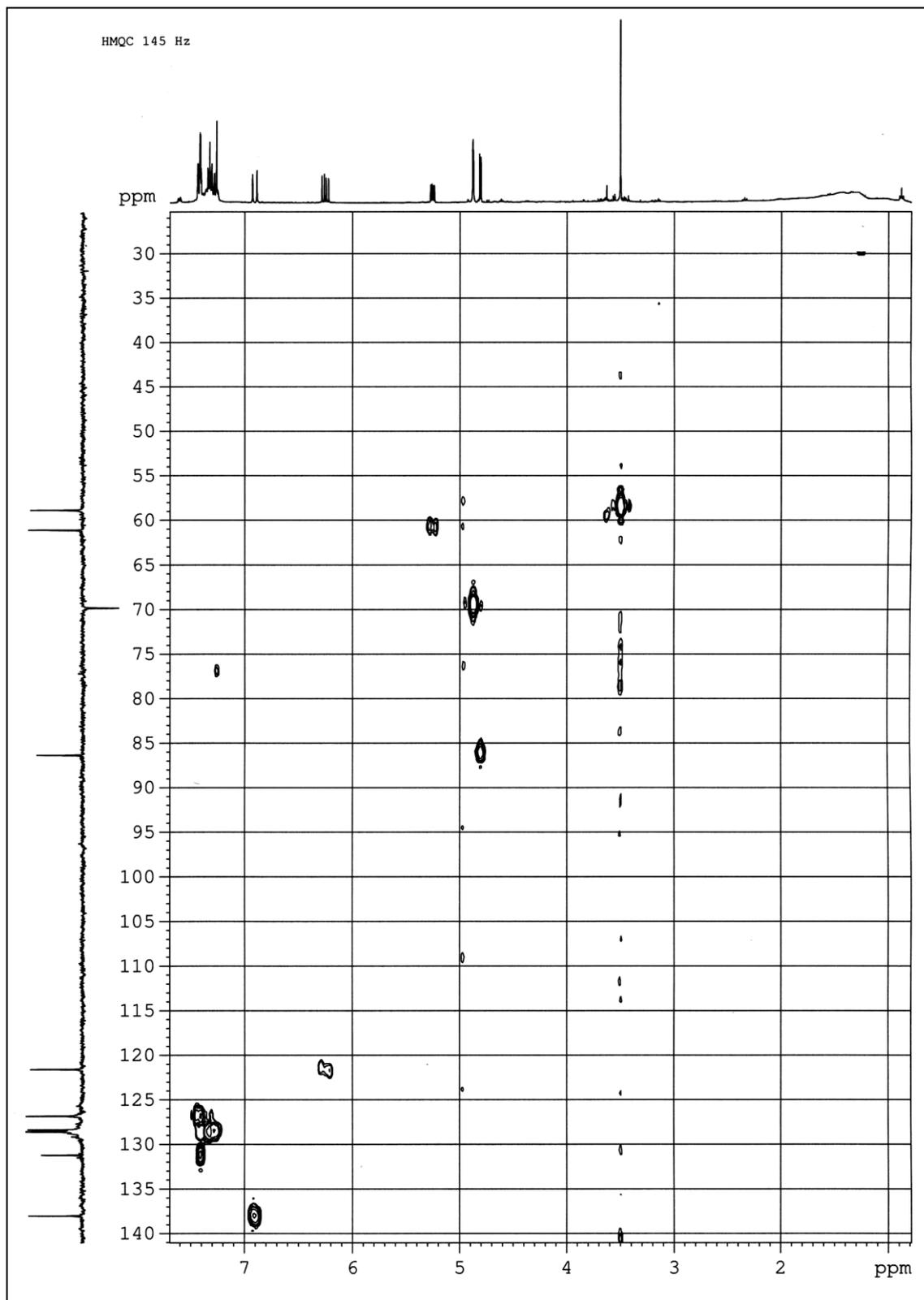


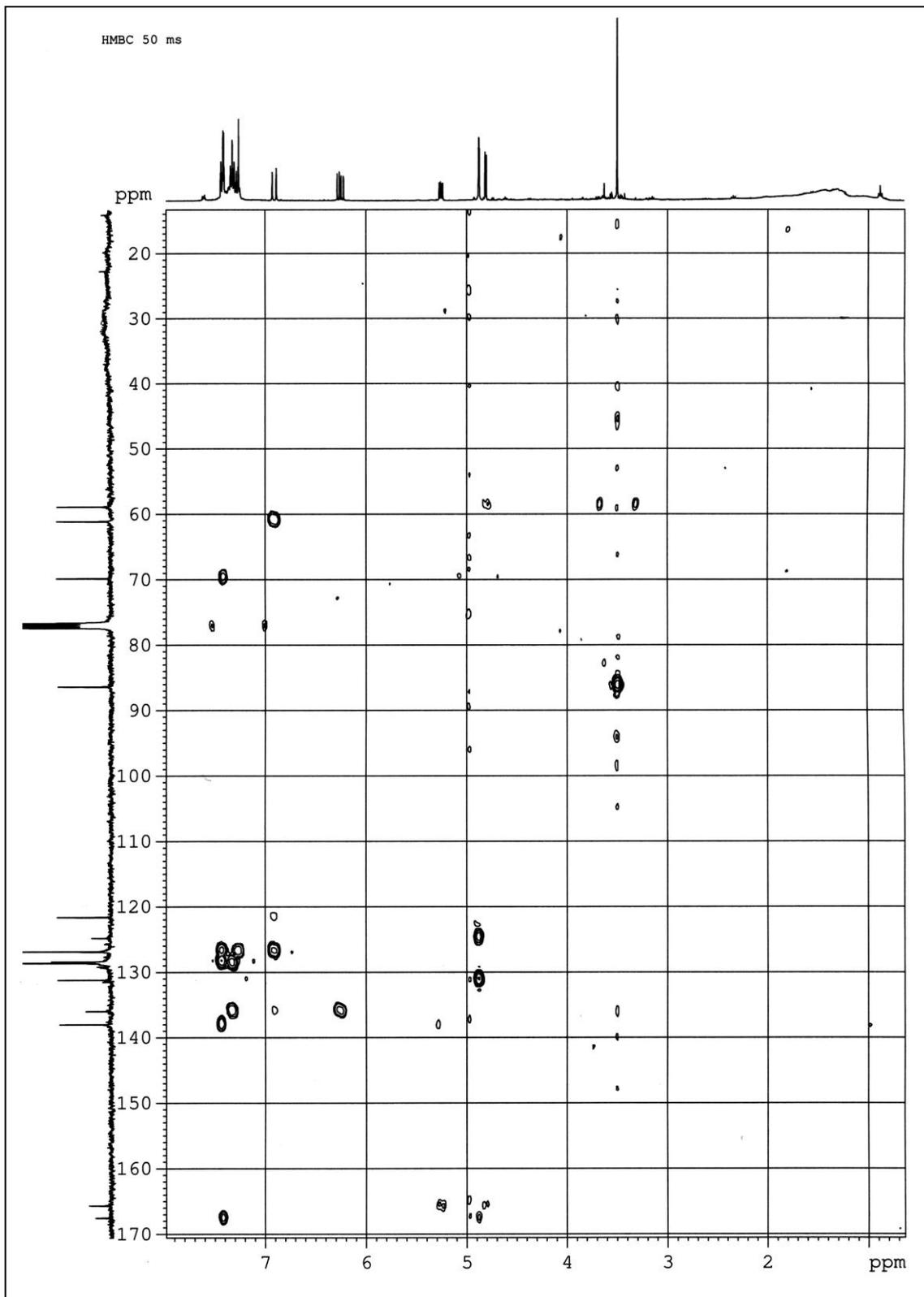
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 32



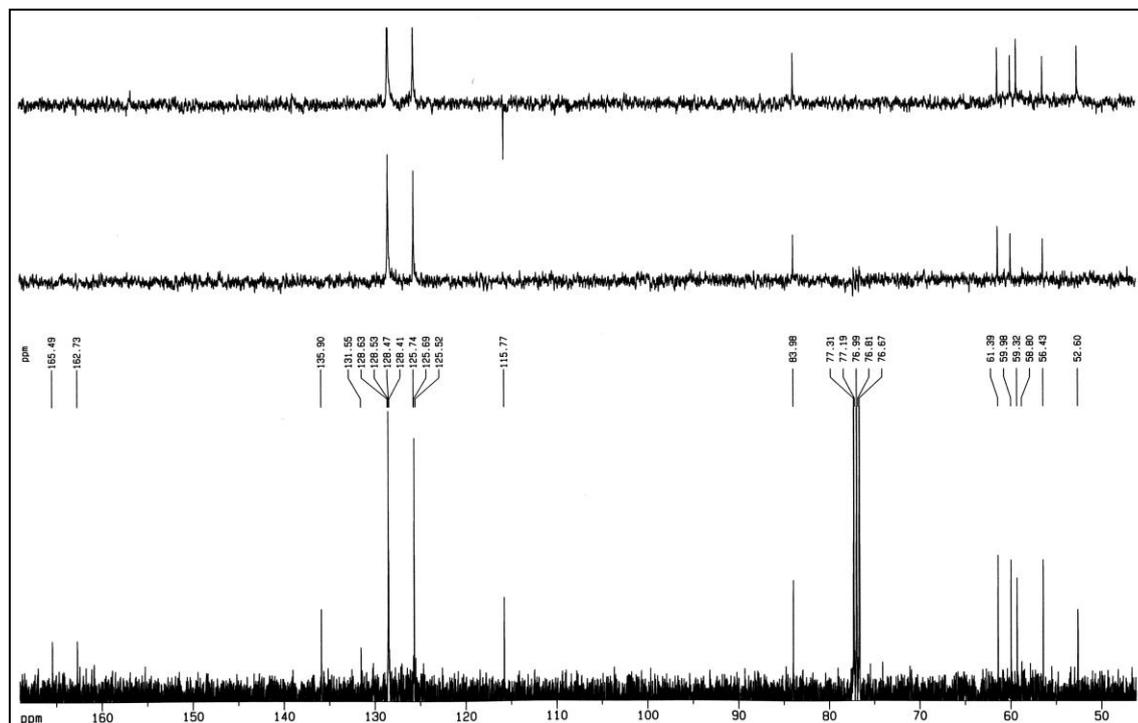
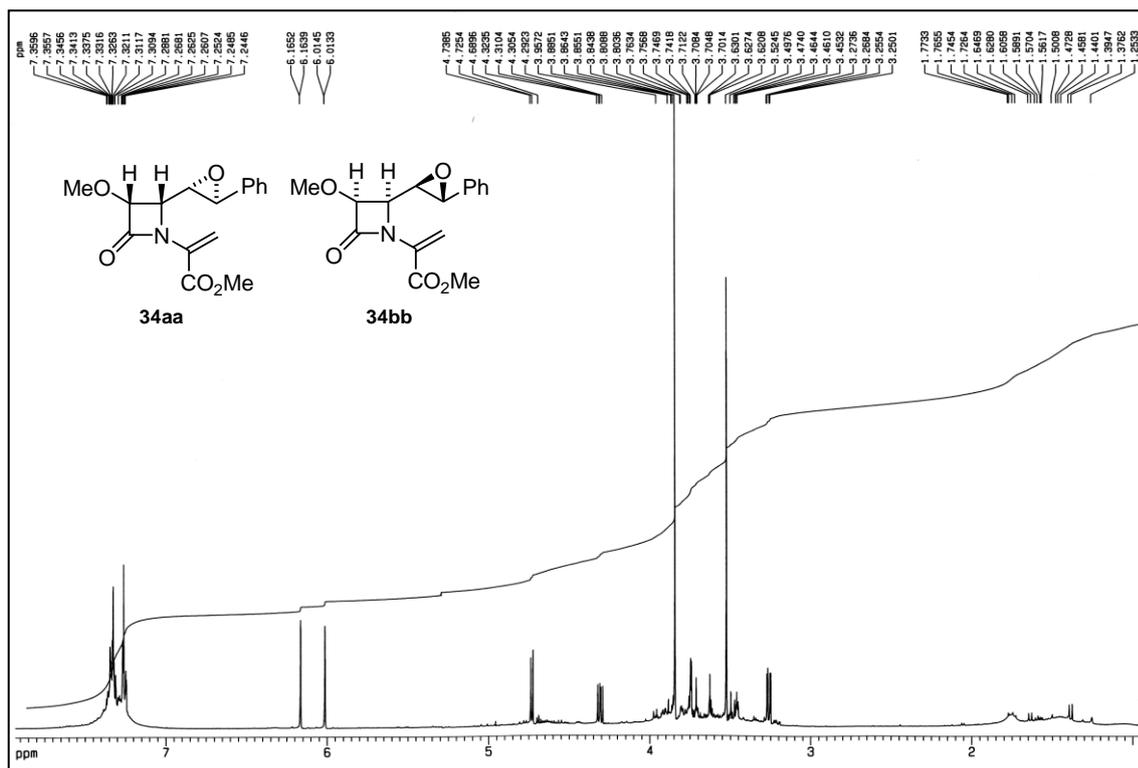
Espectros



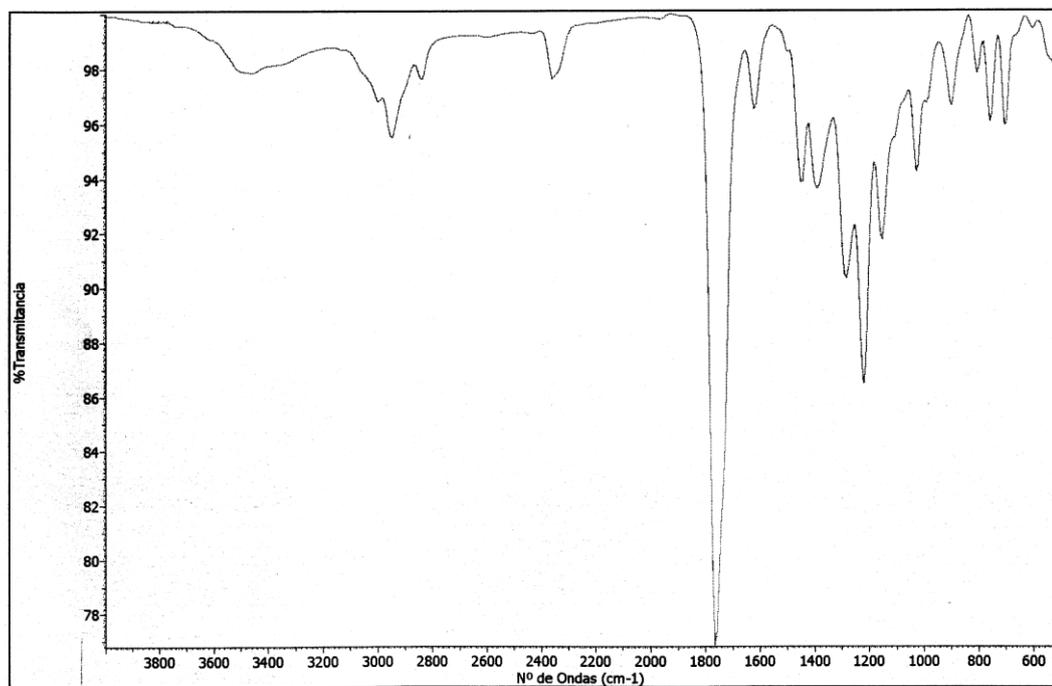
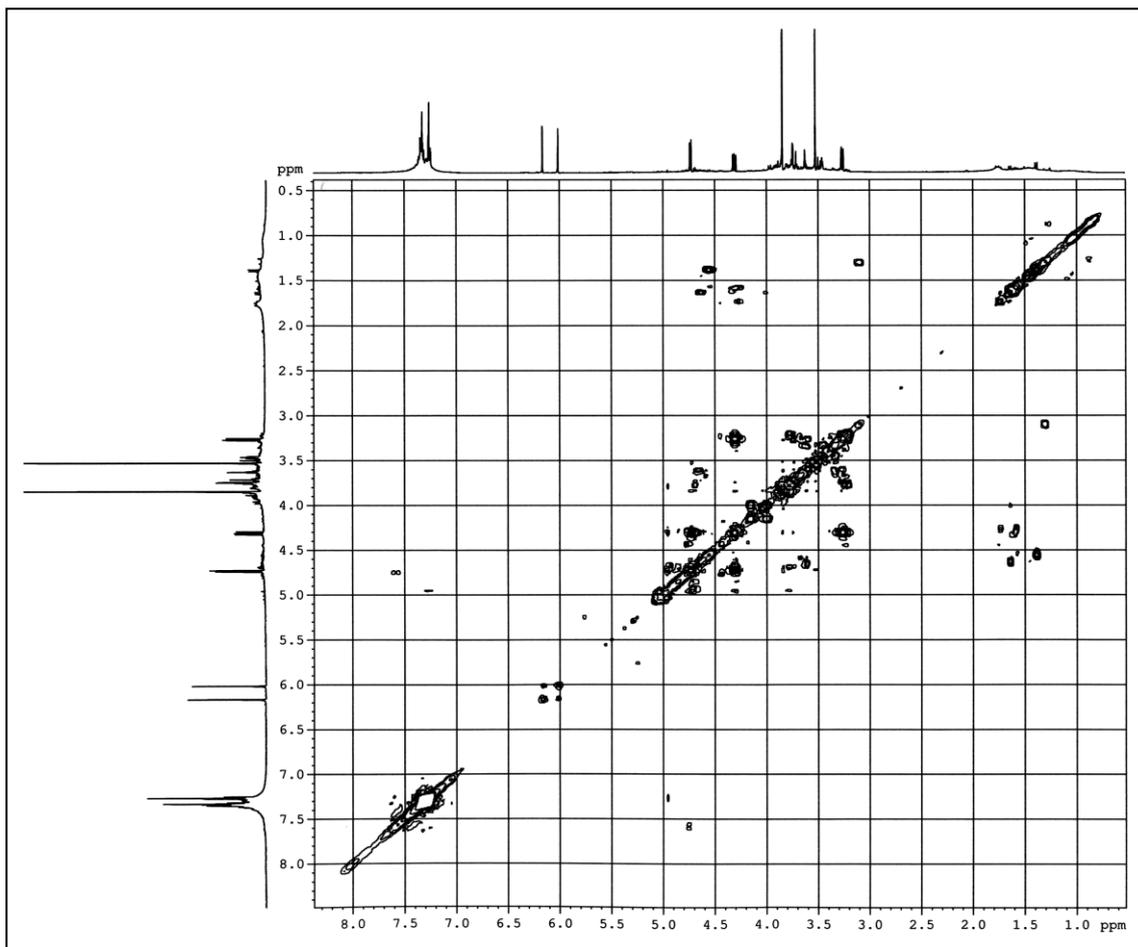


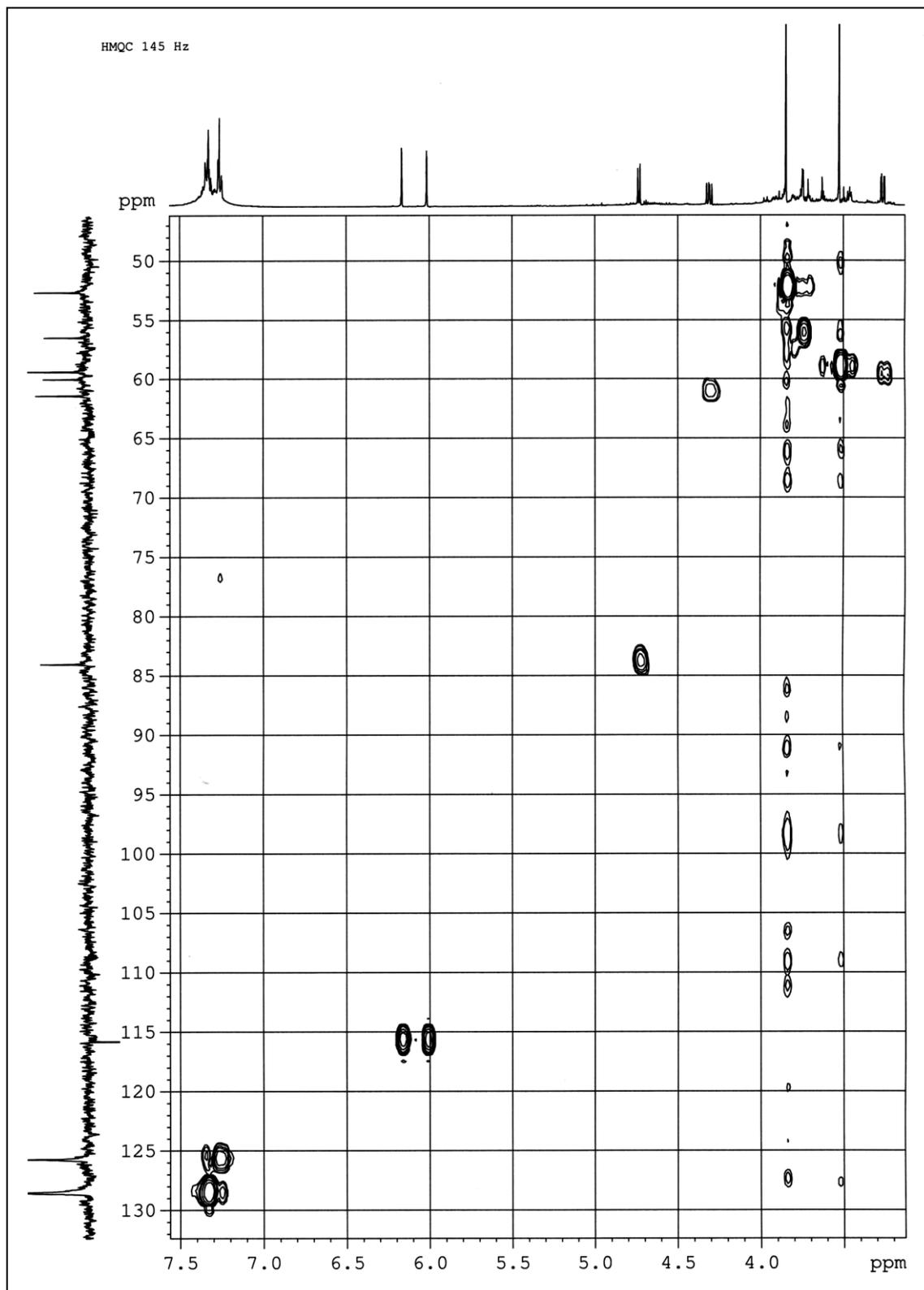


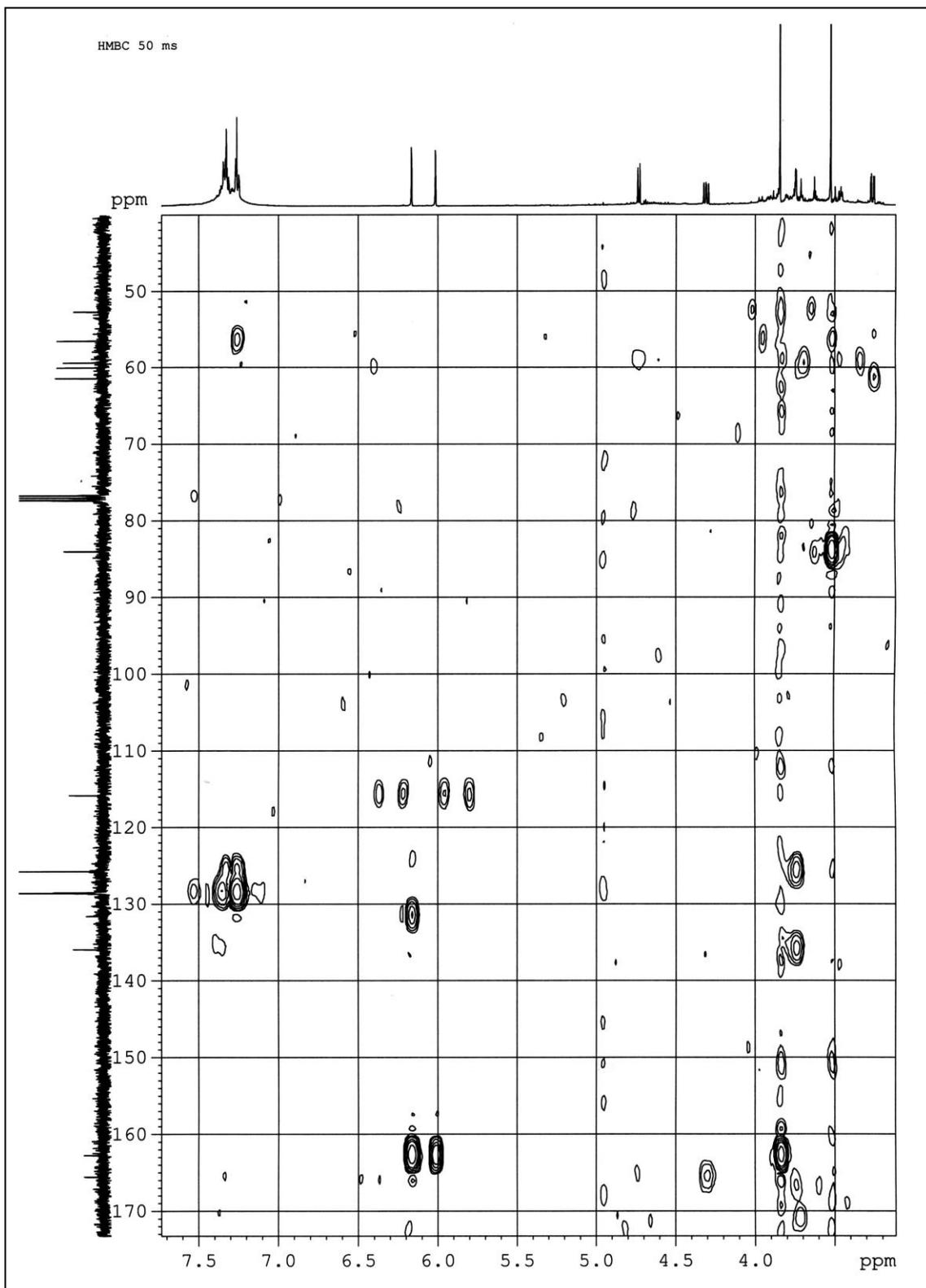
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC y HMBC de los enantiómeros 34aa y 34bb



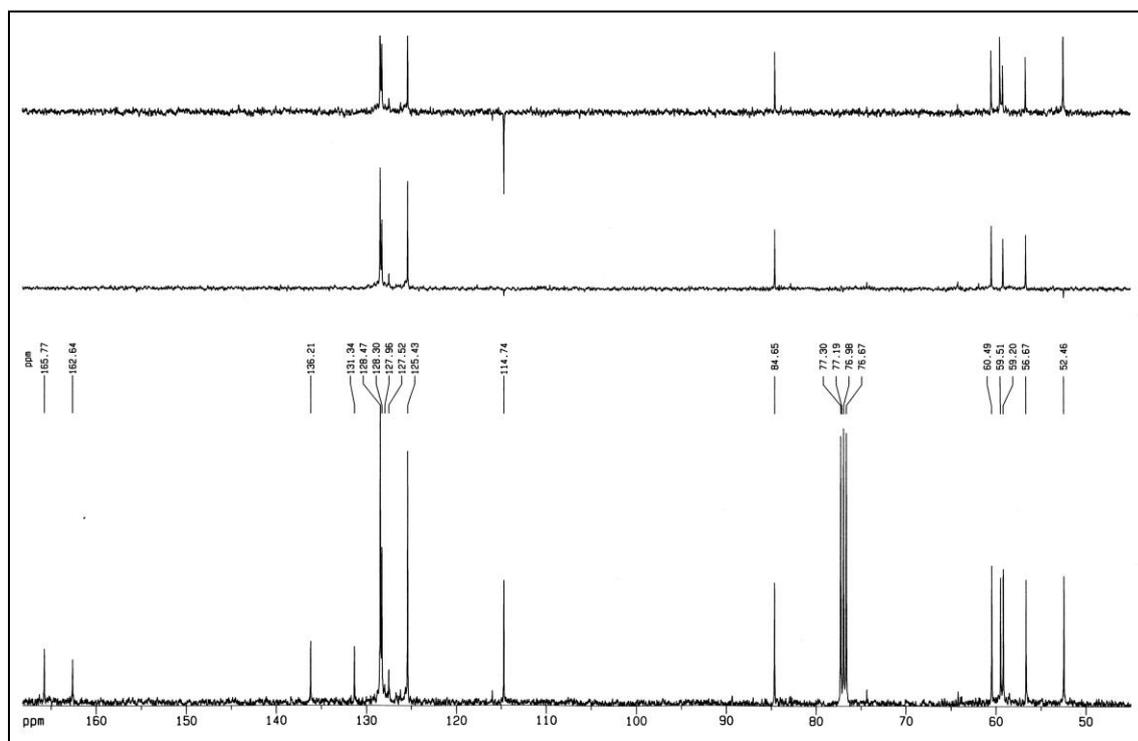
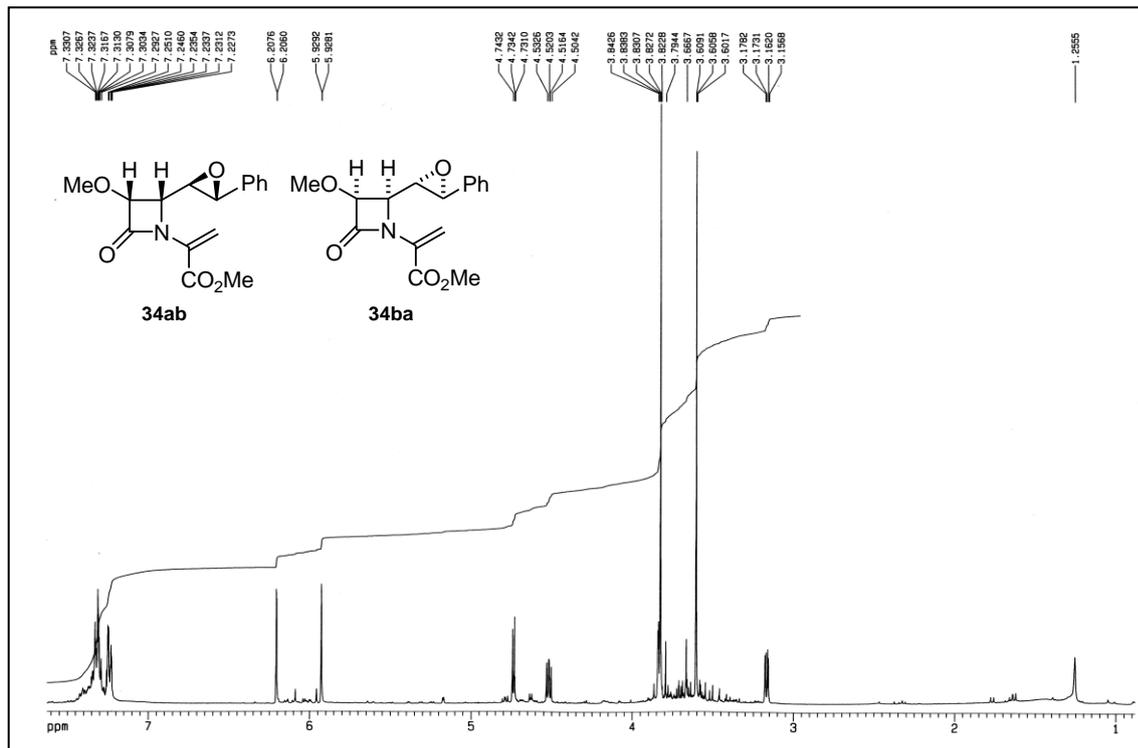
Espectros

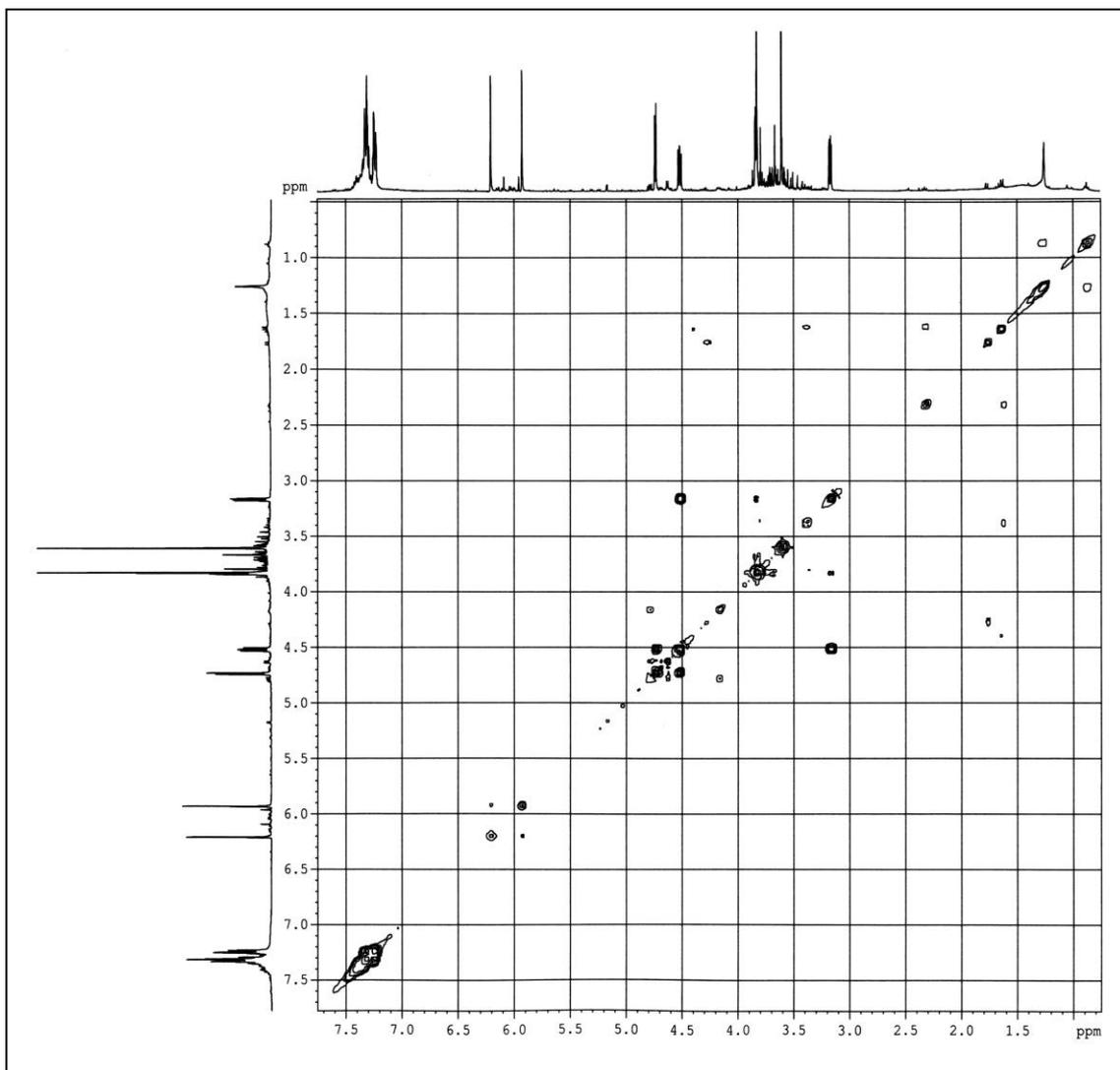


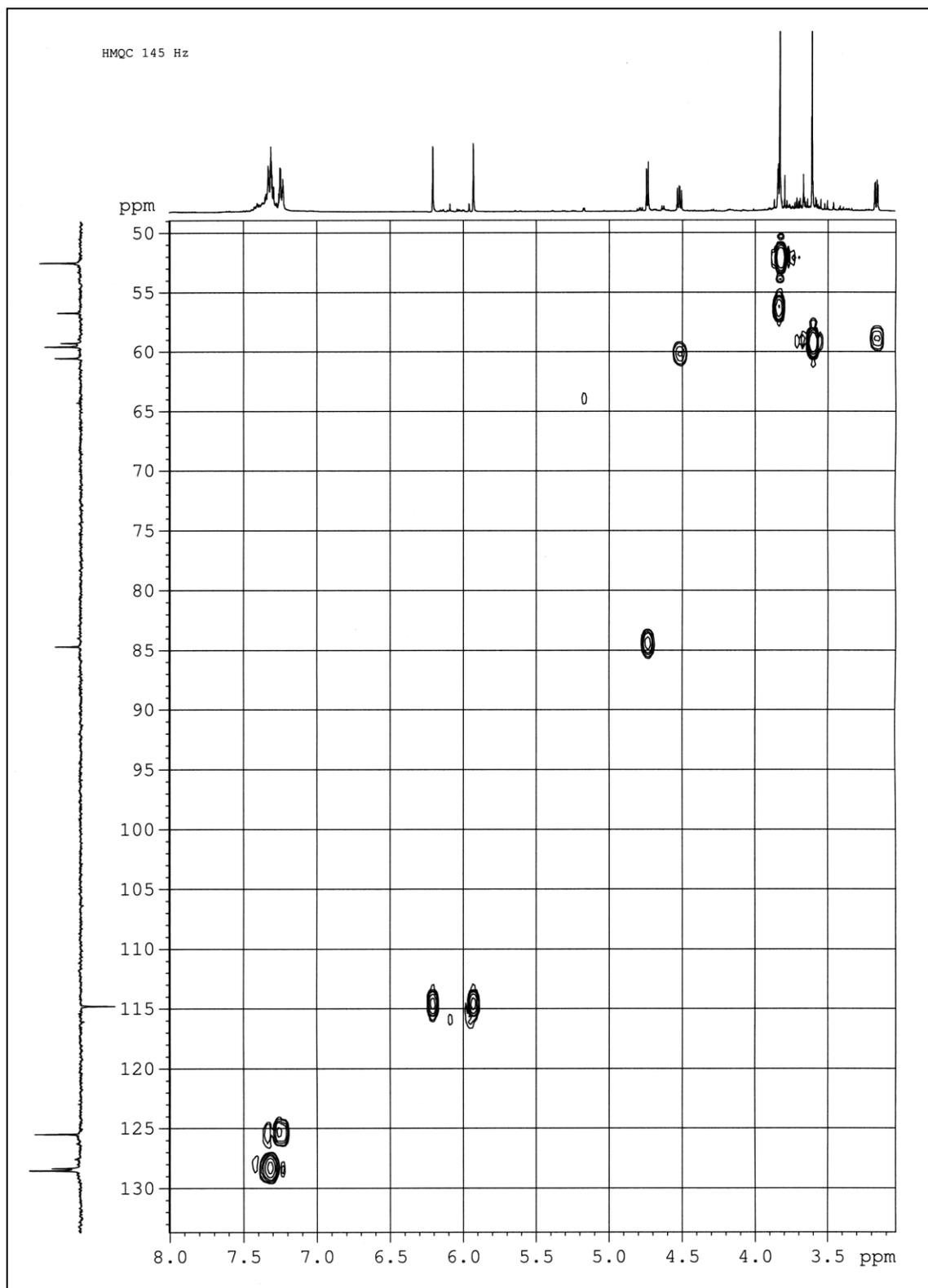


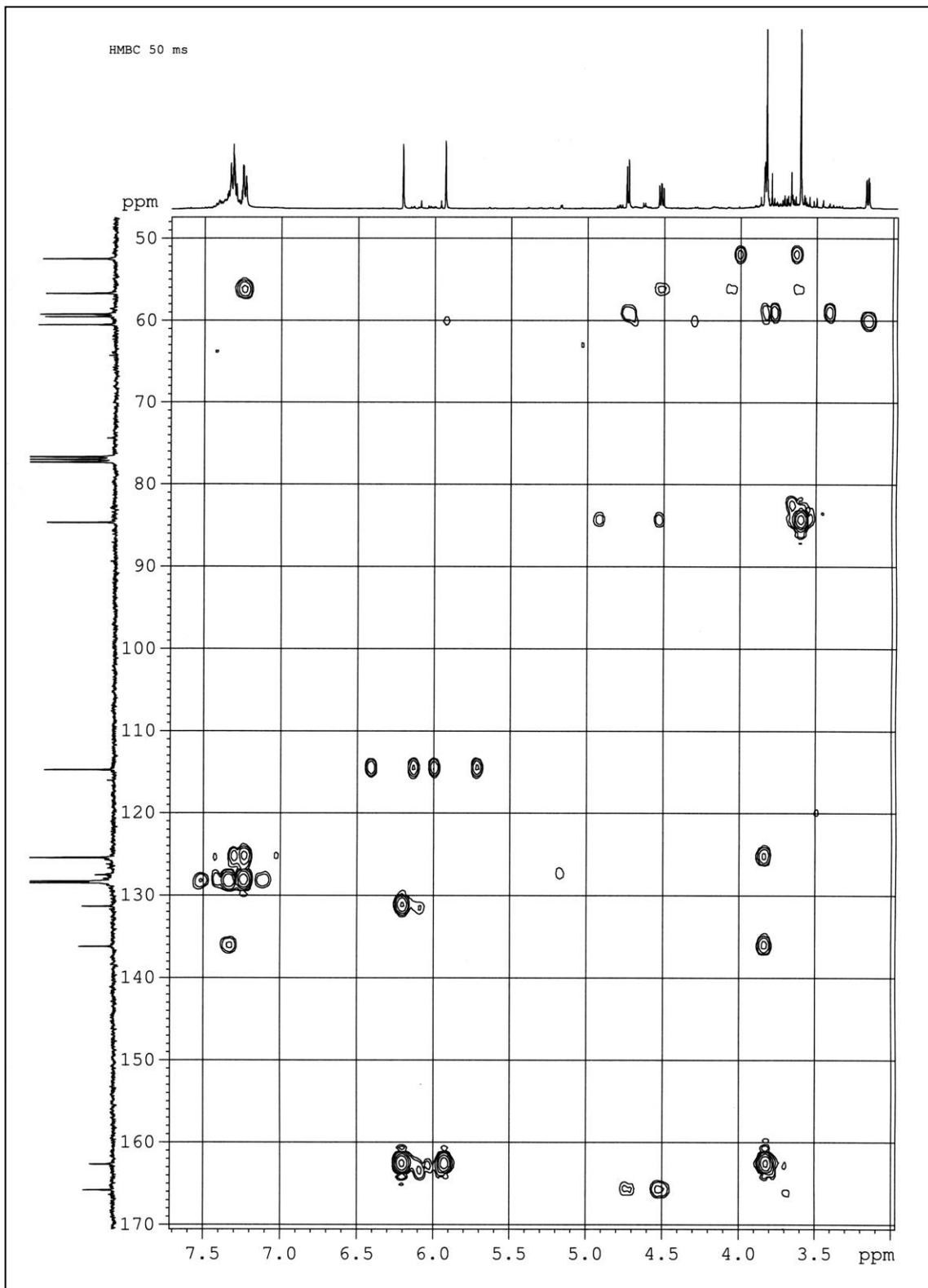


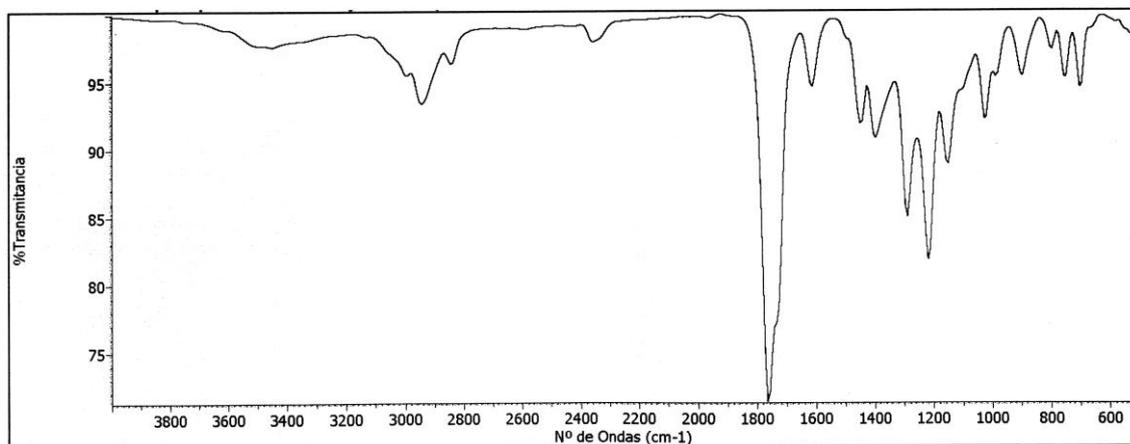
Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, HMQC, HMBC e IR de los enantiómeros 34ab y 34ba



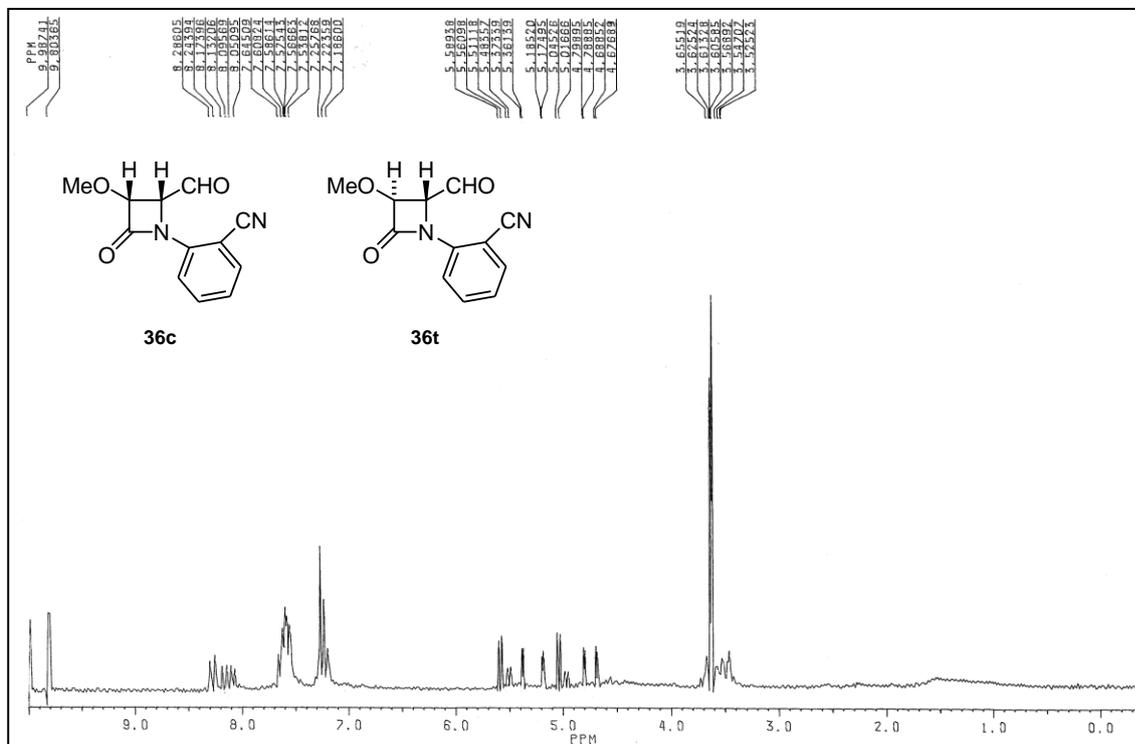




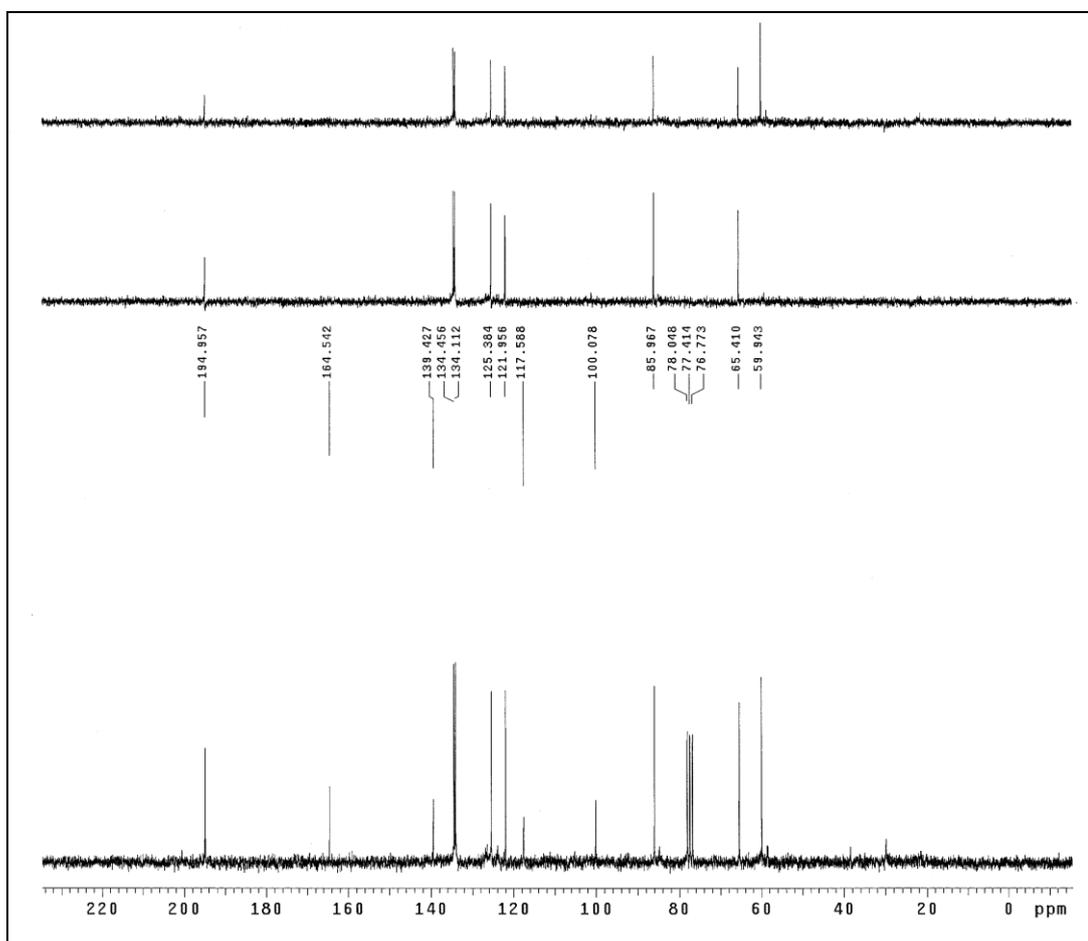
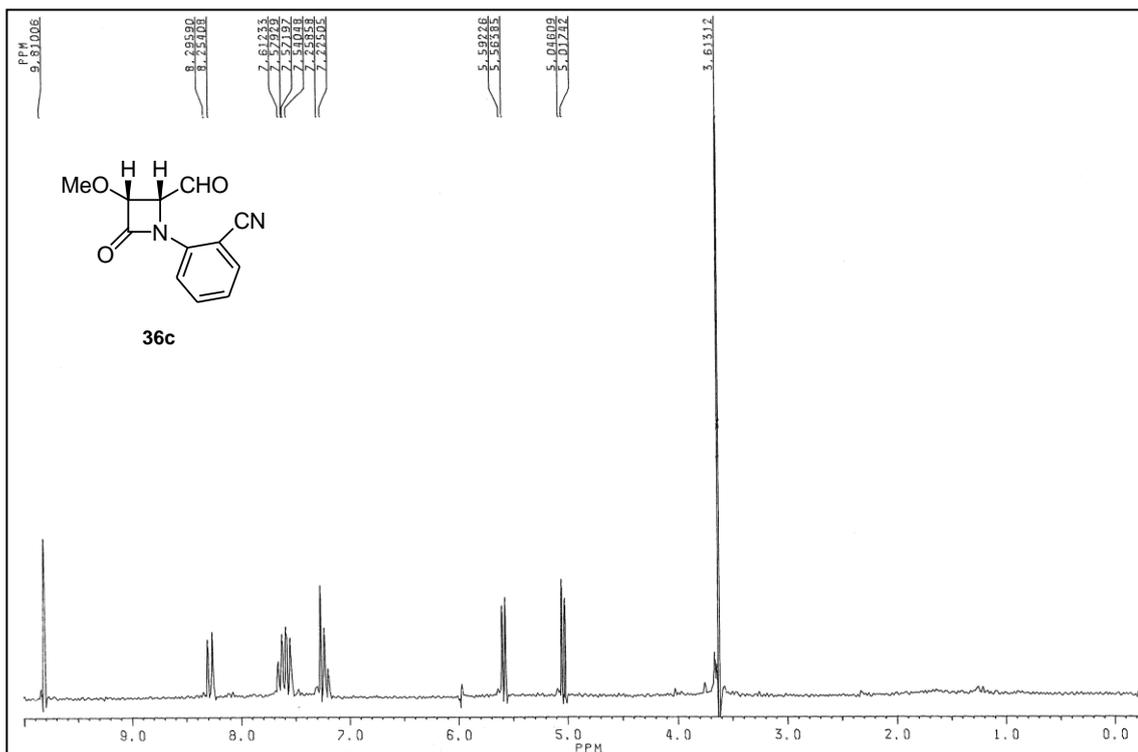


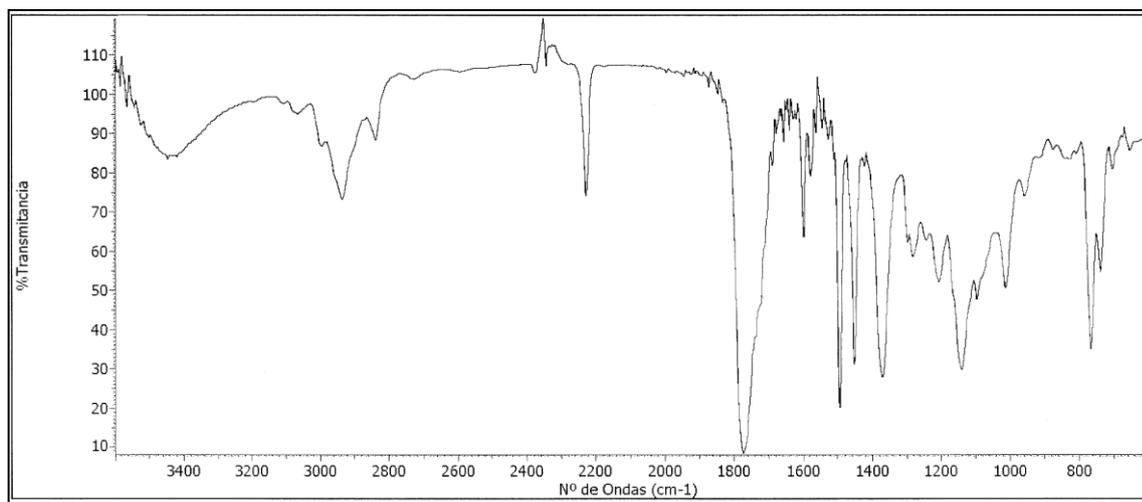


Espectro RMN ¹H de una mezcla de los diastereoisómeros 36c y 36t

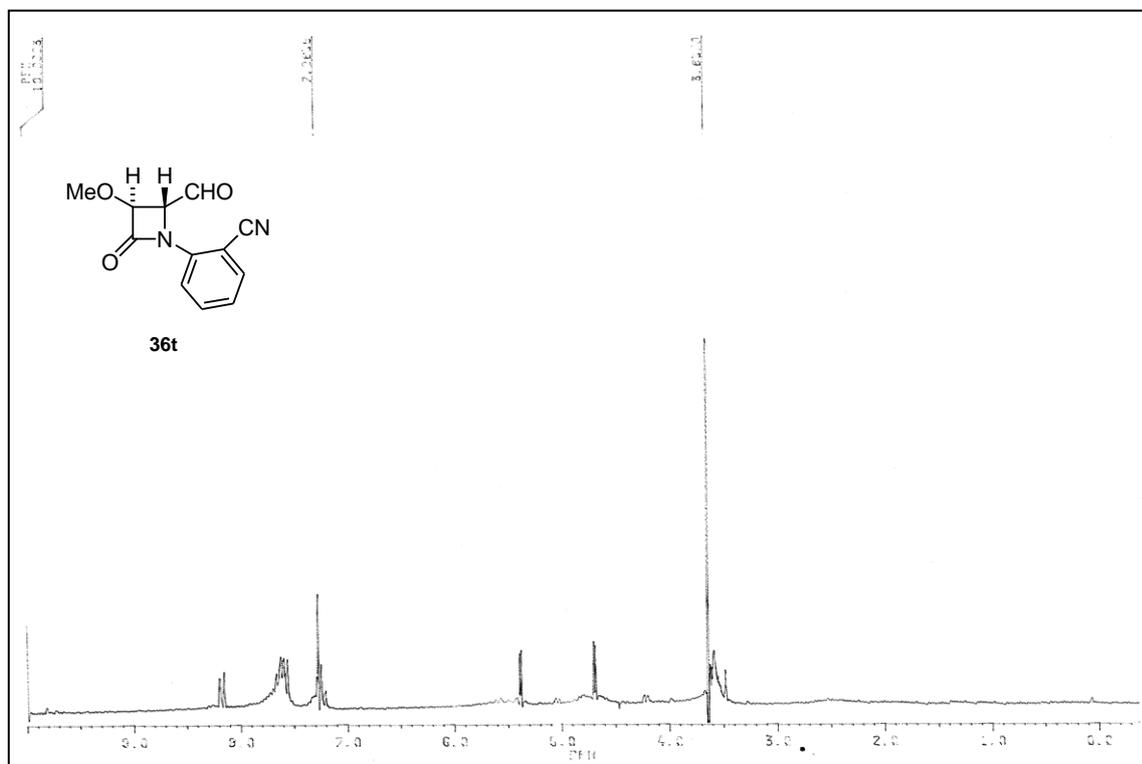


Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C e IR del compuesto 36c

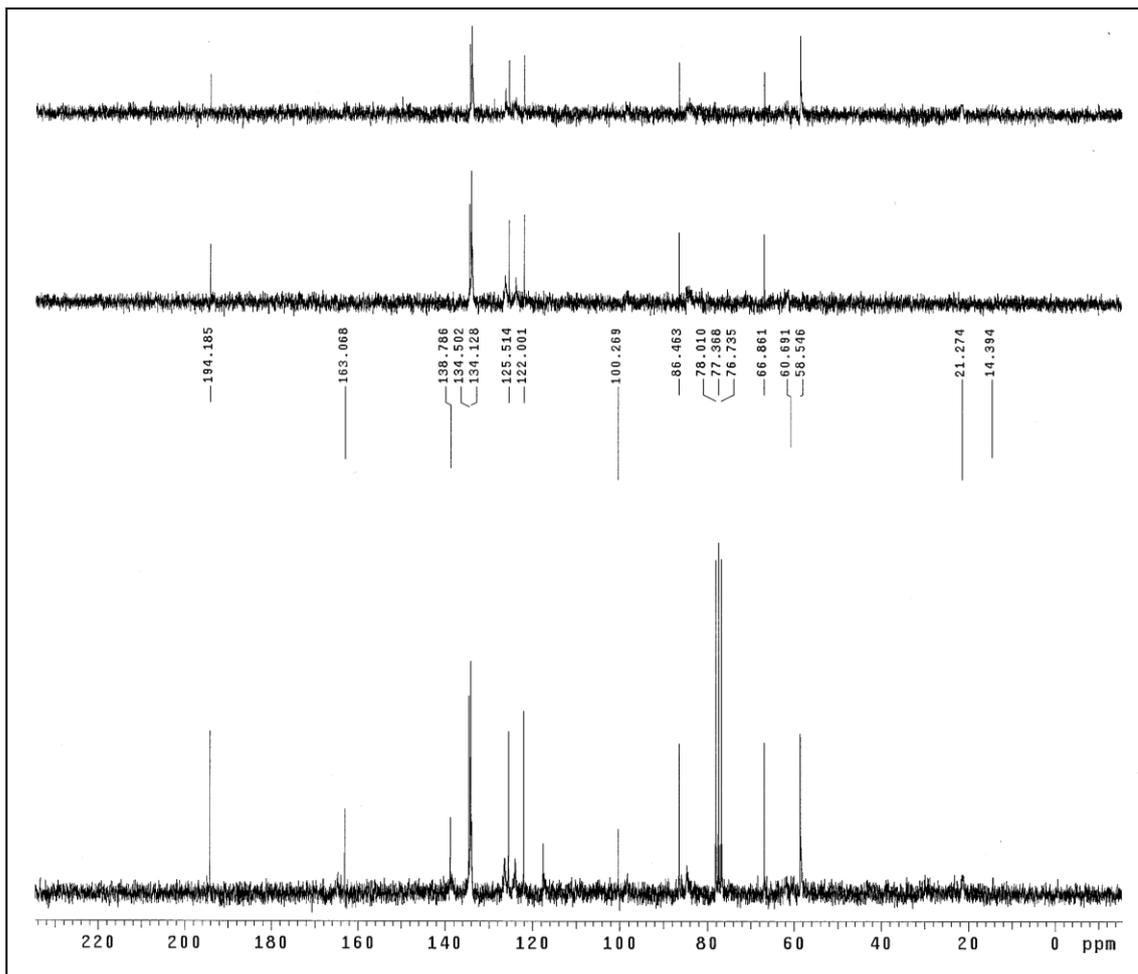




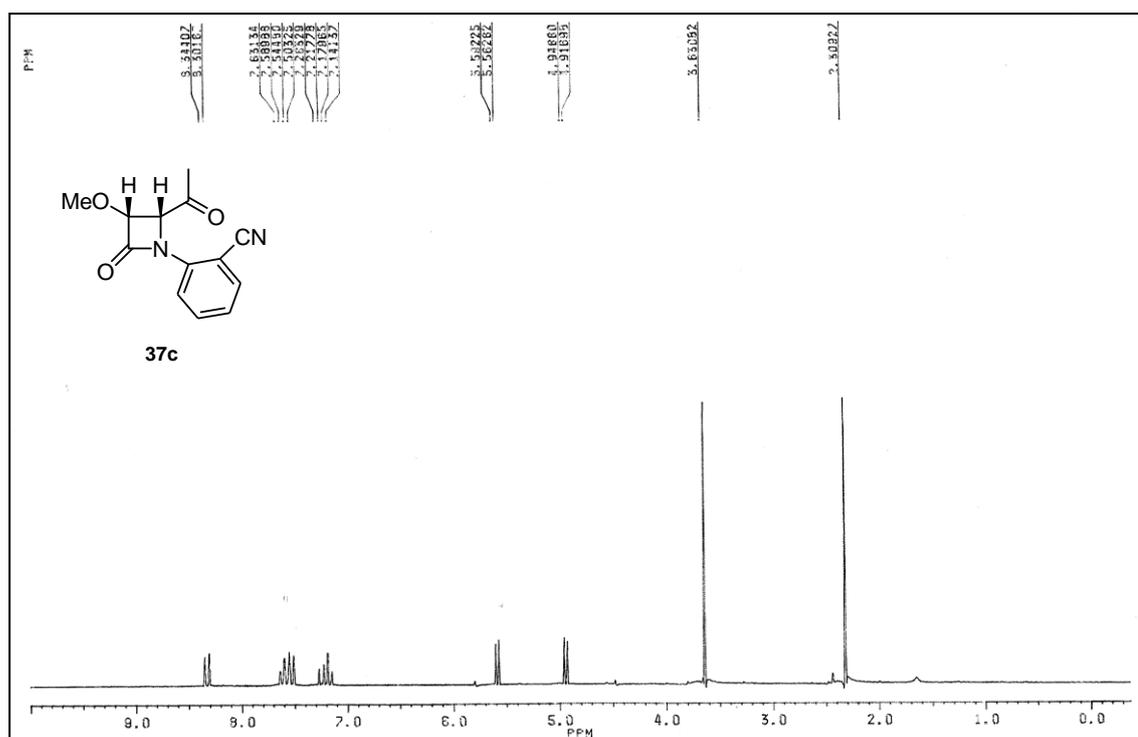
Espectros RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 36t

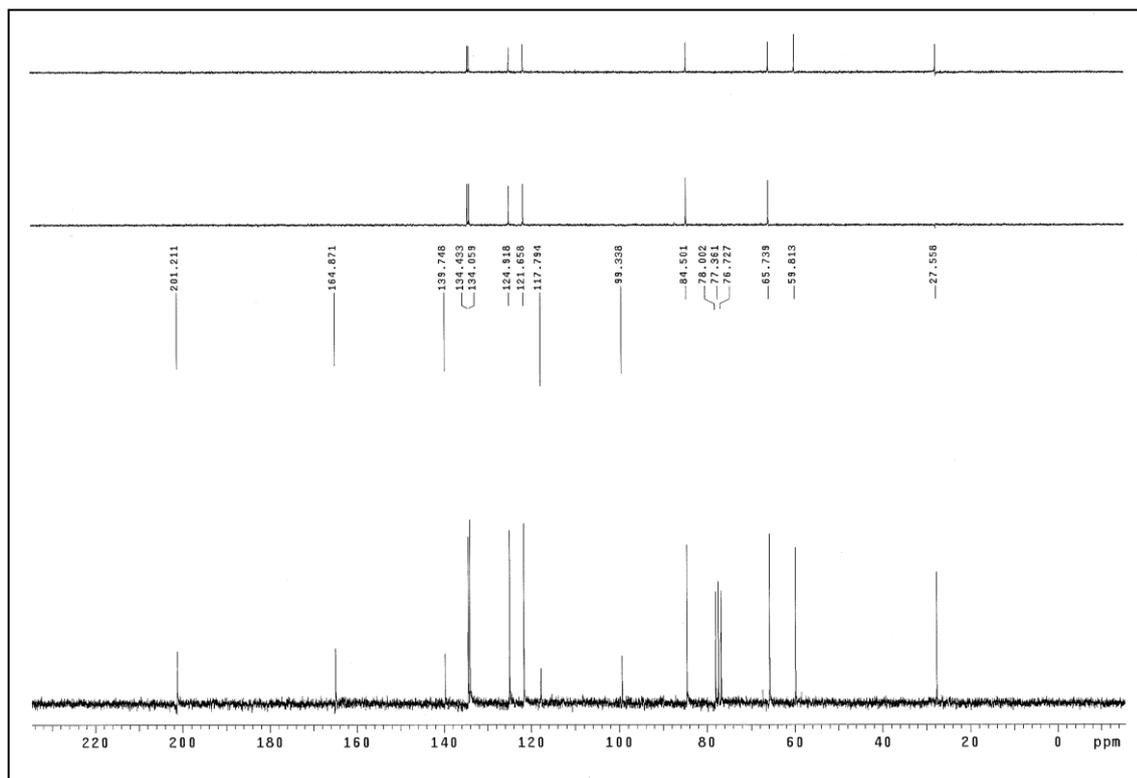


Espectros

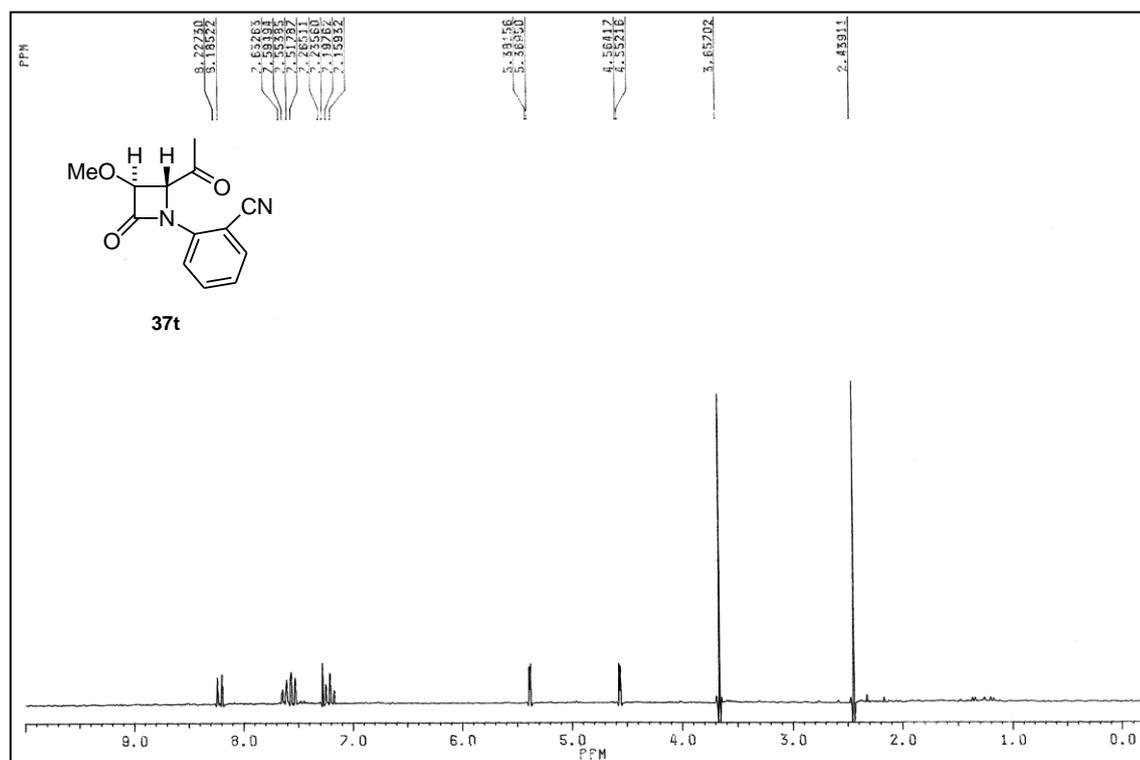


Espectros RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto 37c

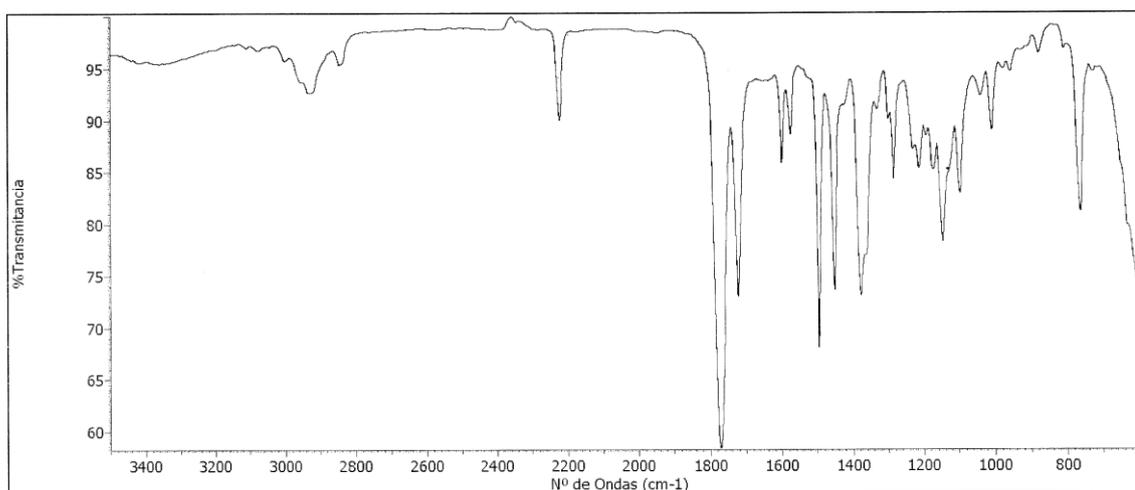
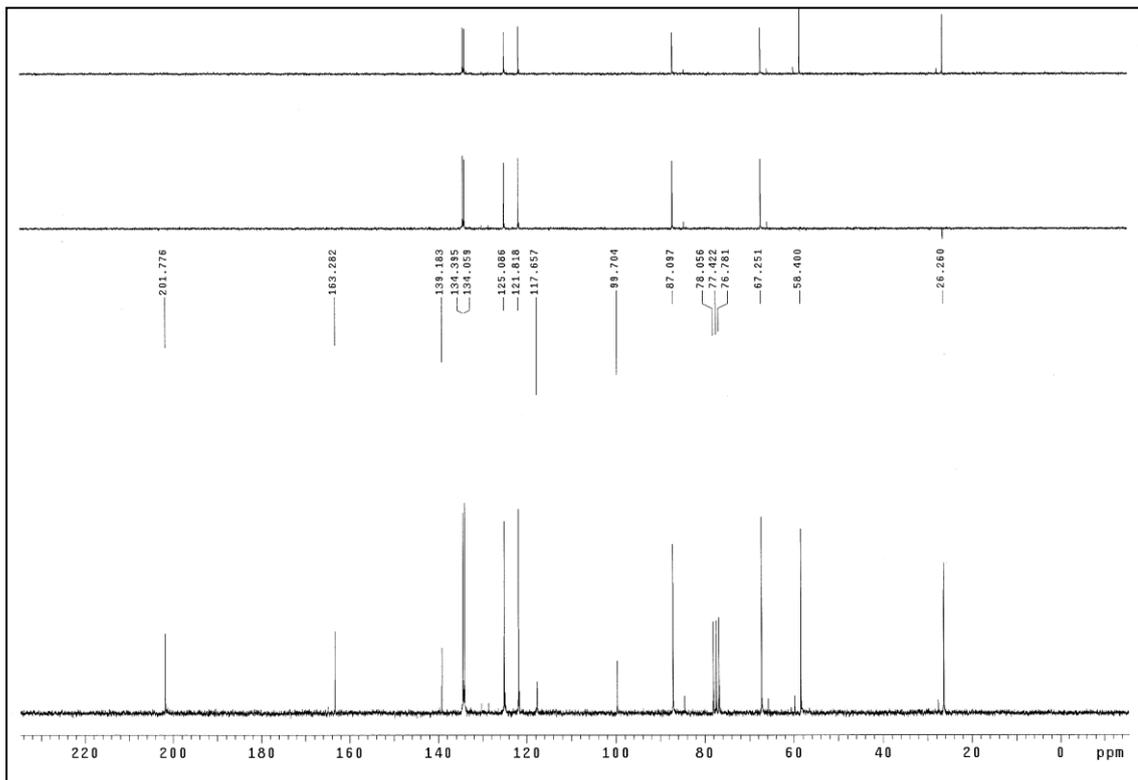




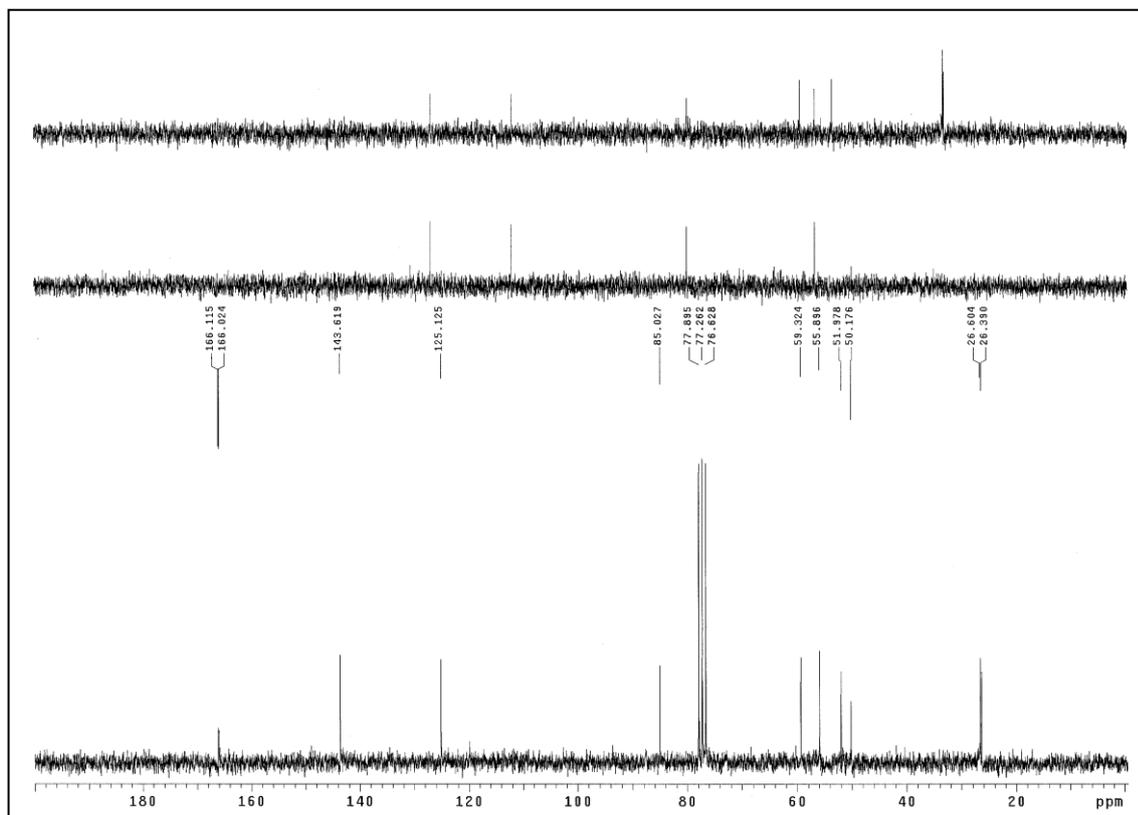
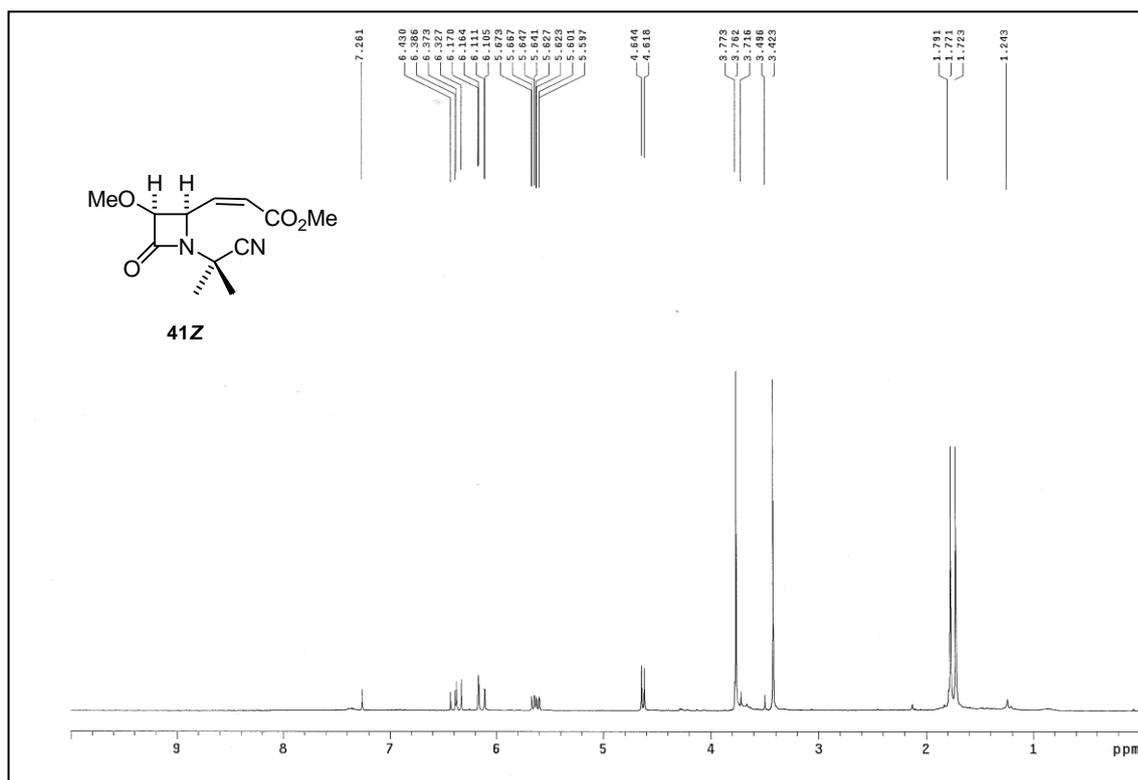
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C e IR del compuesto 37t



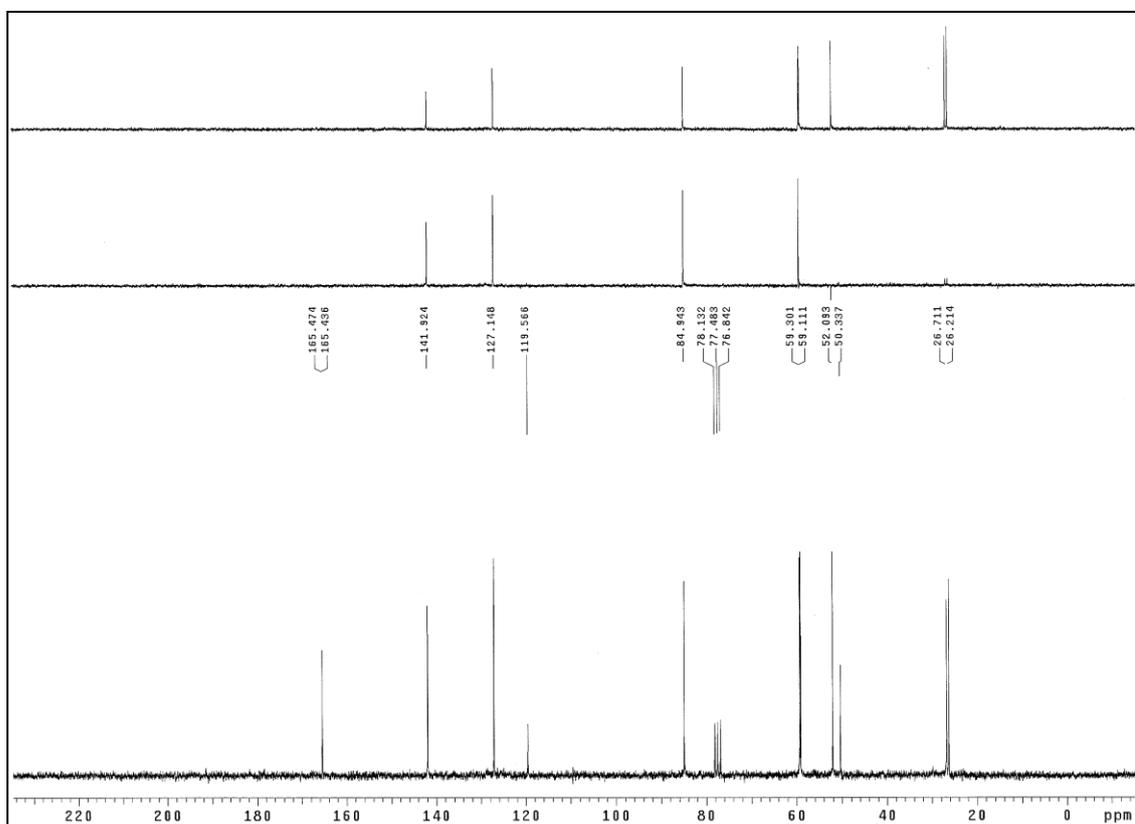
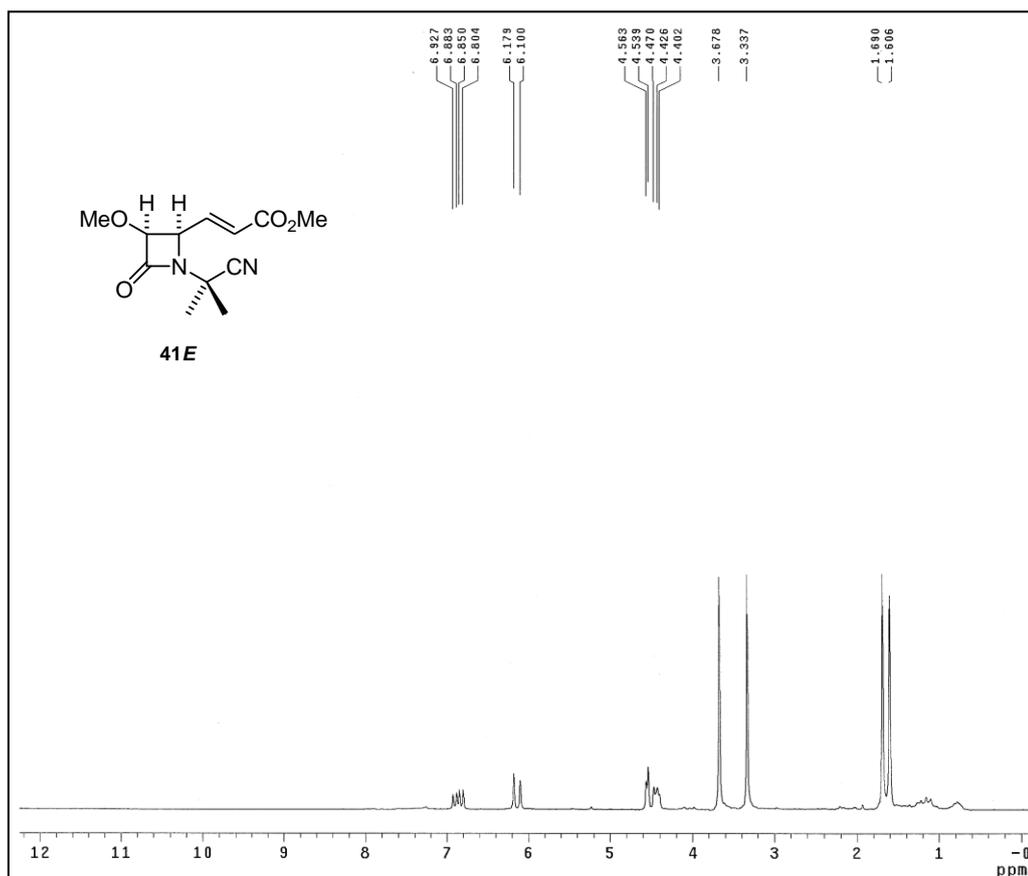
Espectros

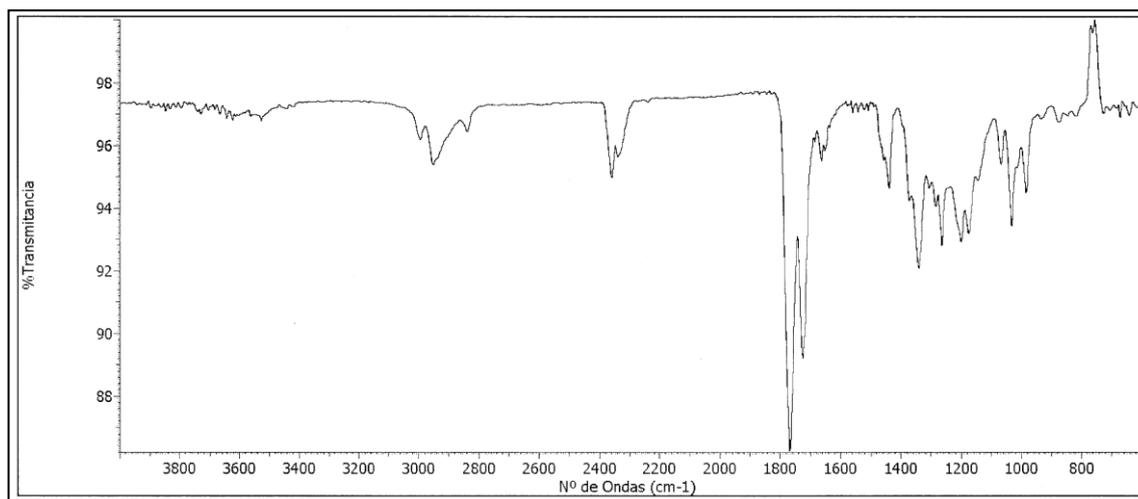


Espectros RMN-¹H y RMN ¹³C del compuesto 41Z

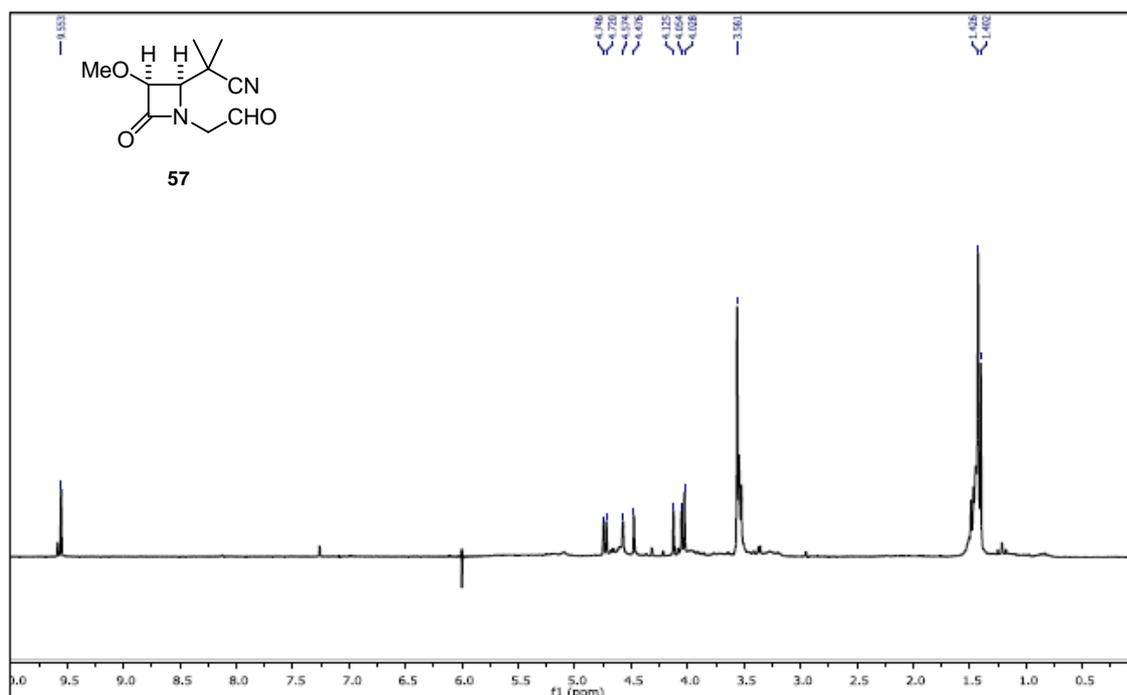


Espectros RMN-¹H, RMN ¹³C e IR del compuesto 41E

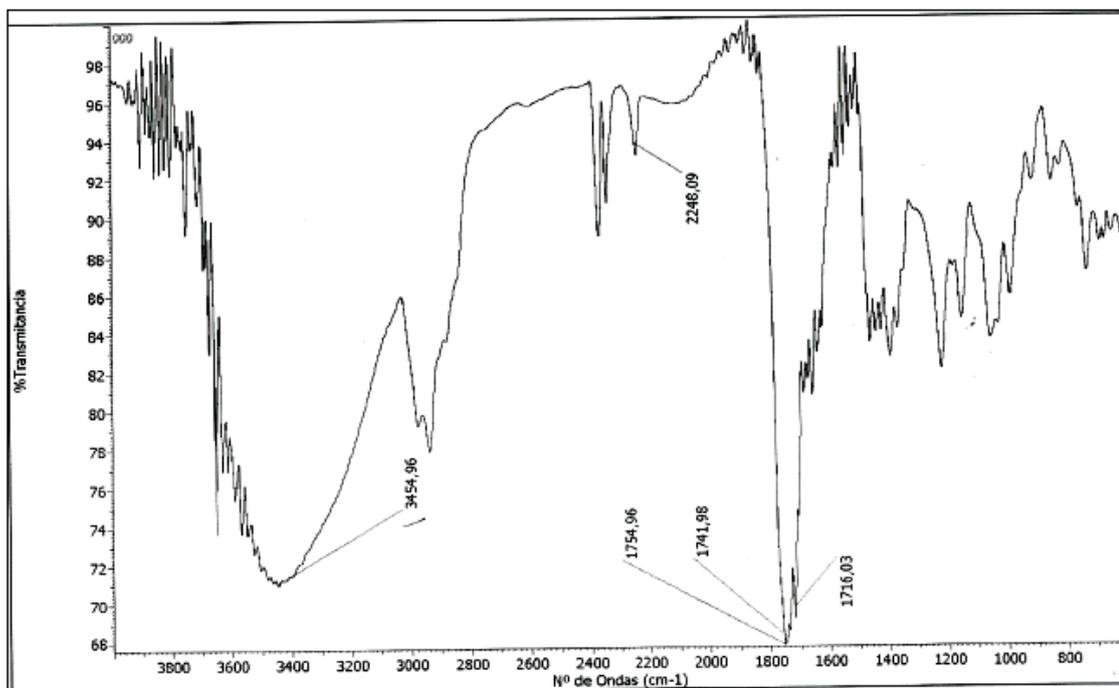
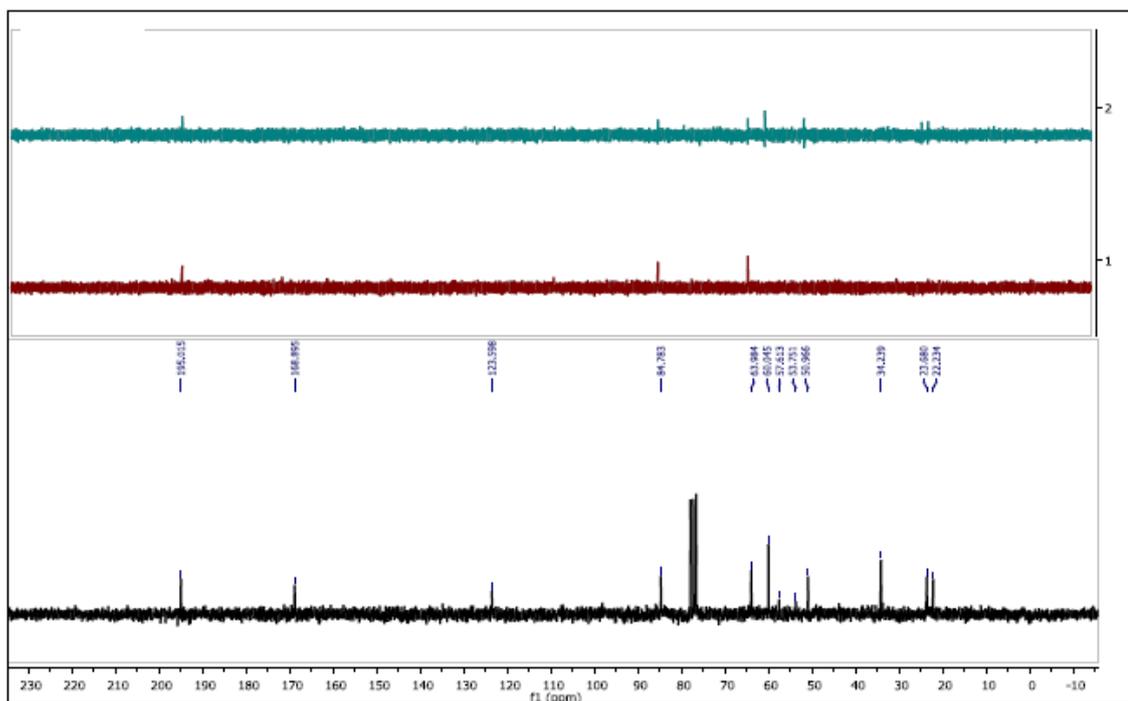




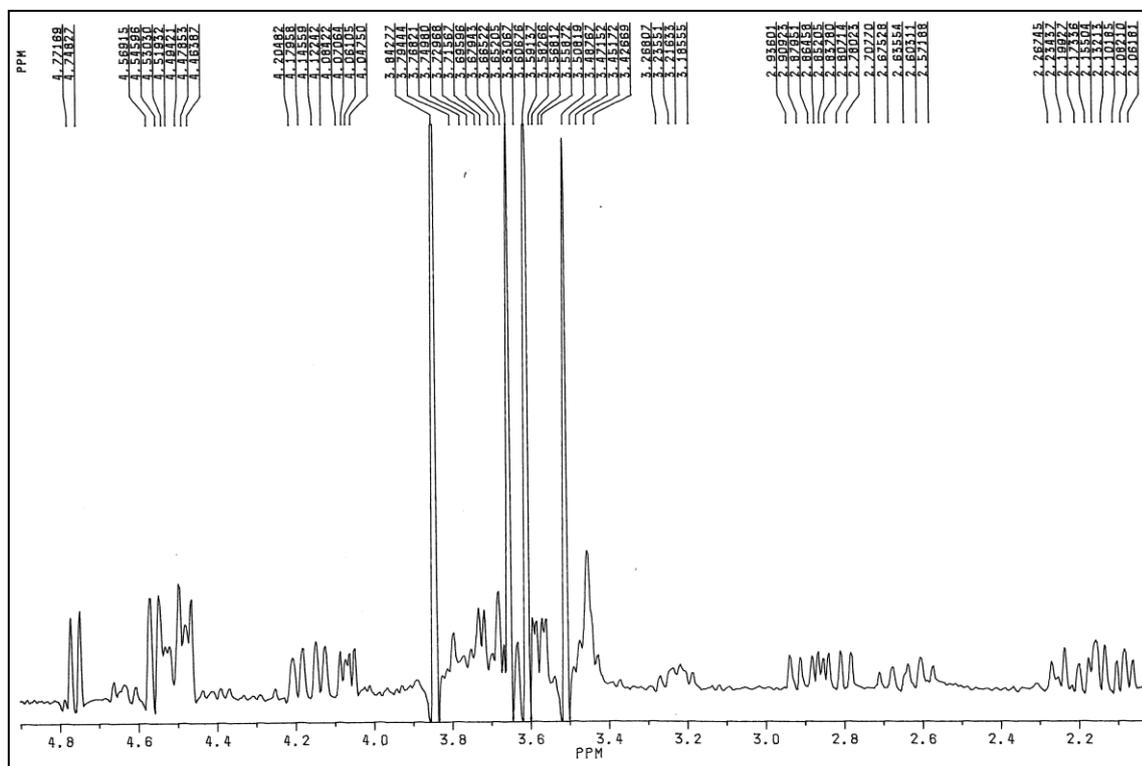
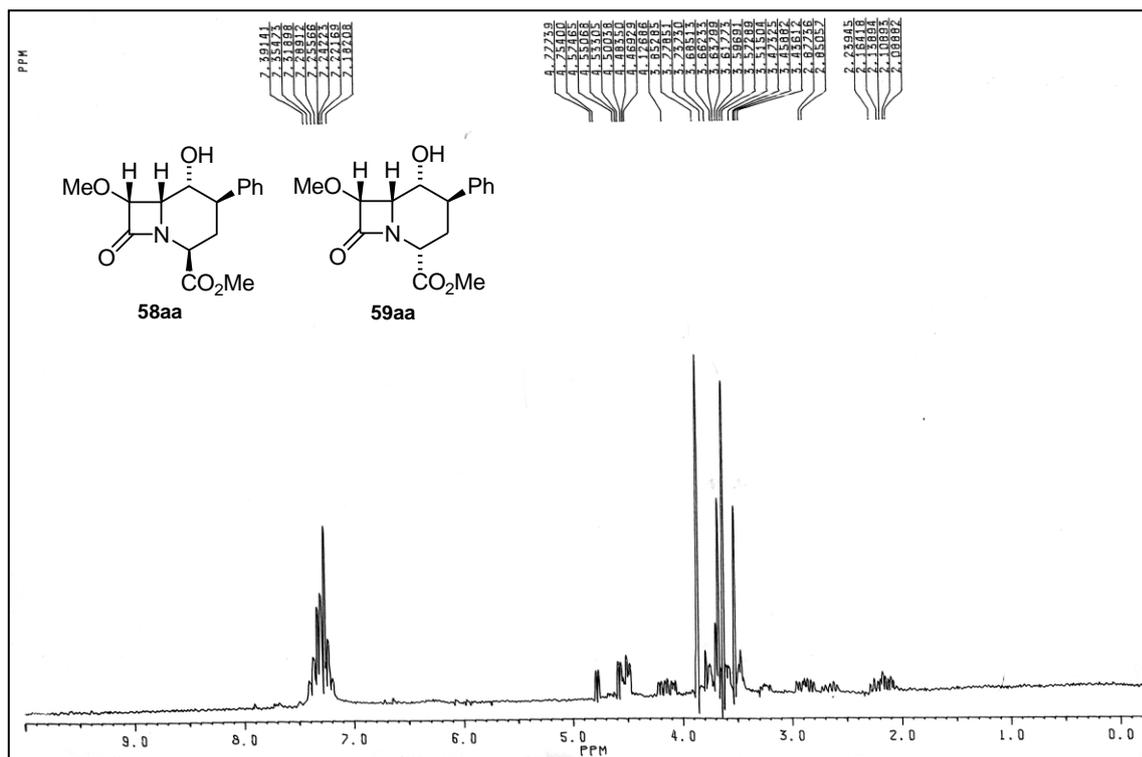
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C e IR del compuesto 57



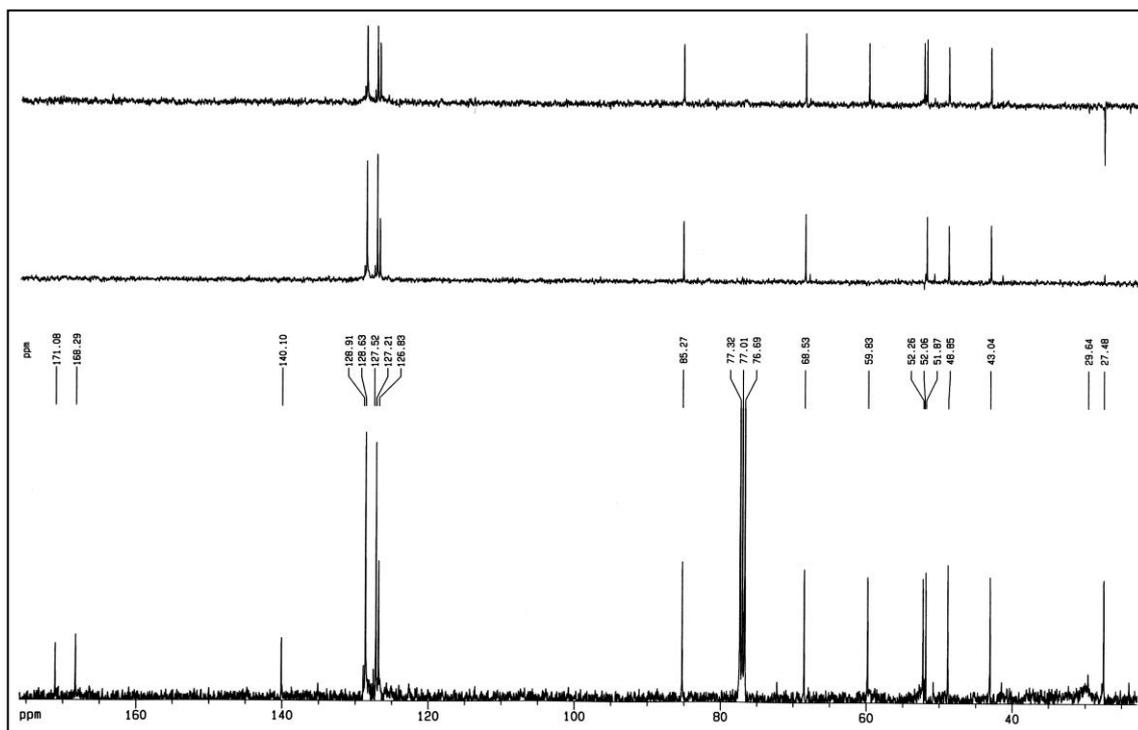
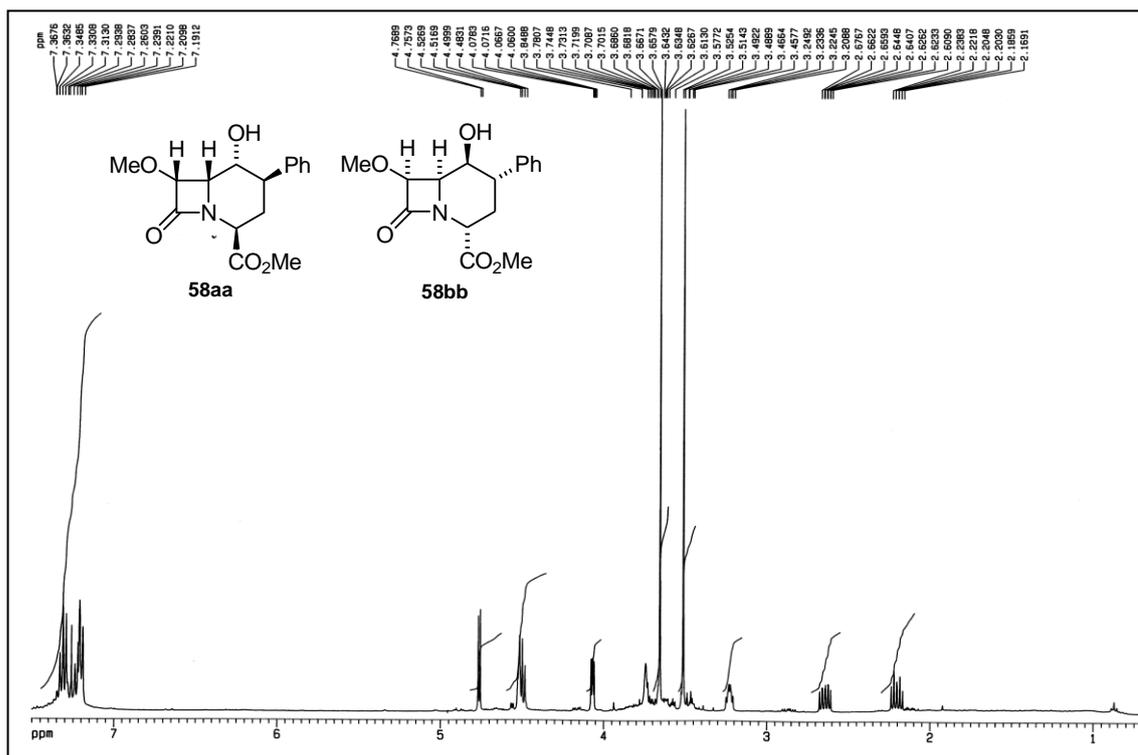
Espectros

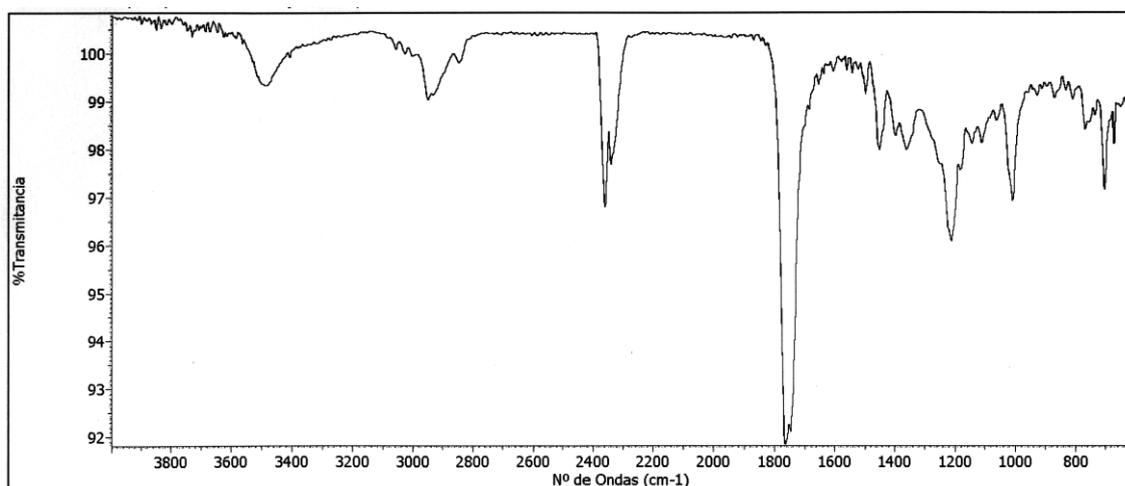
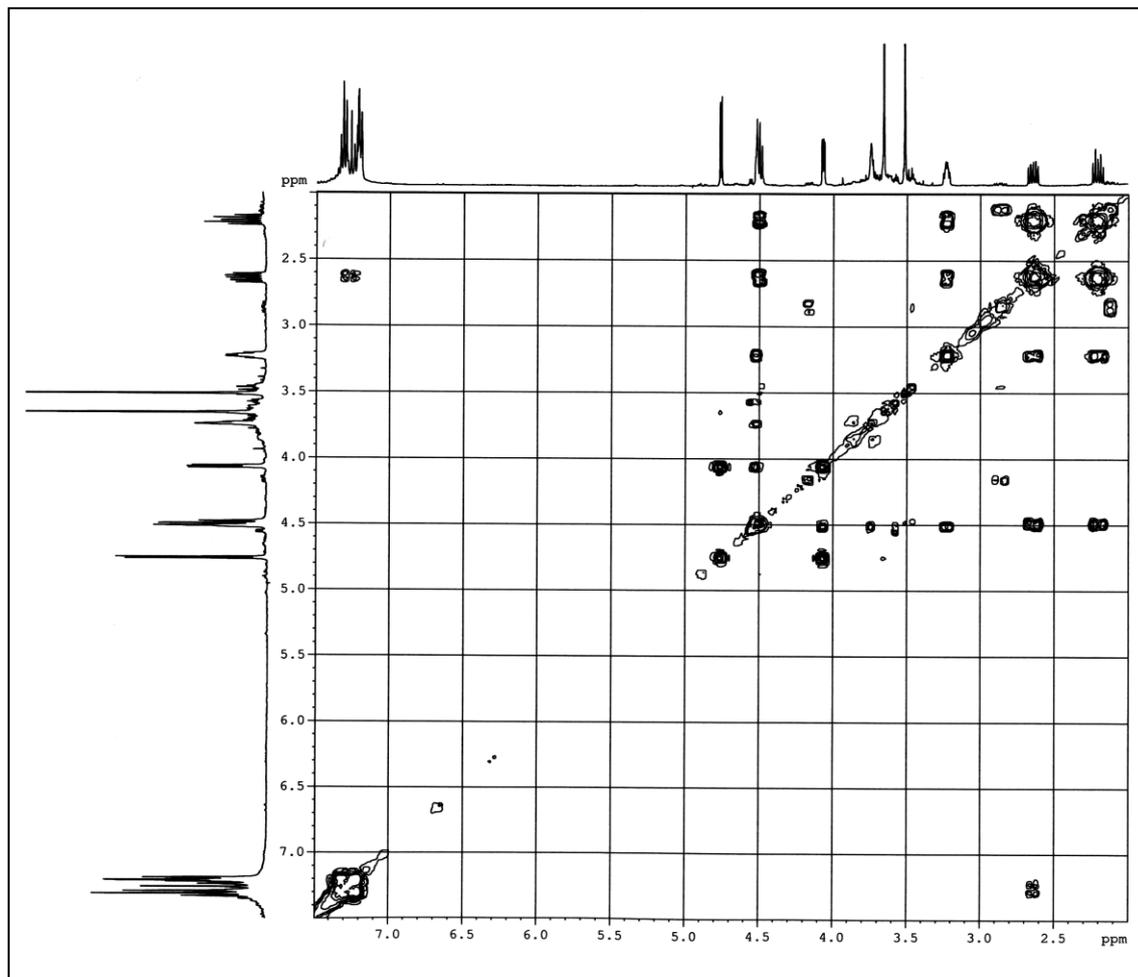


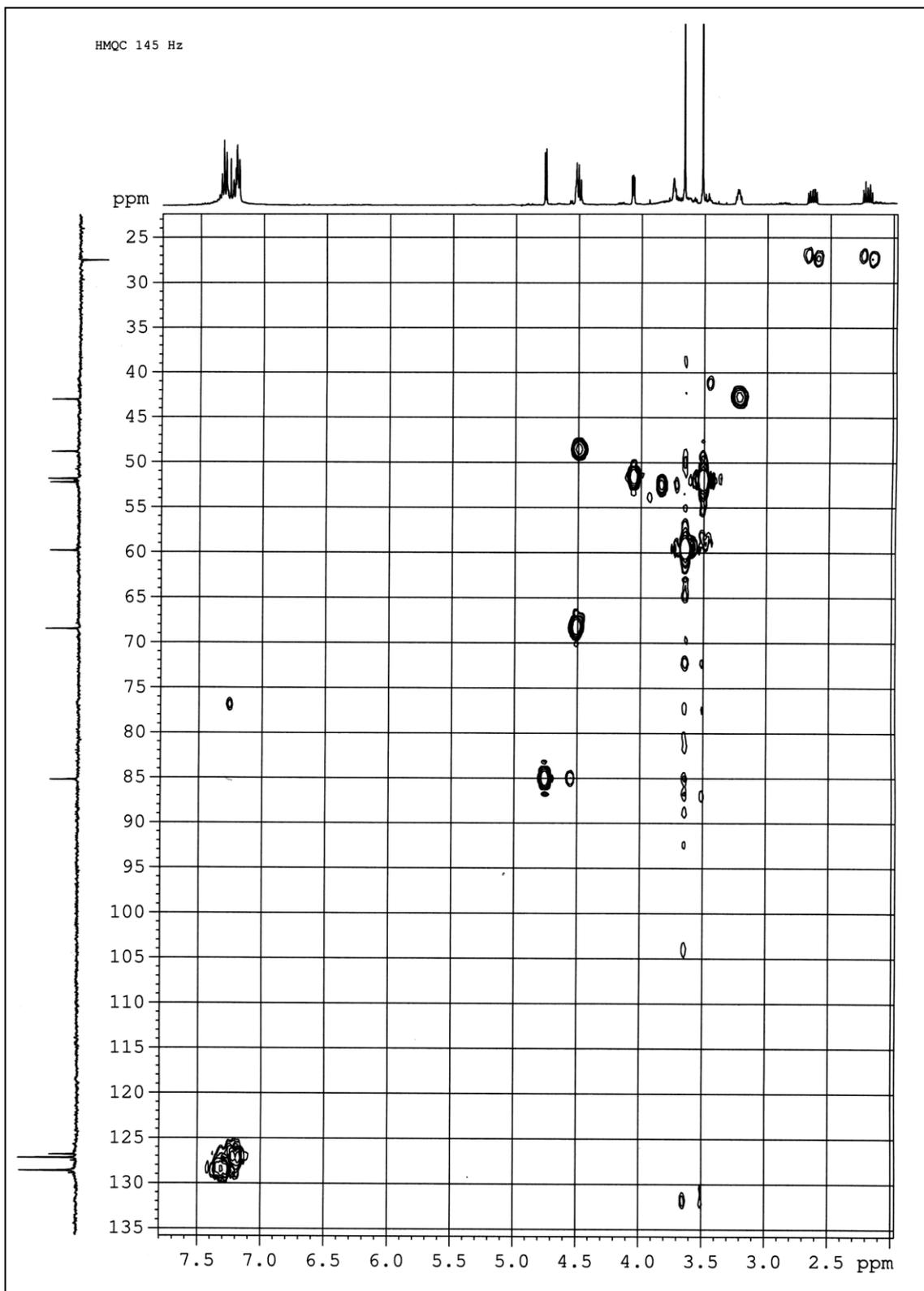
Espectro RMN ^1H de una mezcla de los compuestos 58aa y 59aa

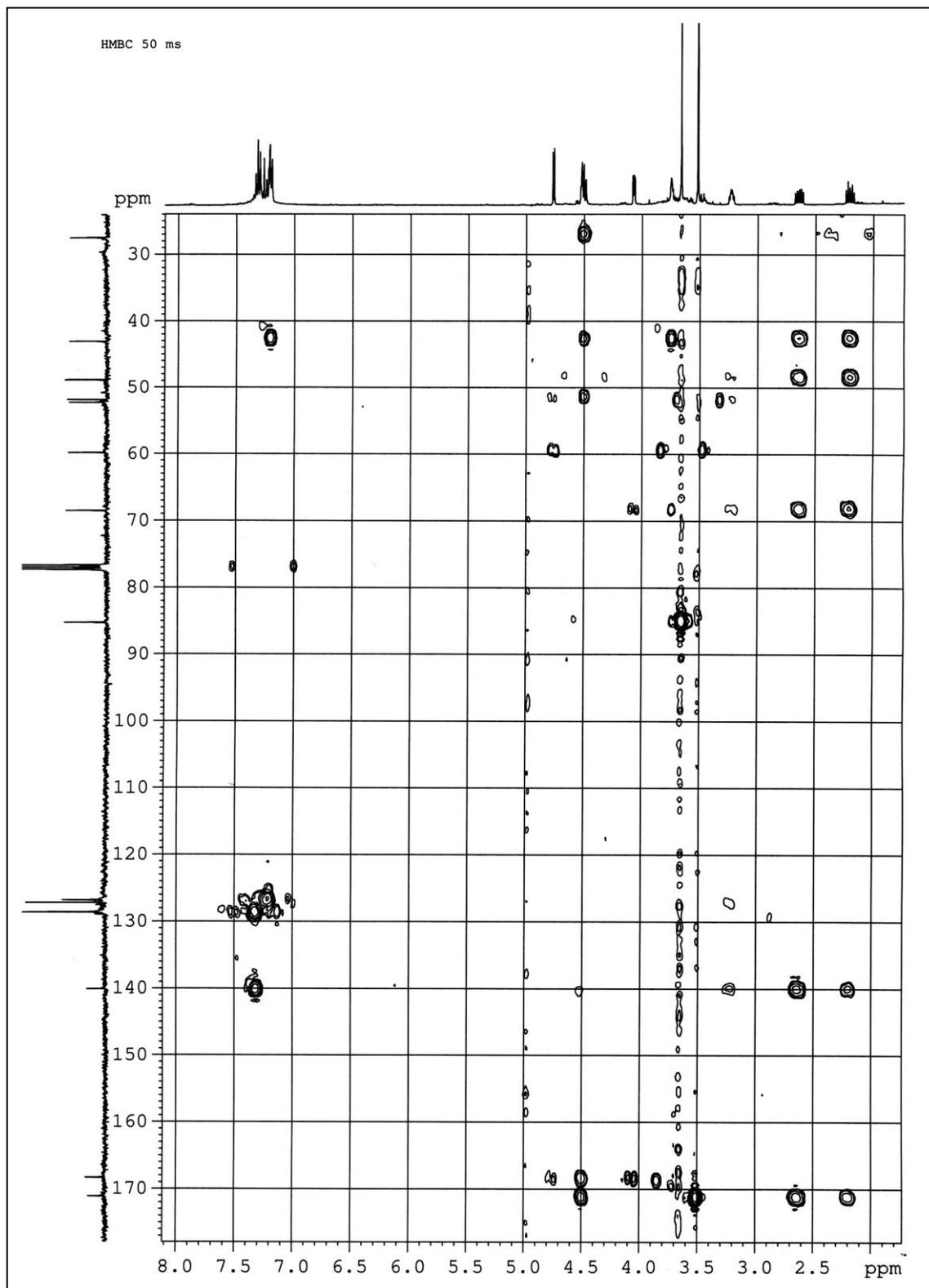


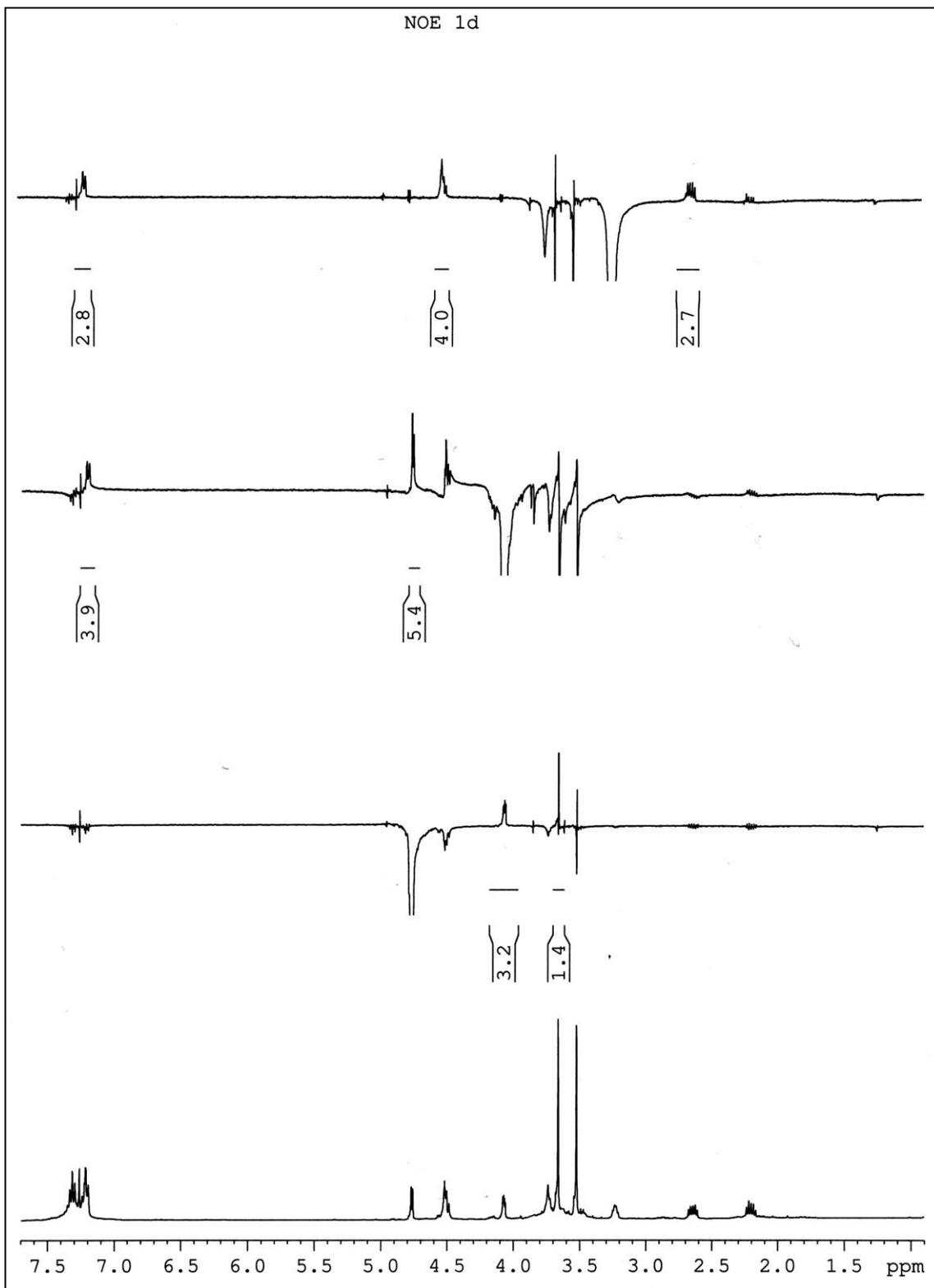
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC, HMBC y NOE de los enantiómeros
58aa y 58bb



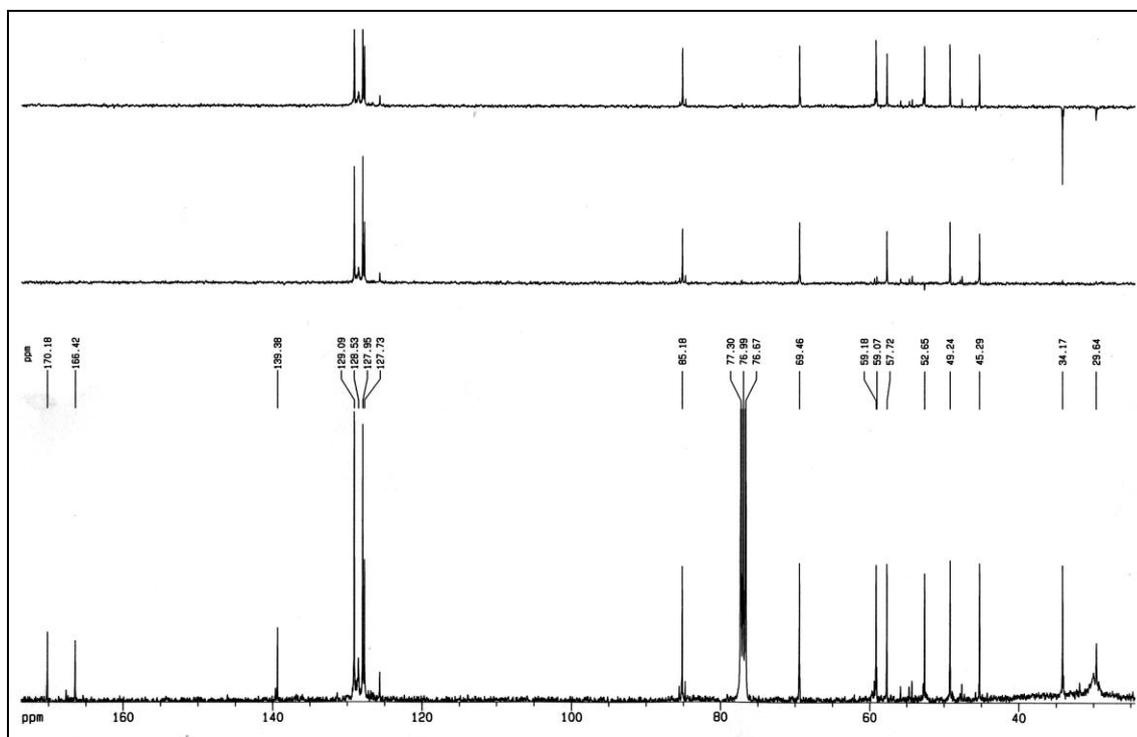
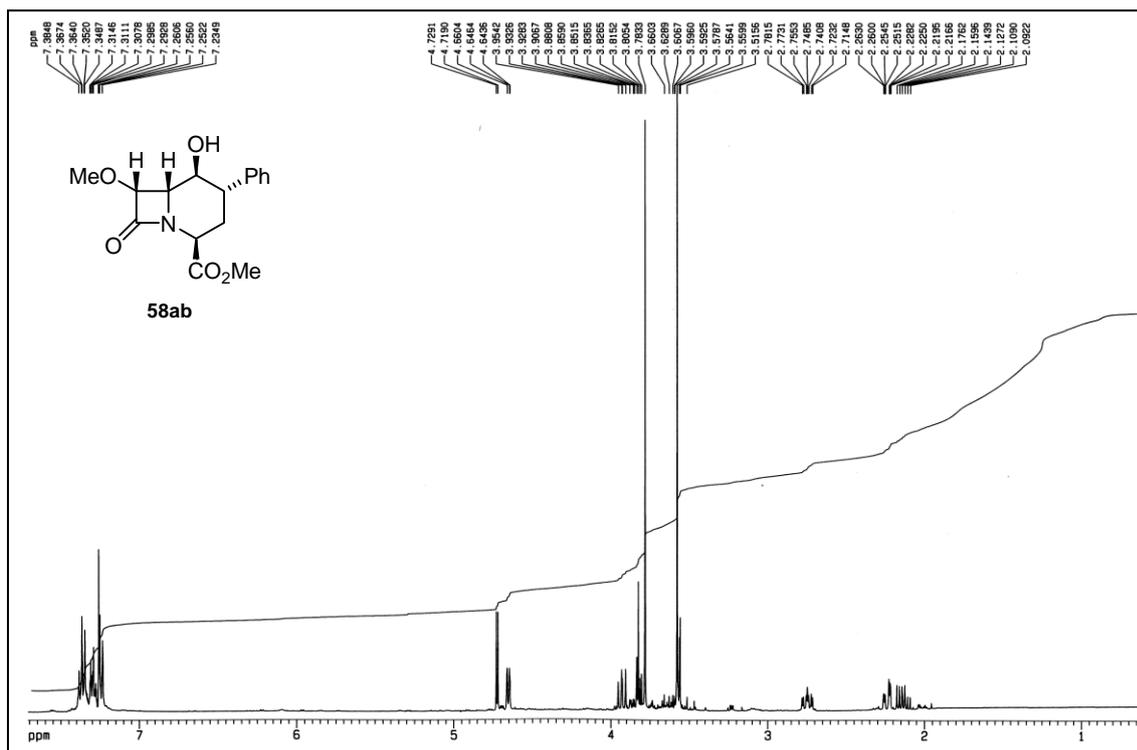


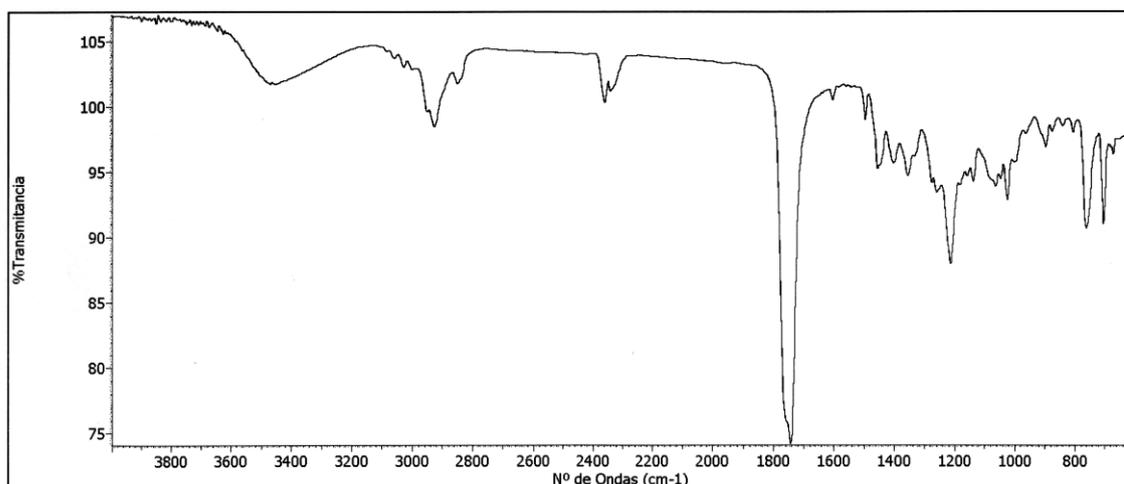
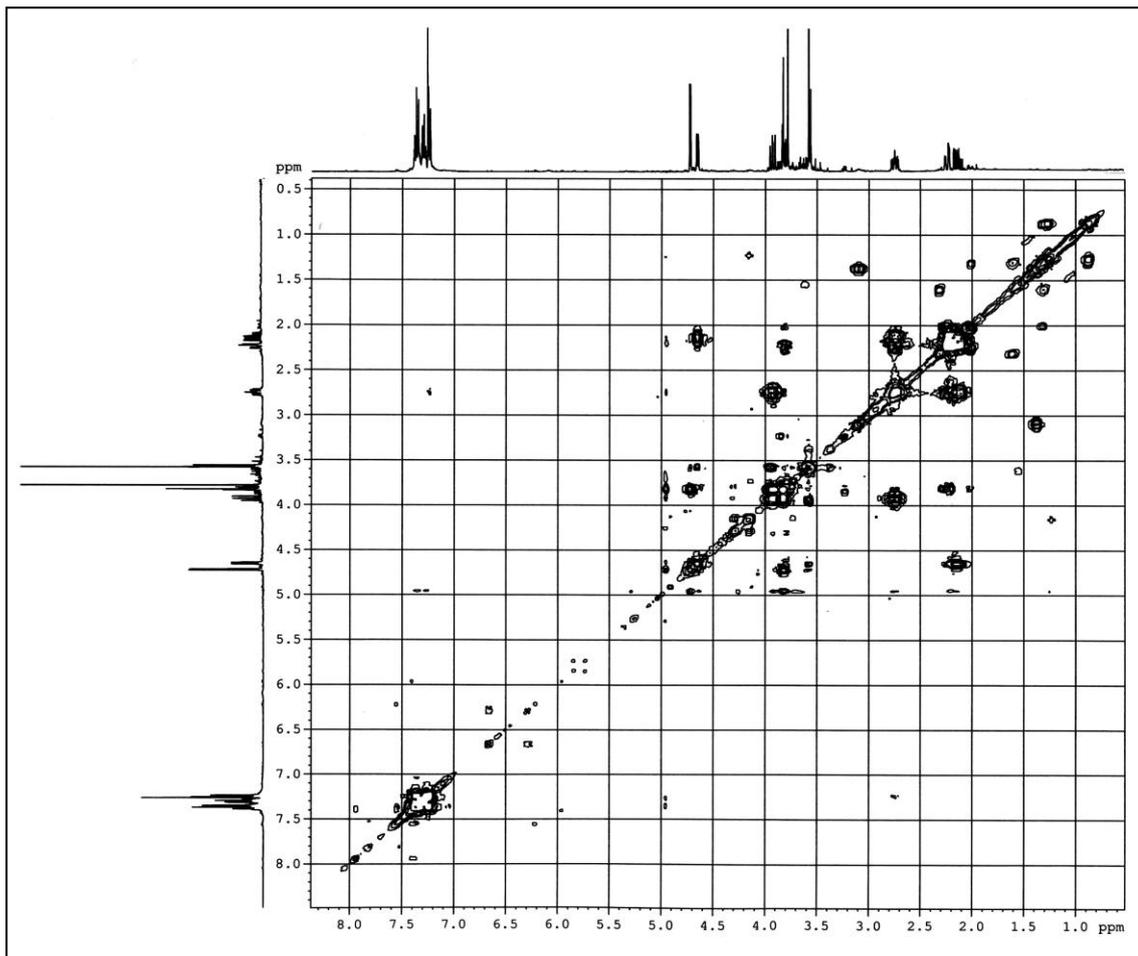


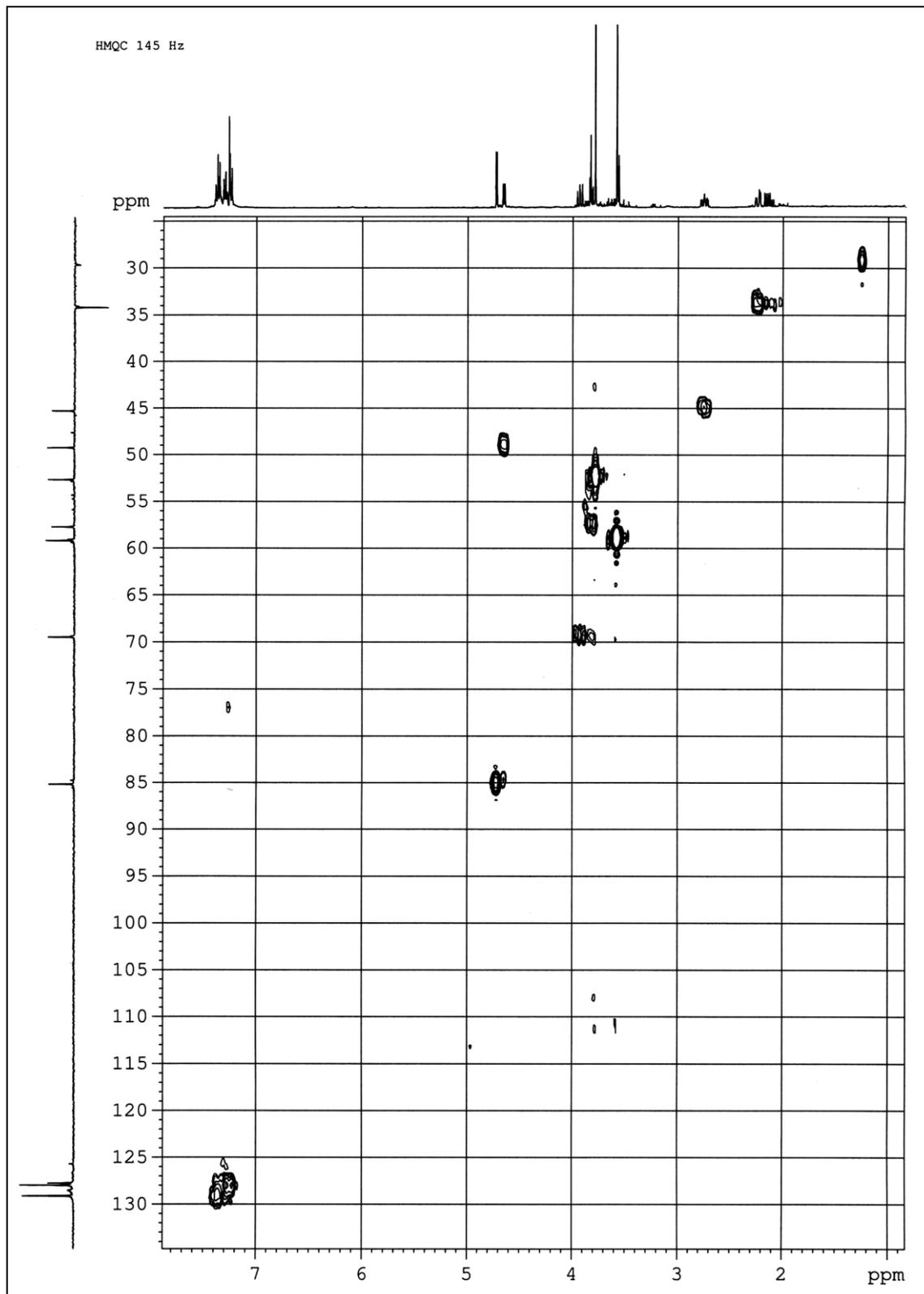


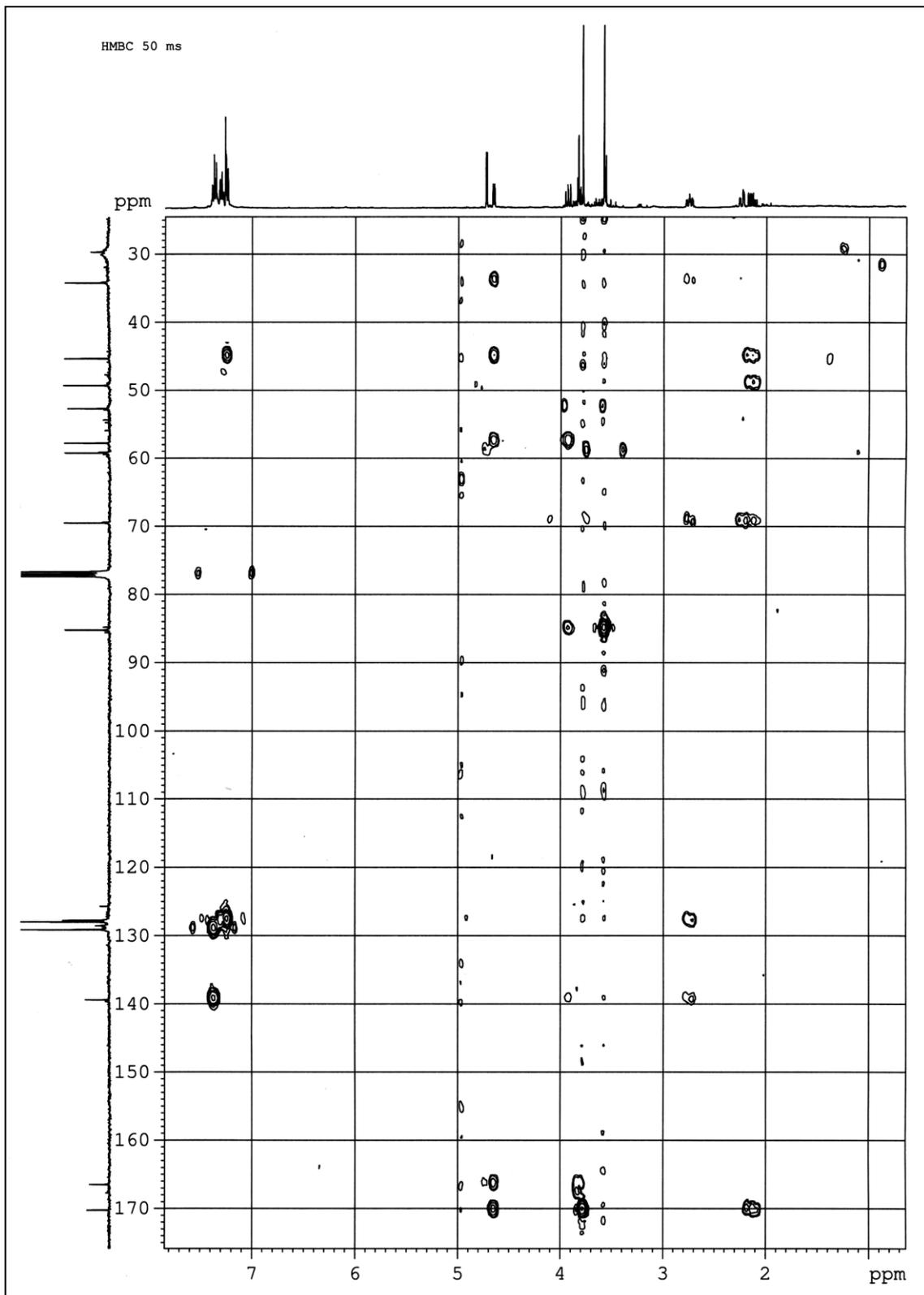


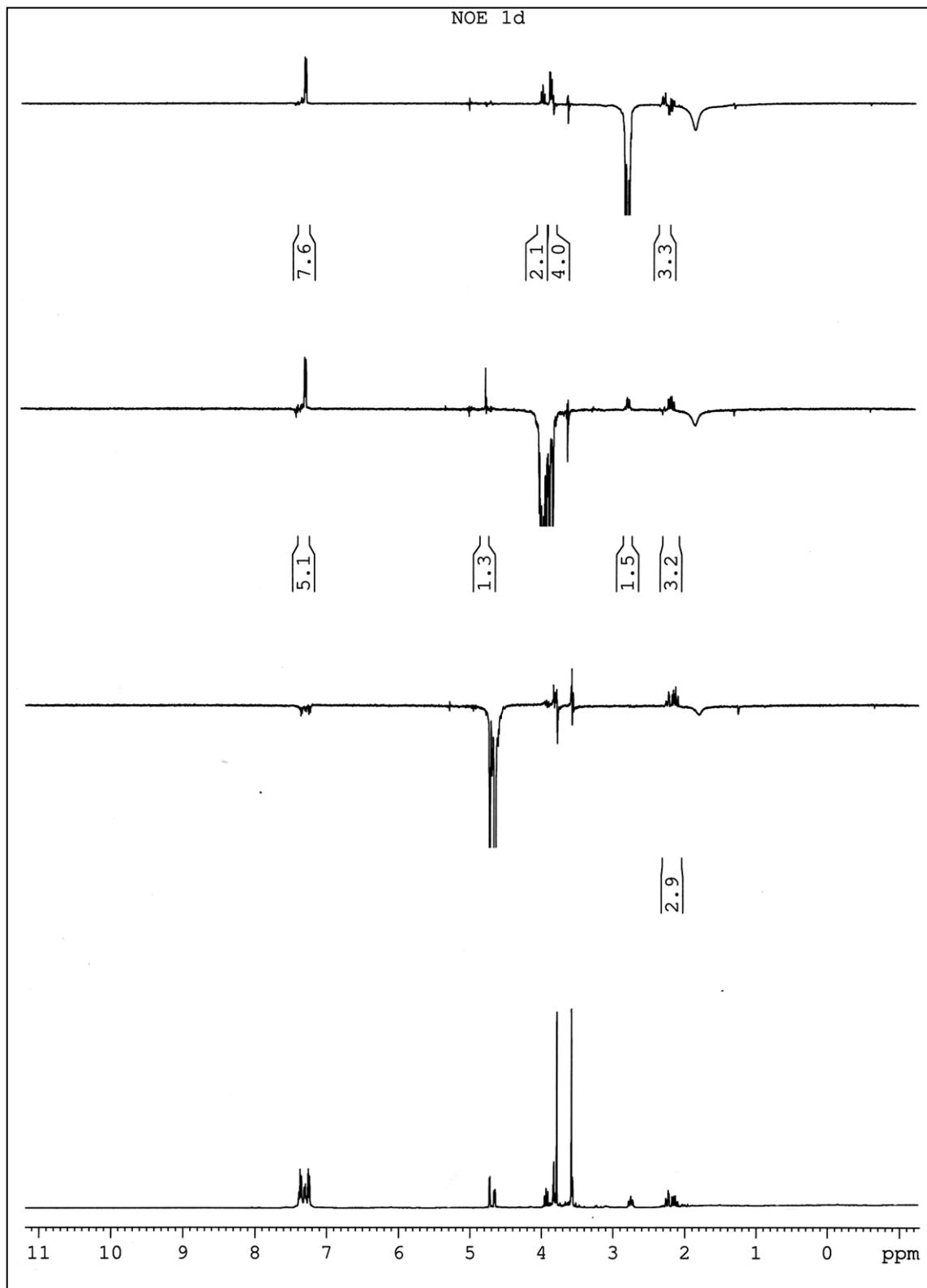
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, IR, HMQC, HMBC y NOE del compuesto 58ab



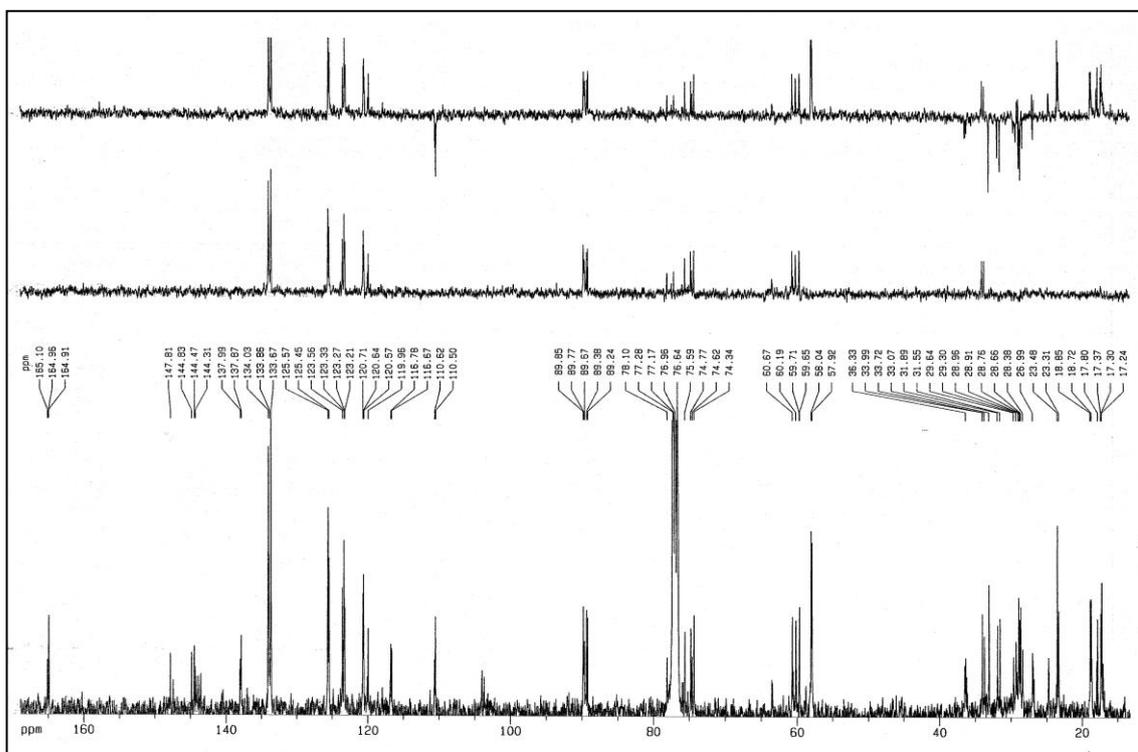
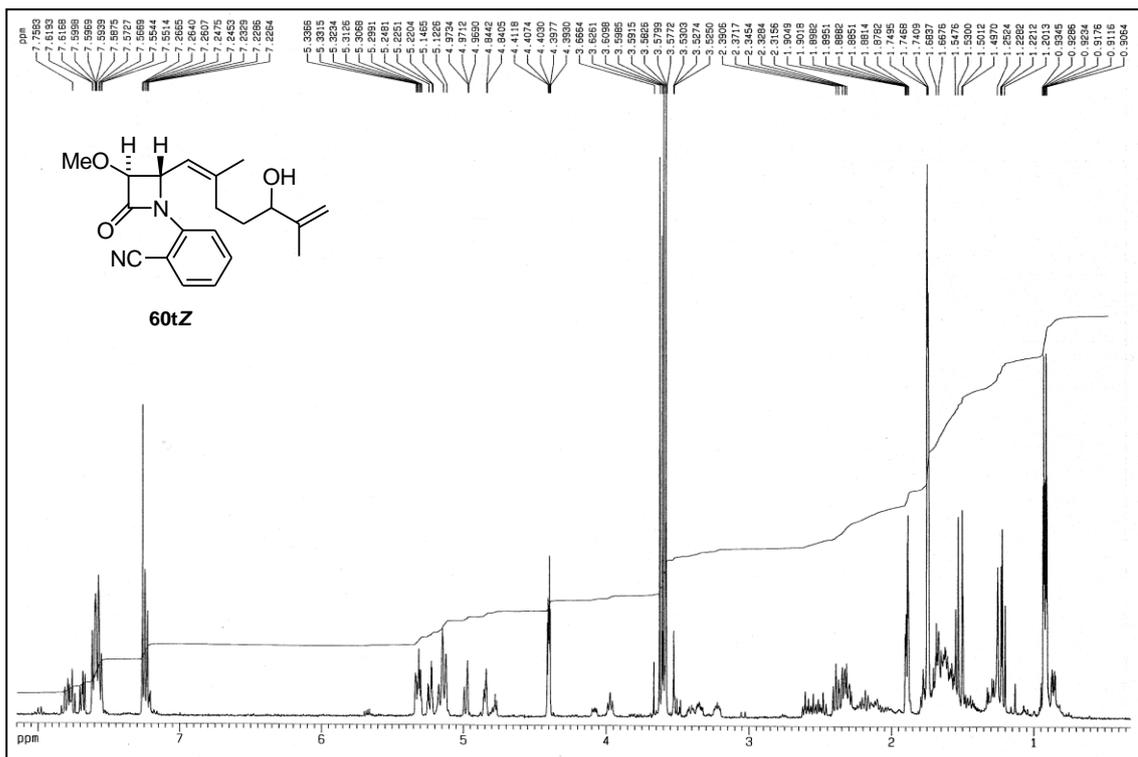


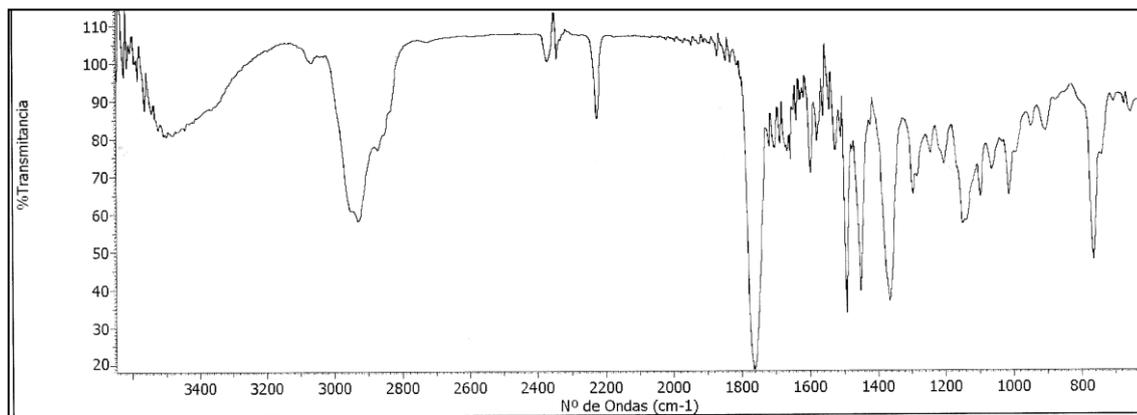
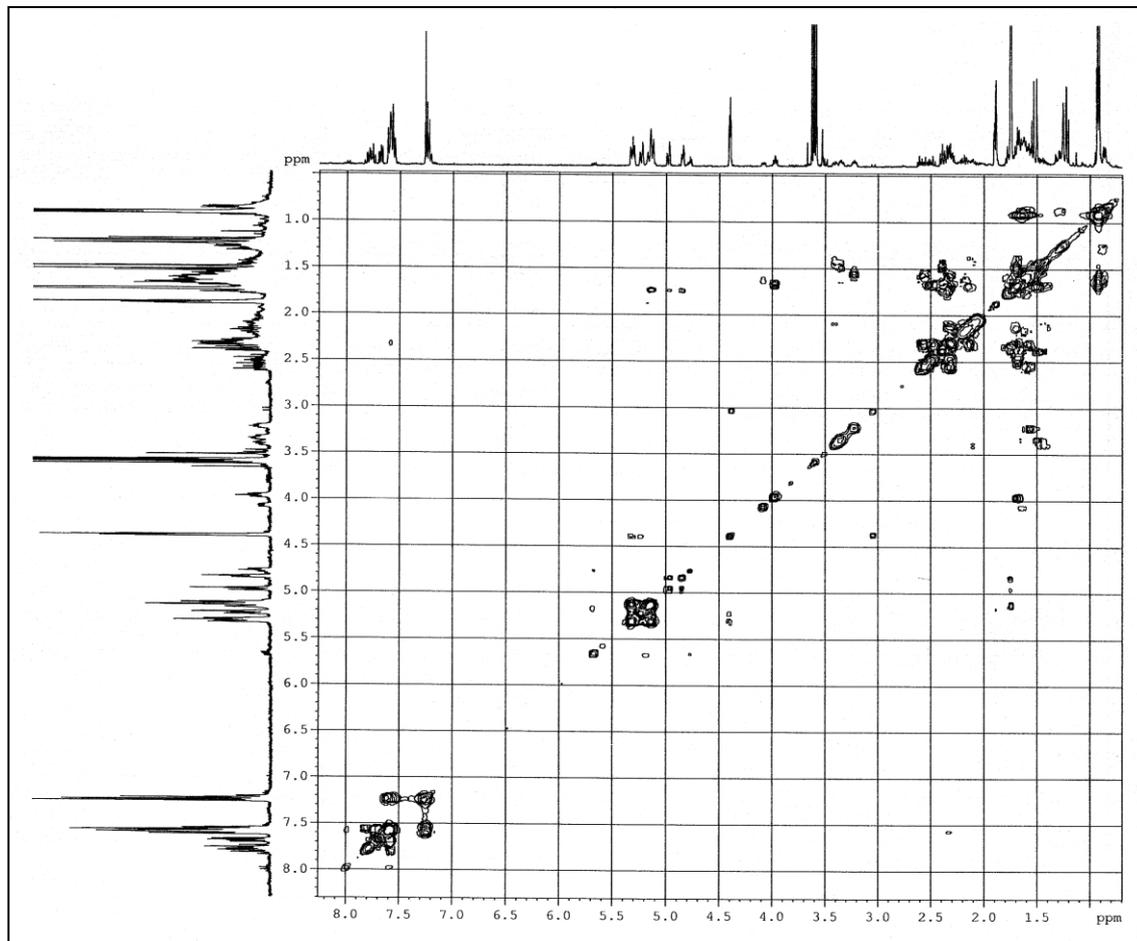


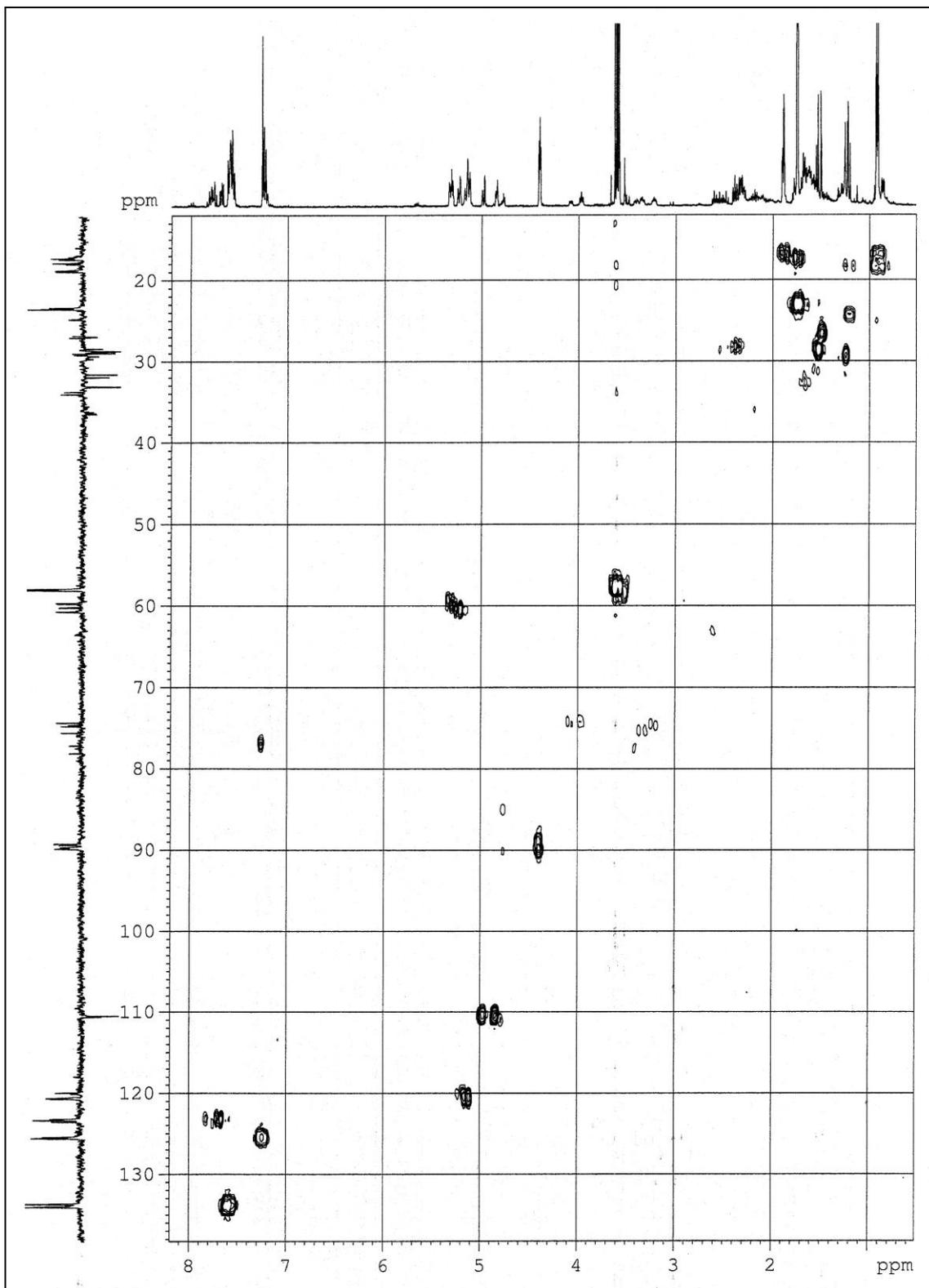


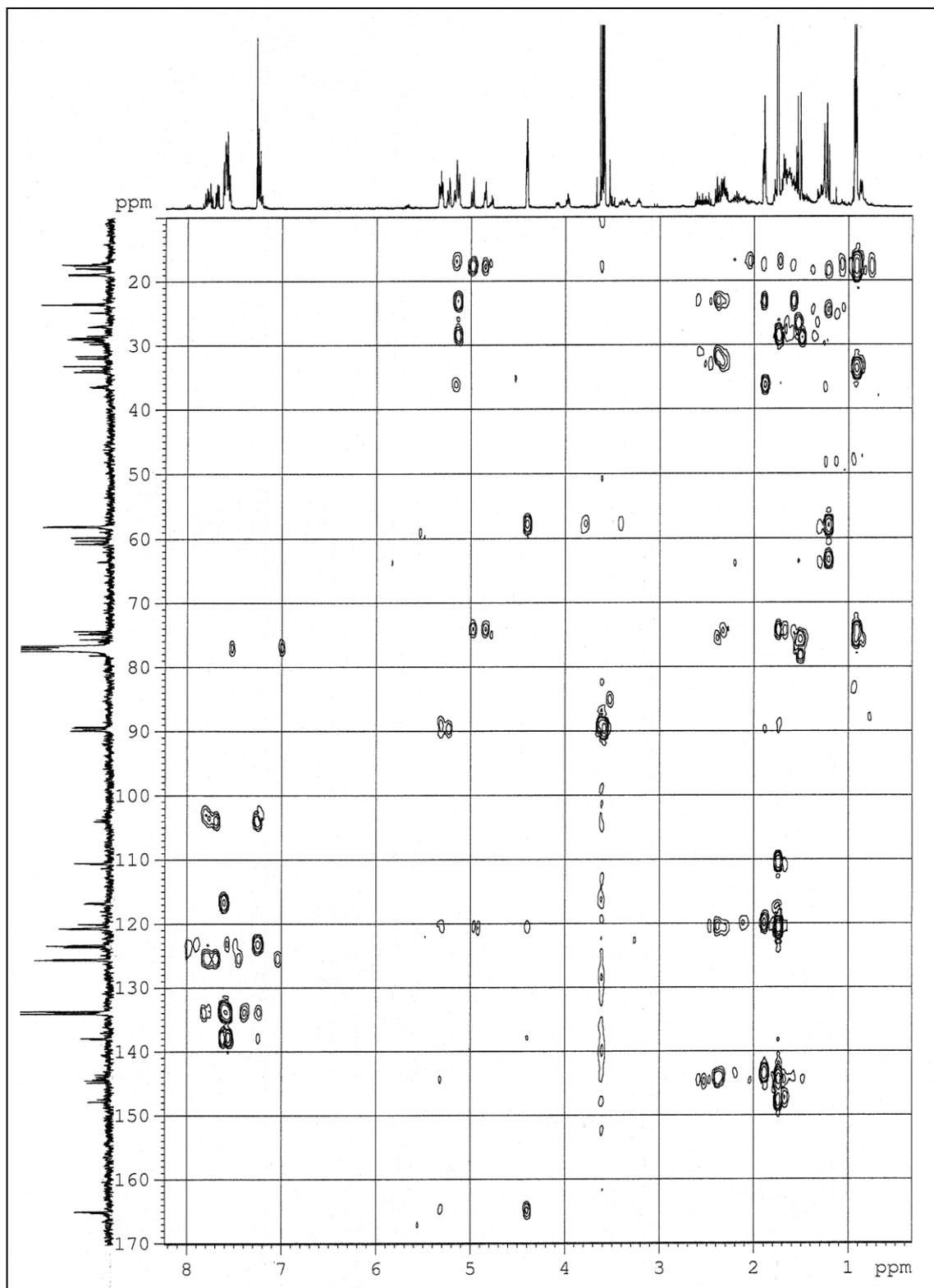


Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, IR, HMQC y HMBC del compuesto 60tZ

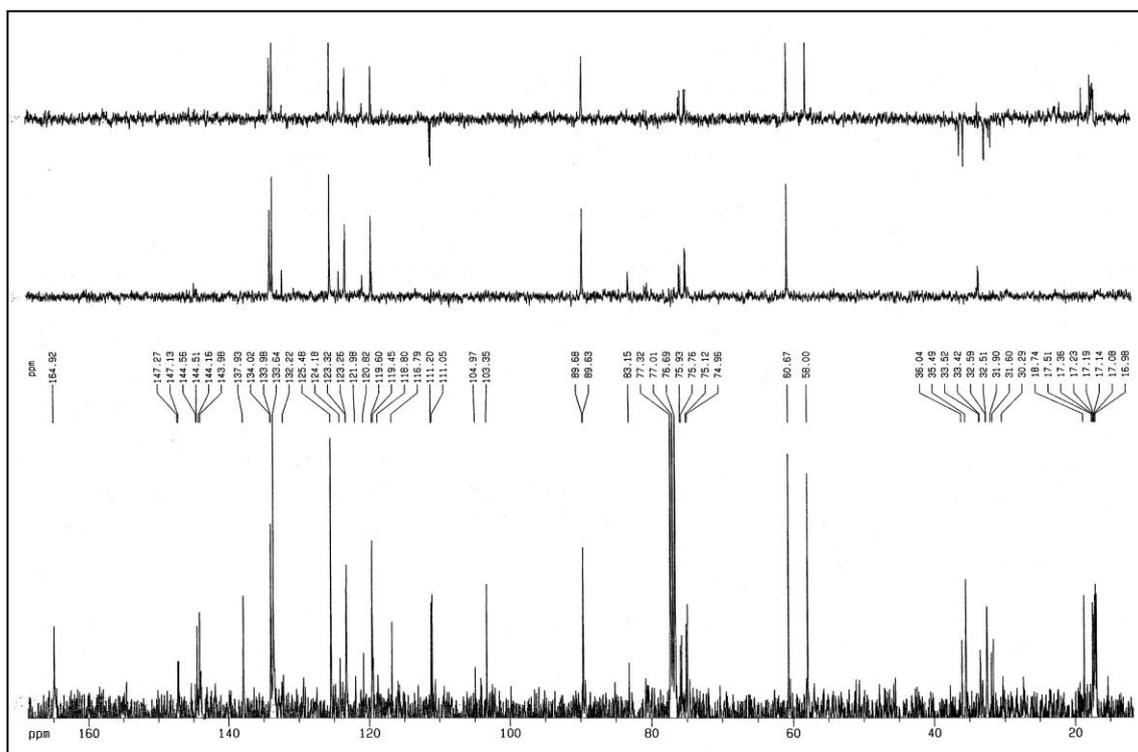
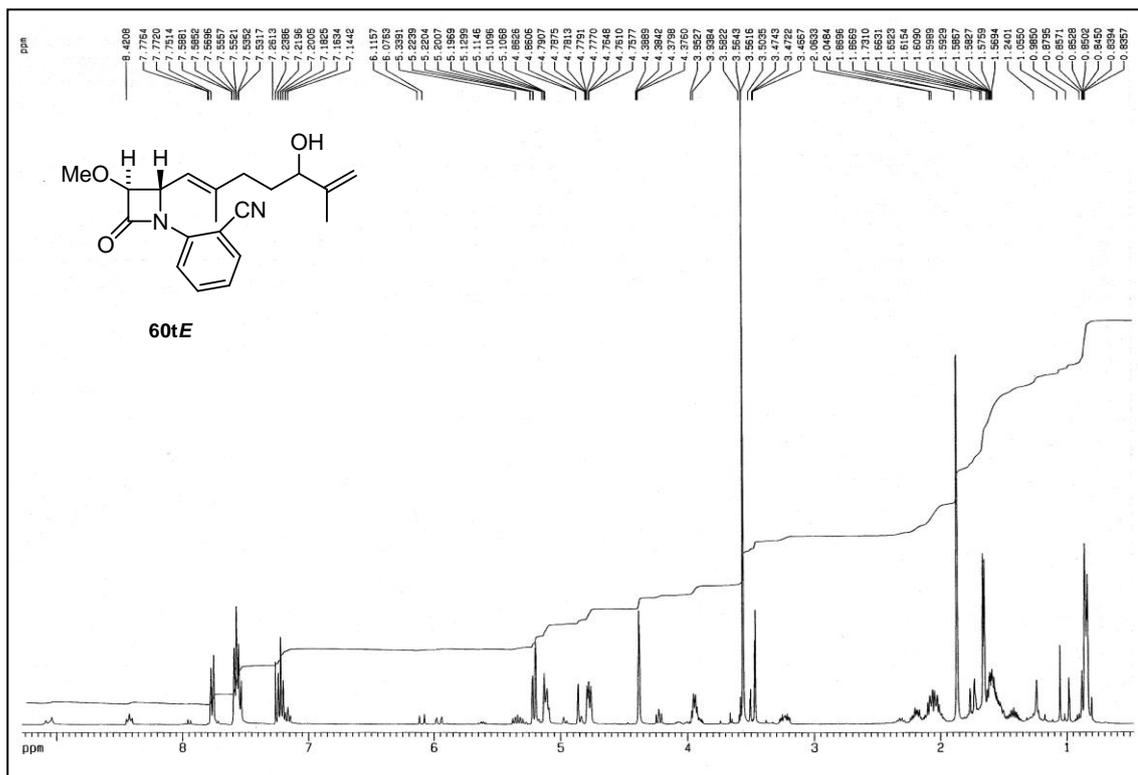


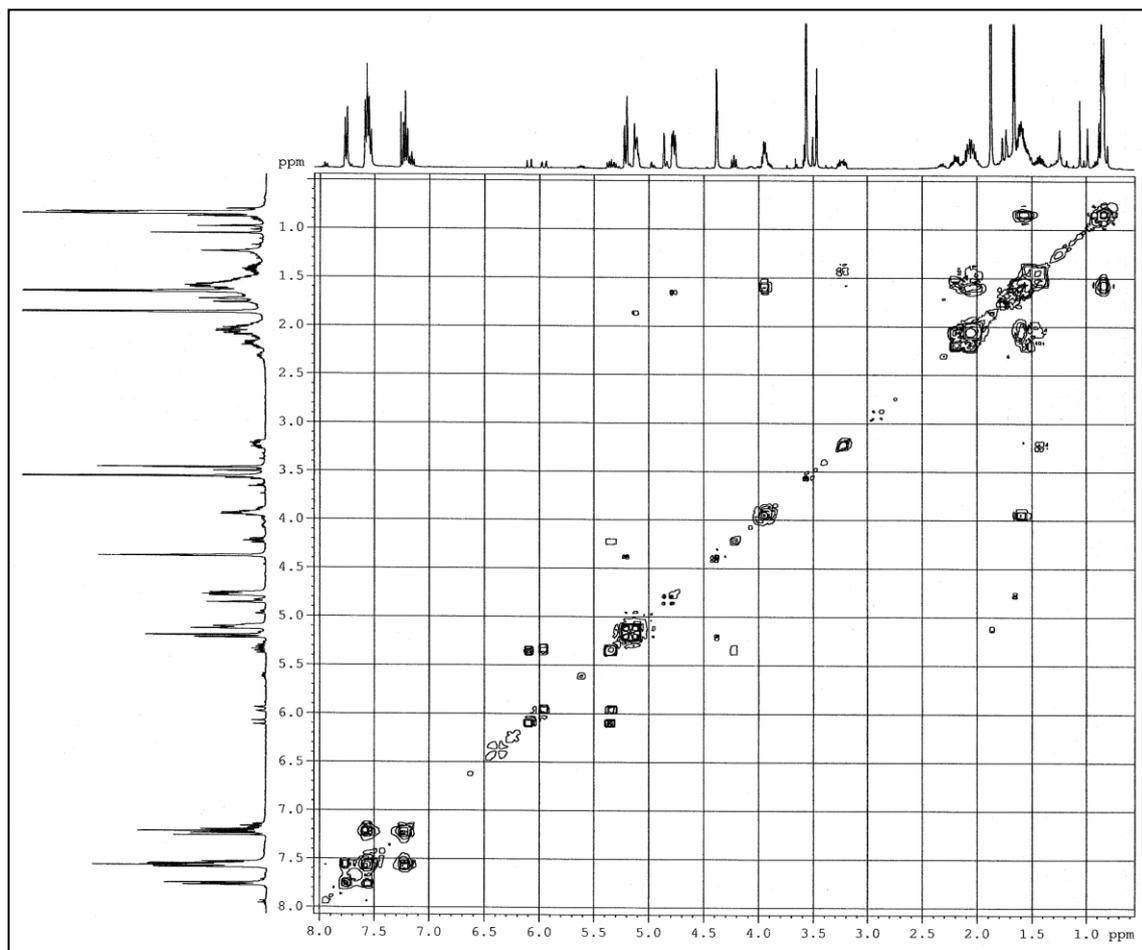


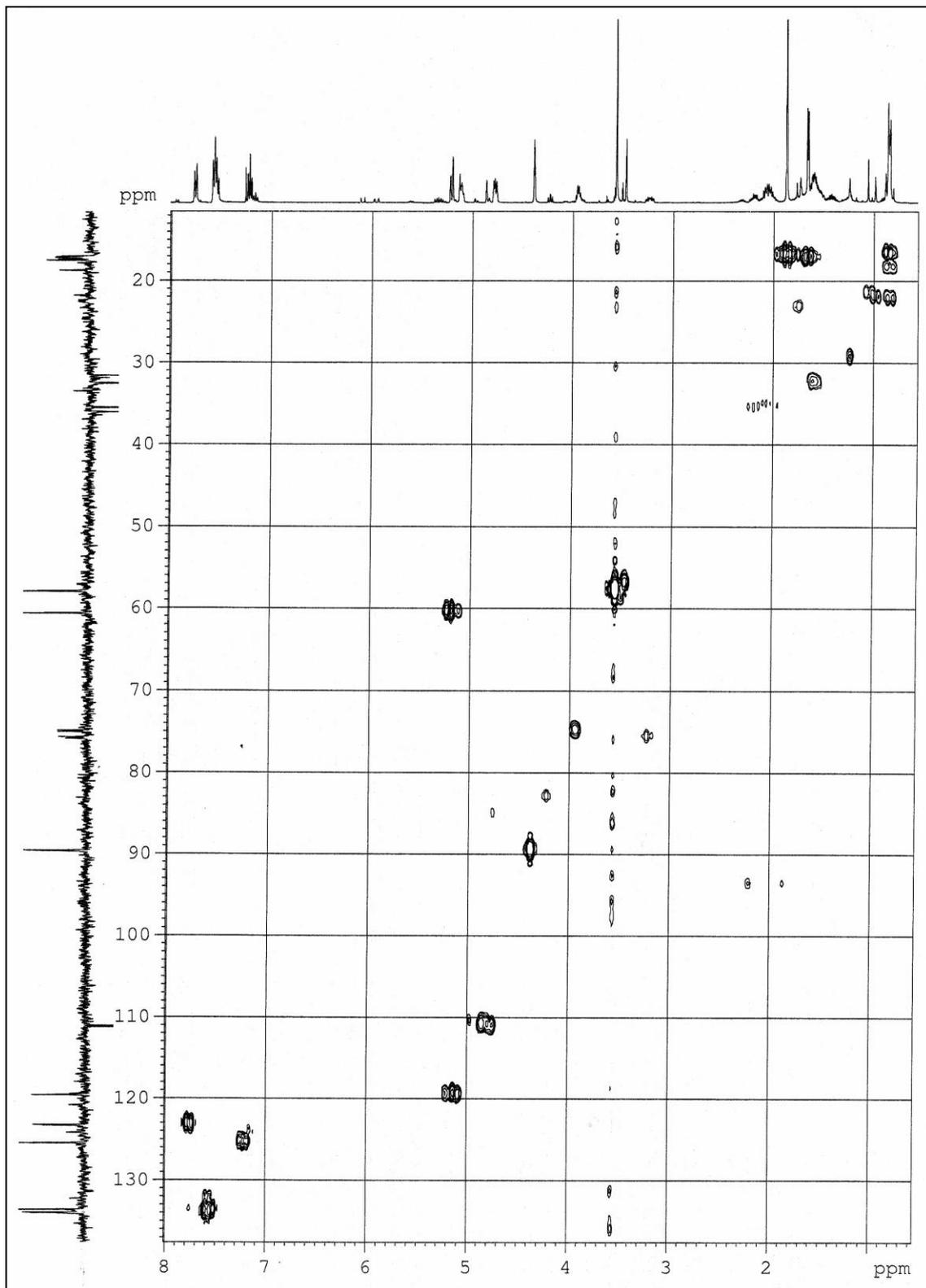


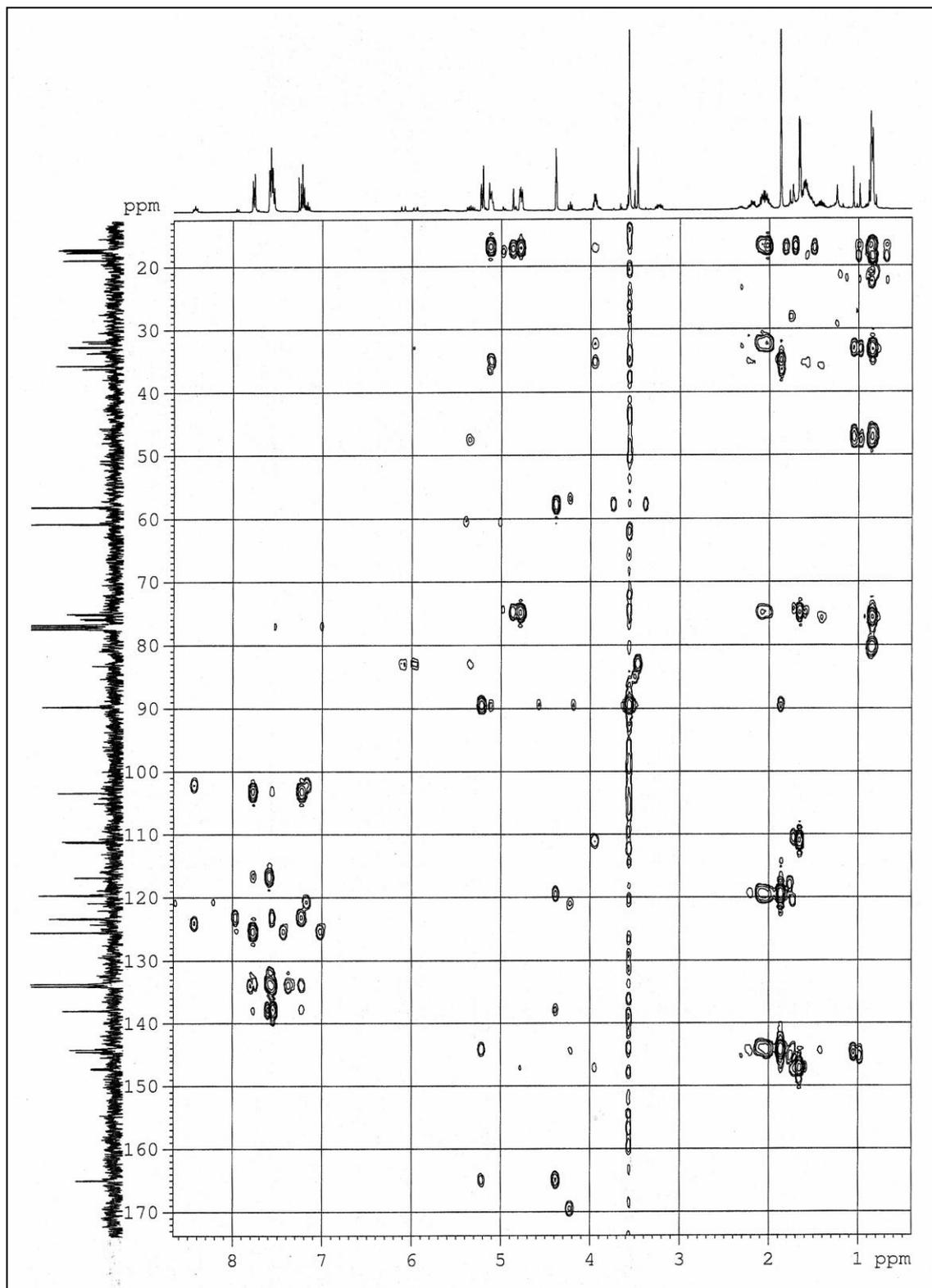


Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 60tE

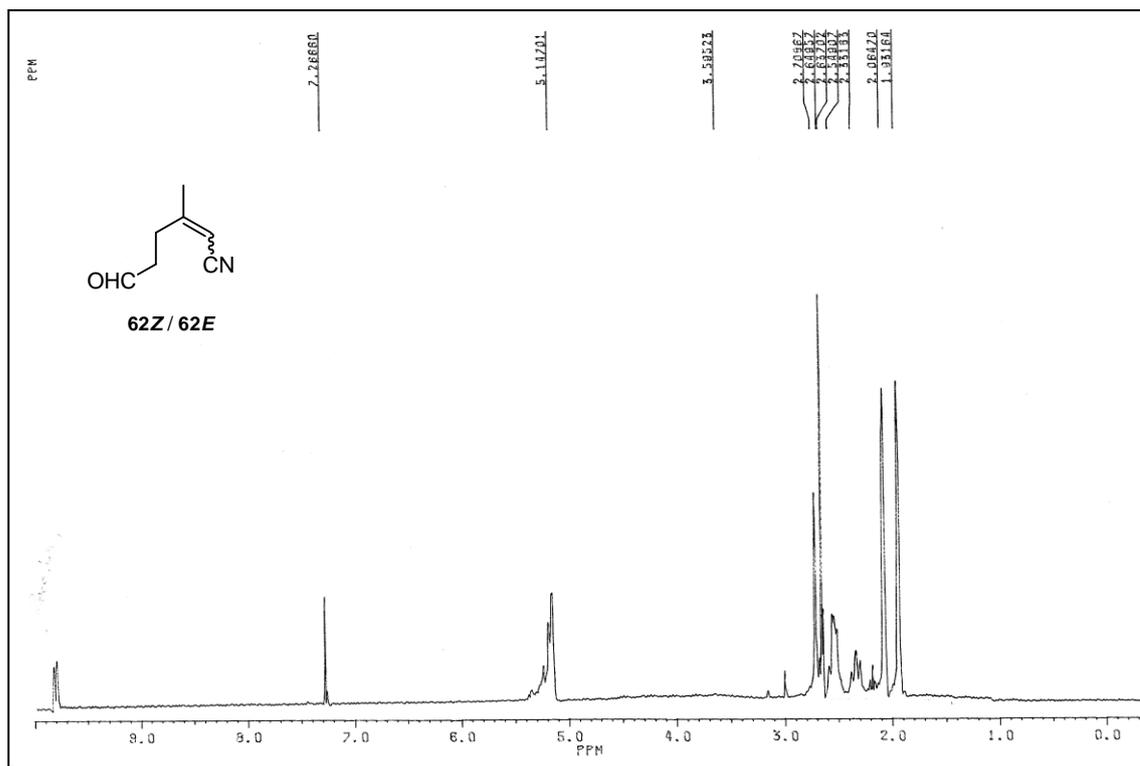




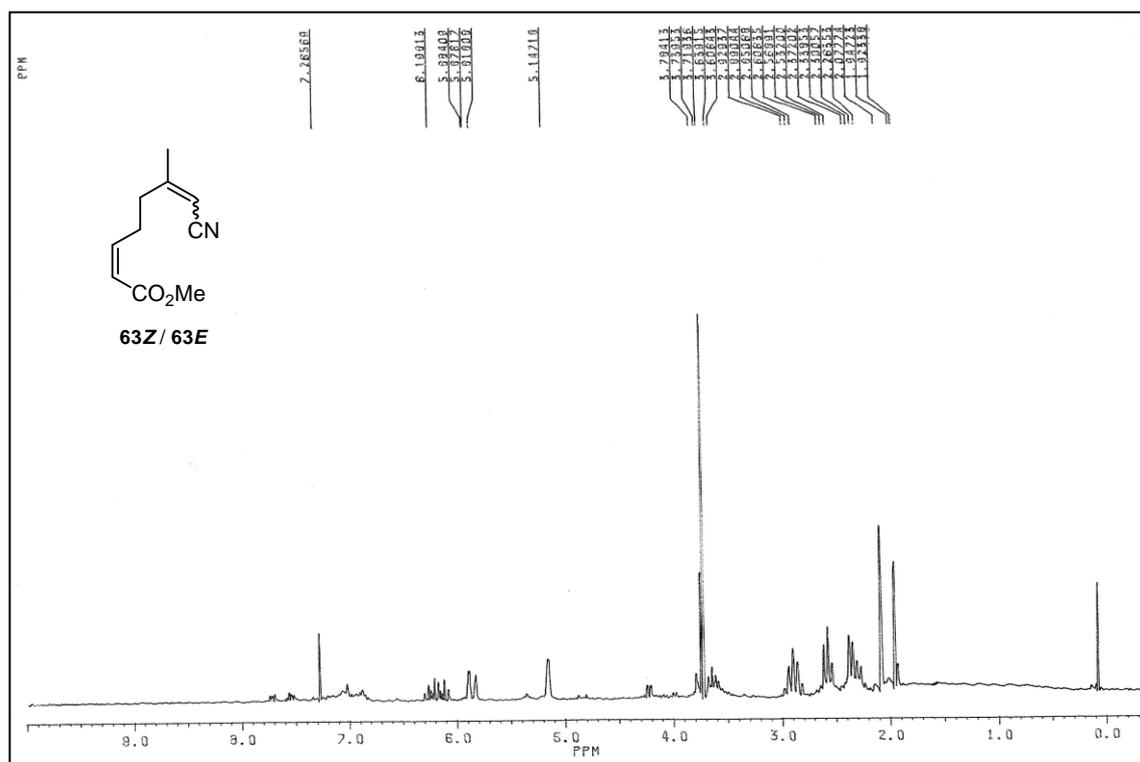




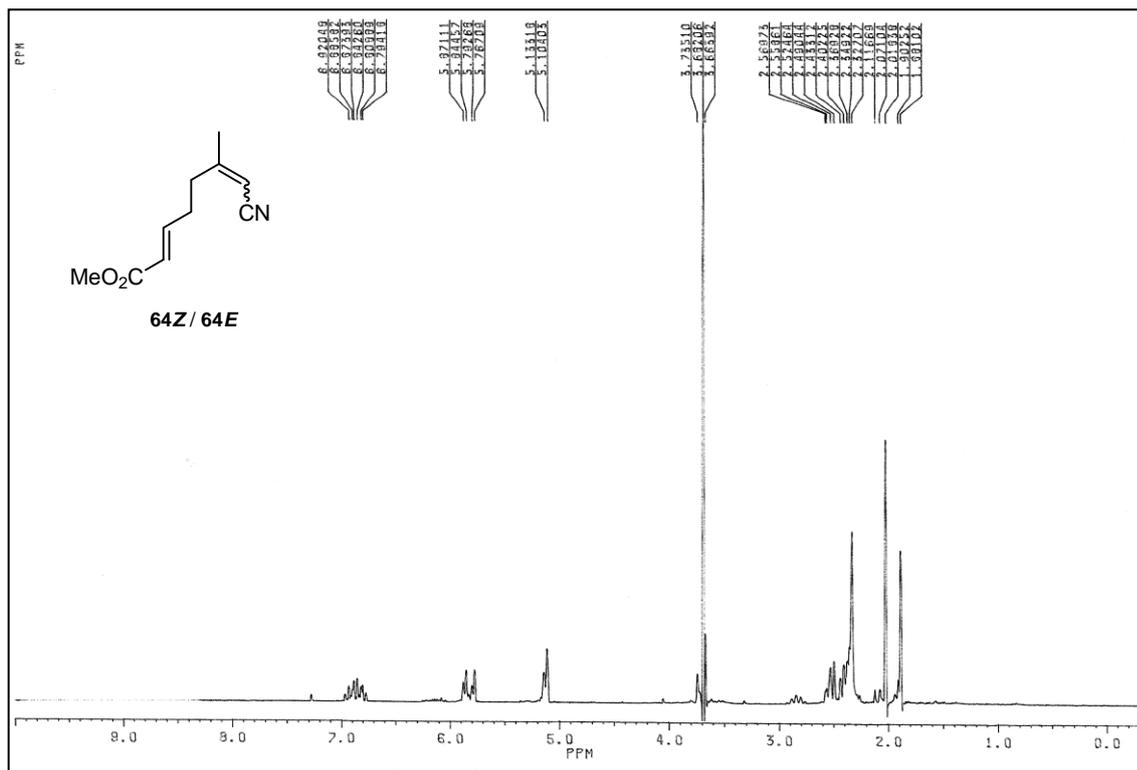
Espectro RMN ^1H de una mezcla de los compuestos 62Z y 62E



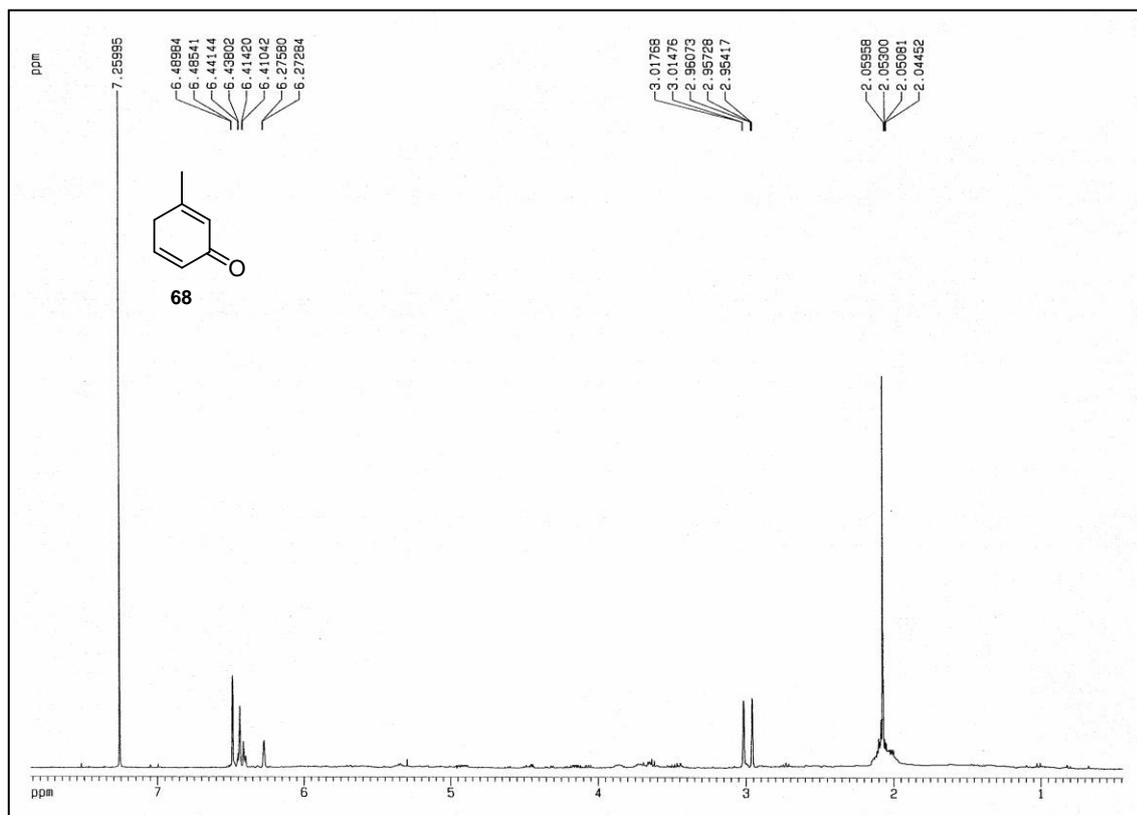
Espectro RMN ^1H de una mezcla de los compuestos 63Z y 63E

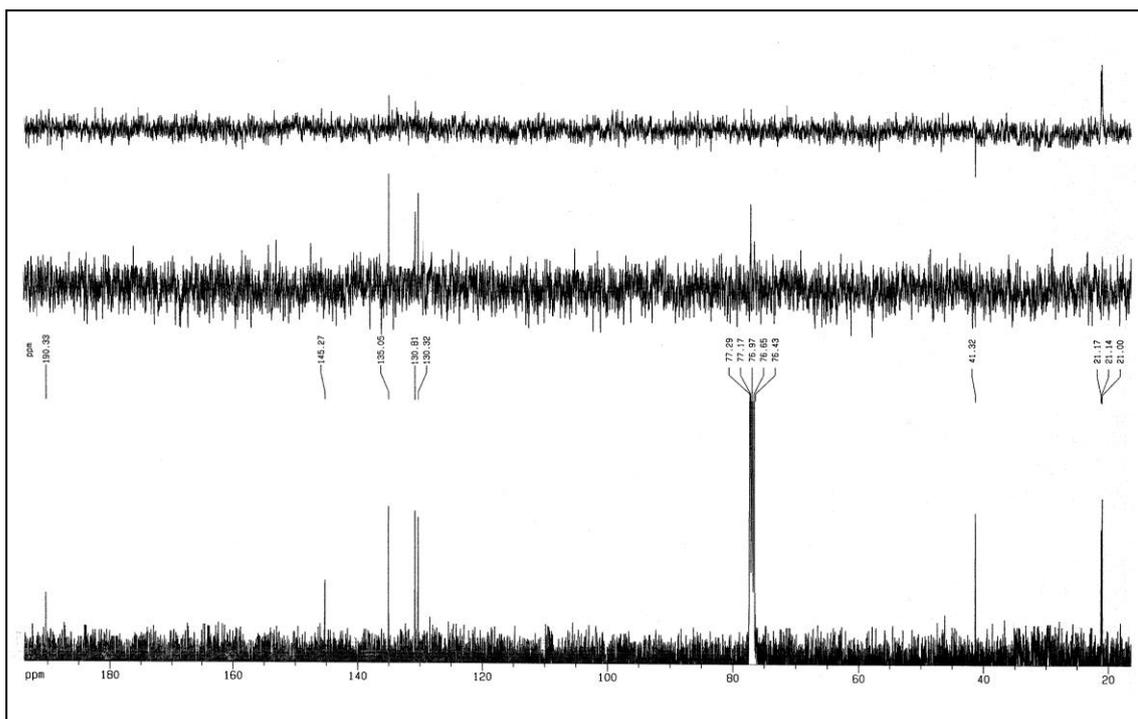


Espectro RMN ¹H de una mezcla de los compuestos 64Z y 64E

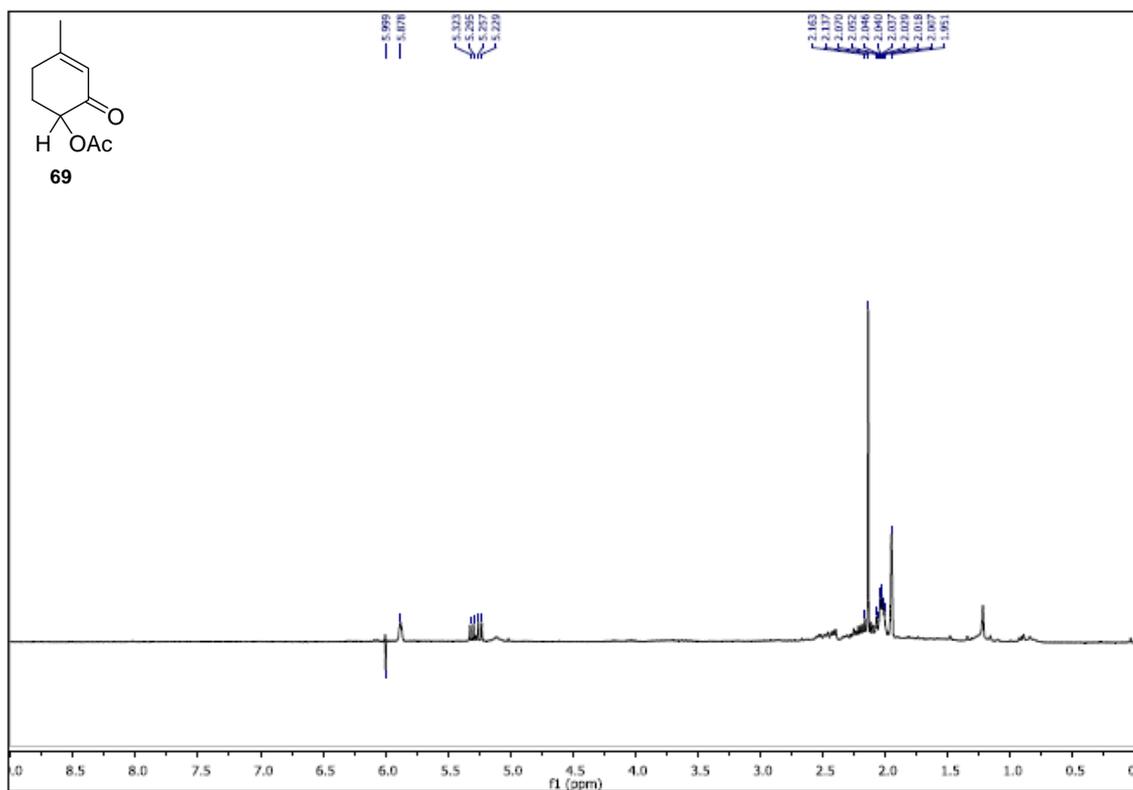


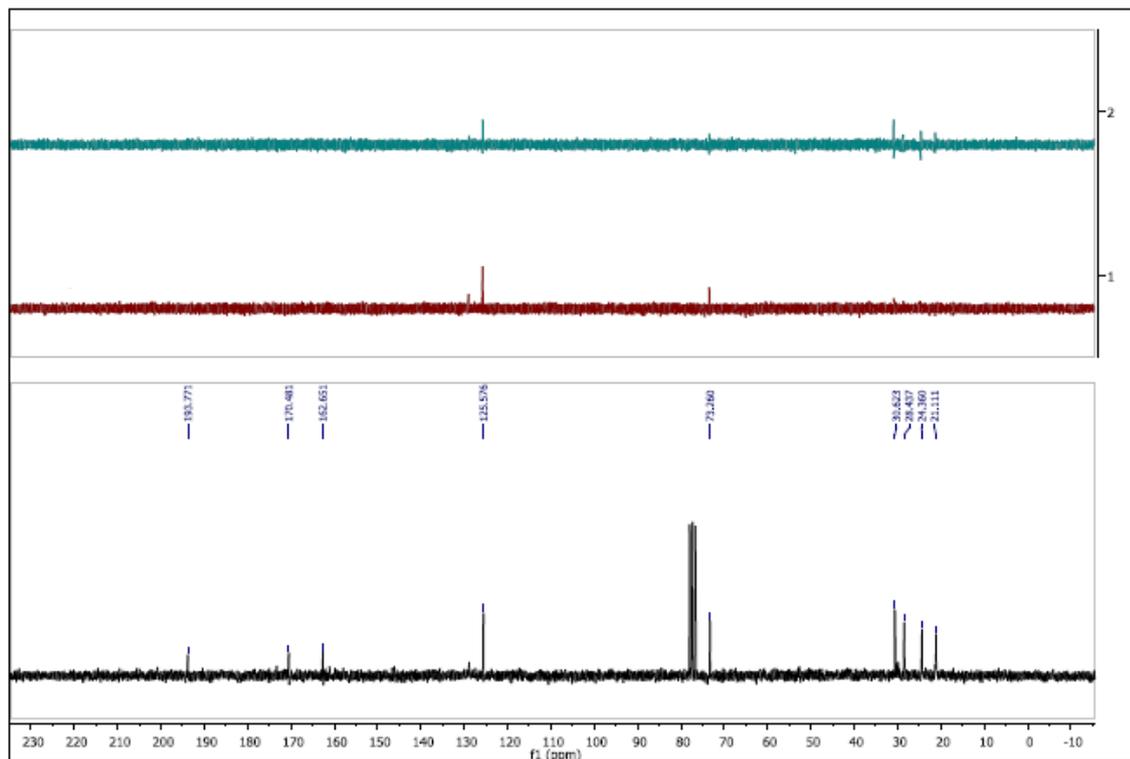
Espectros RMN ¹H y RMN ¹³C del compuesto 68



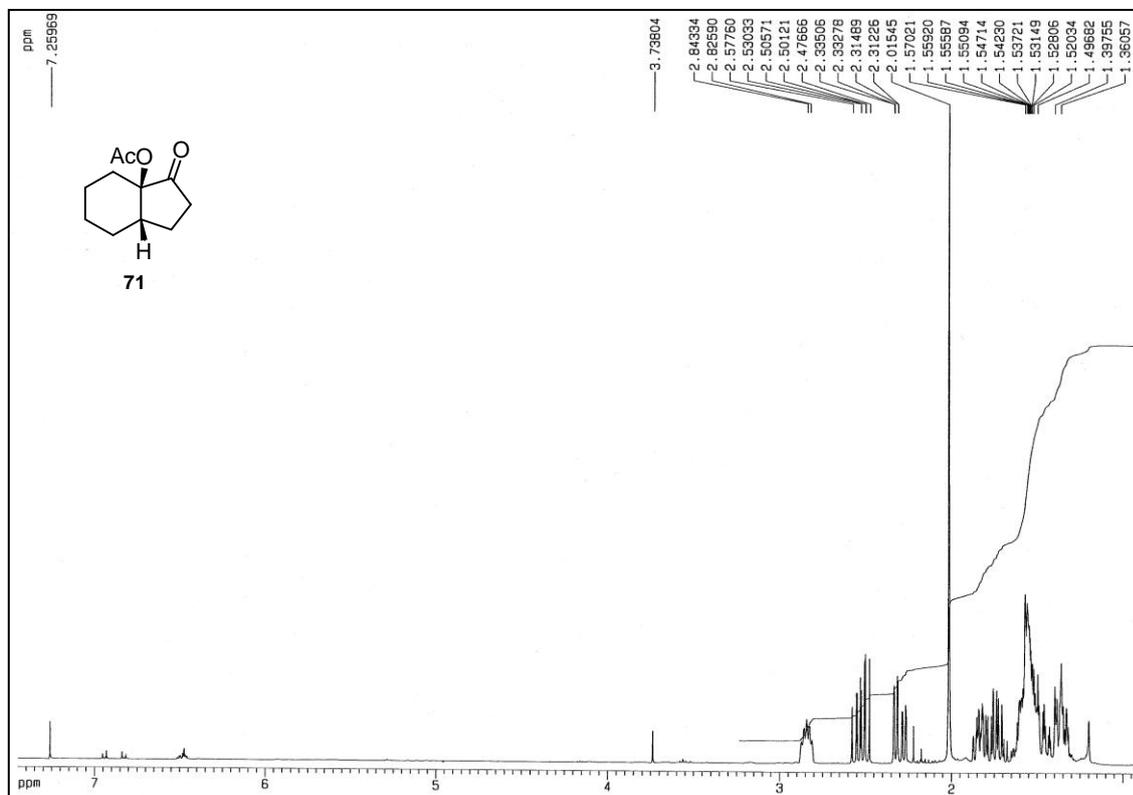


Espectros RMN ^1H y RMN ^{13}C del compuesto 69

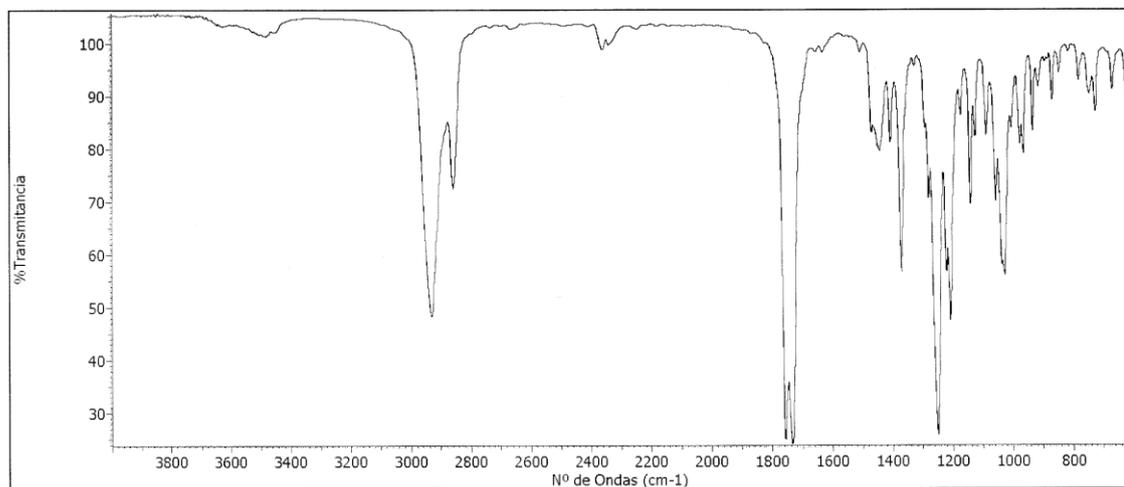
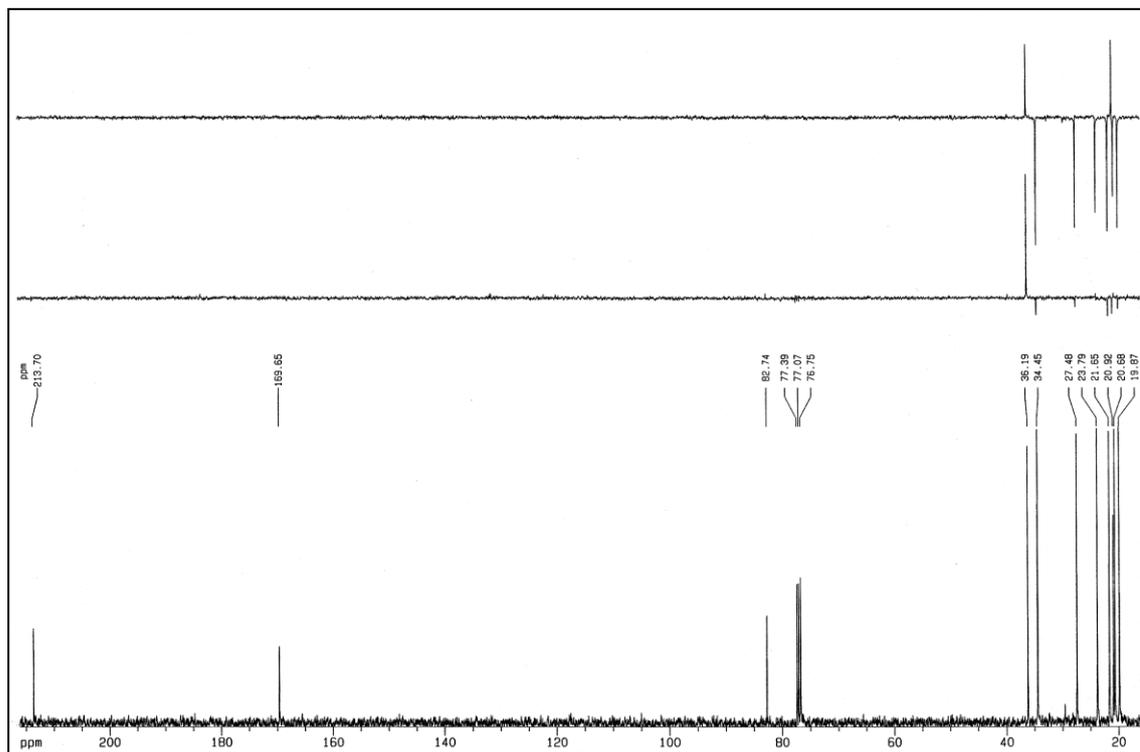


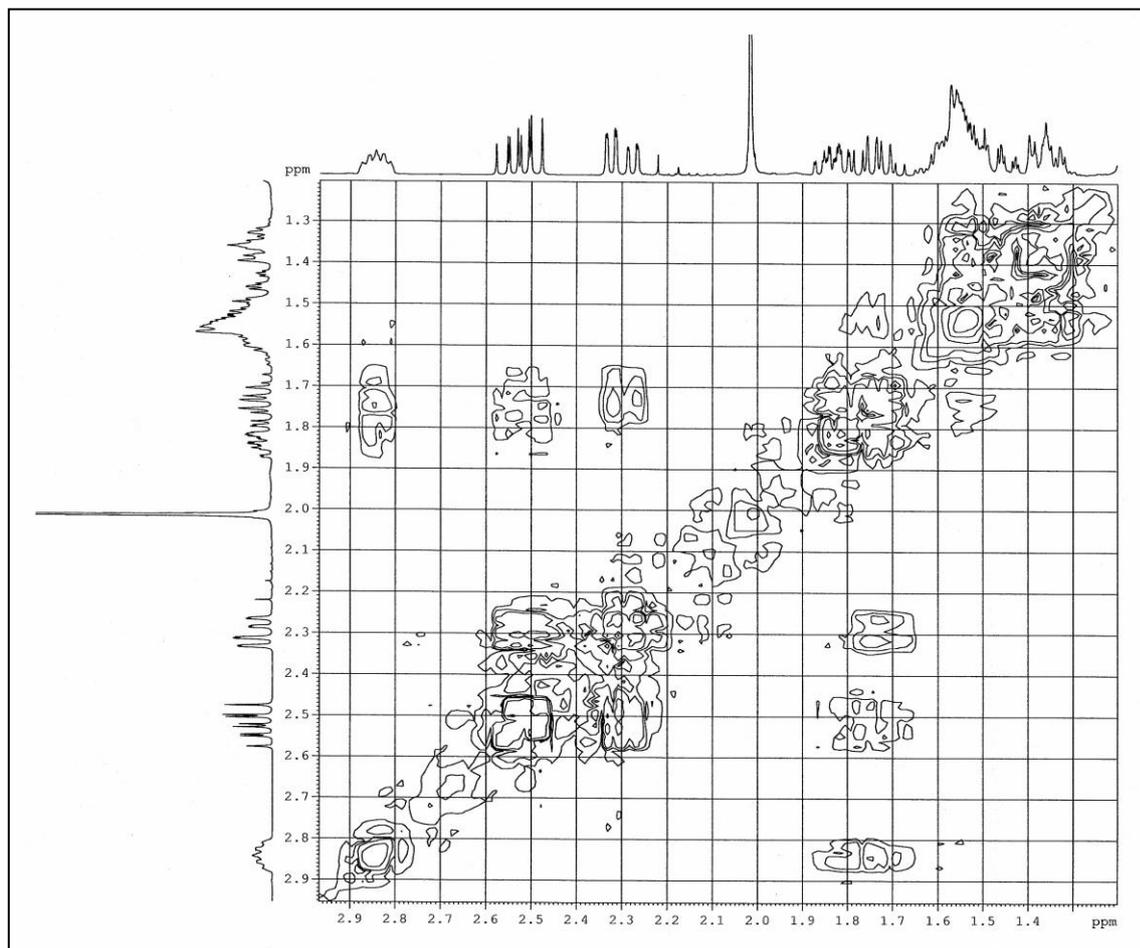


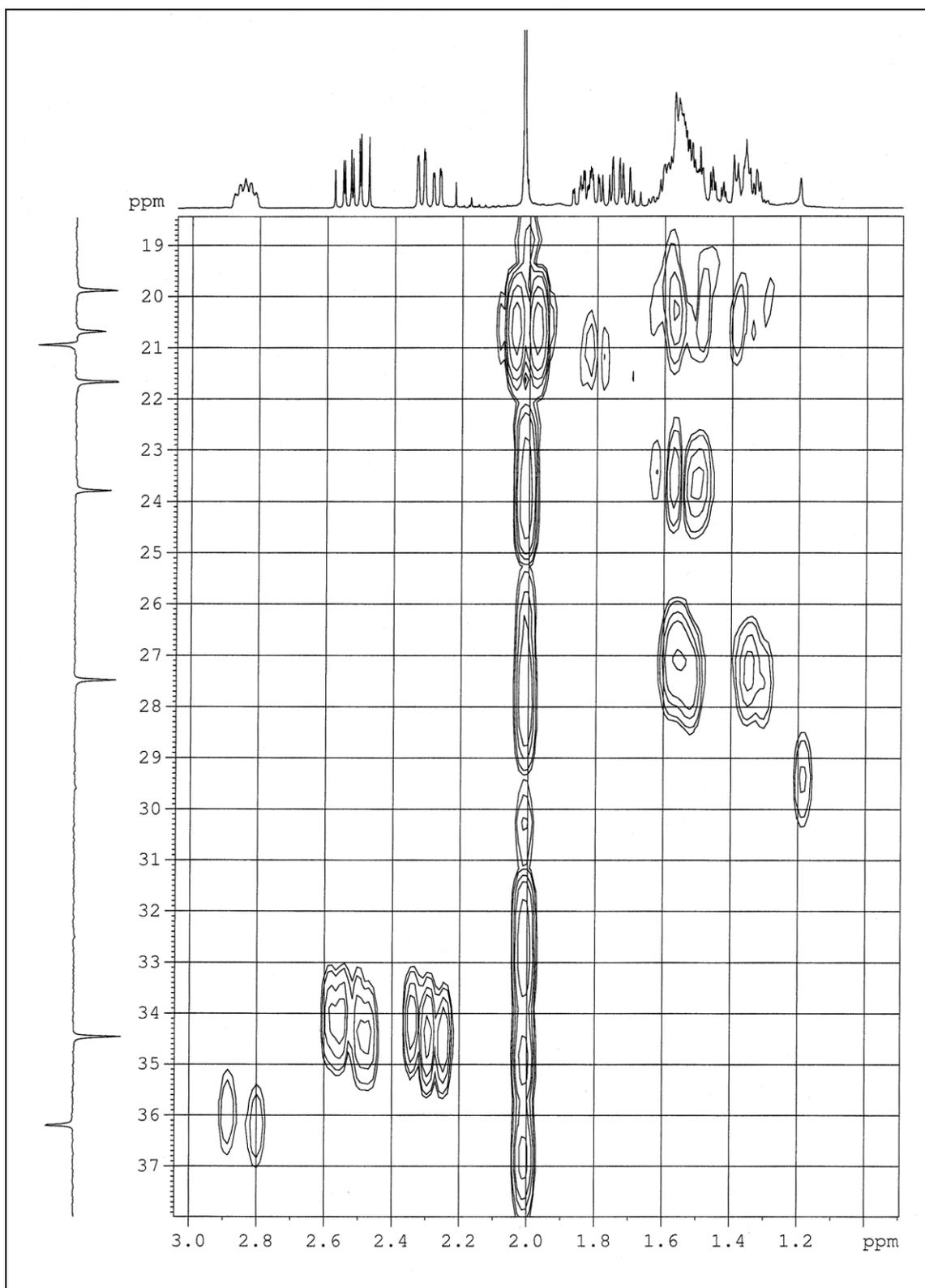
Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, IR, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 71

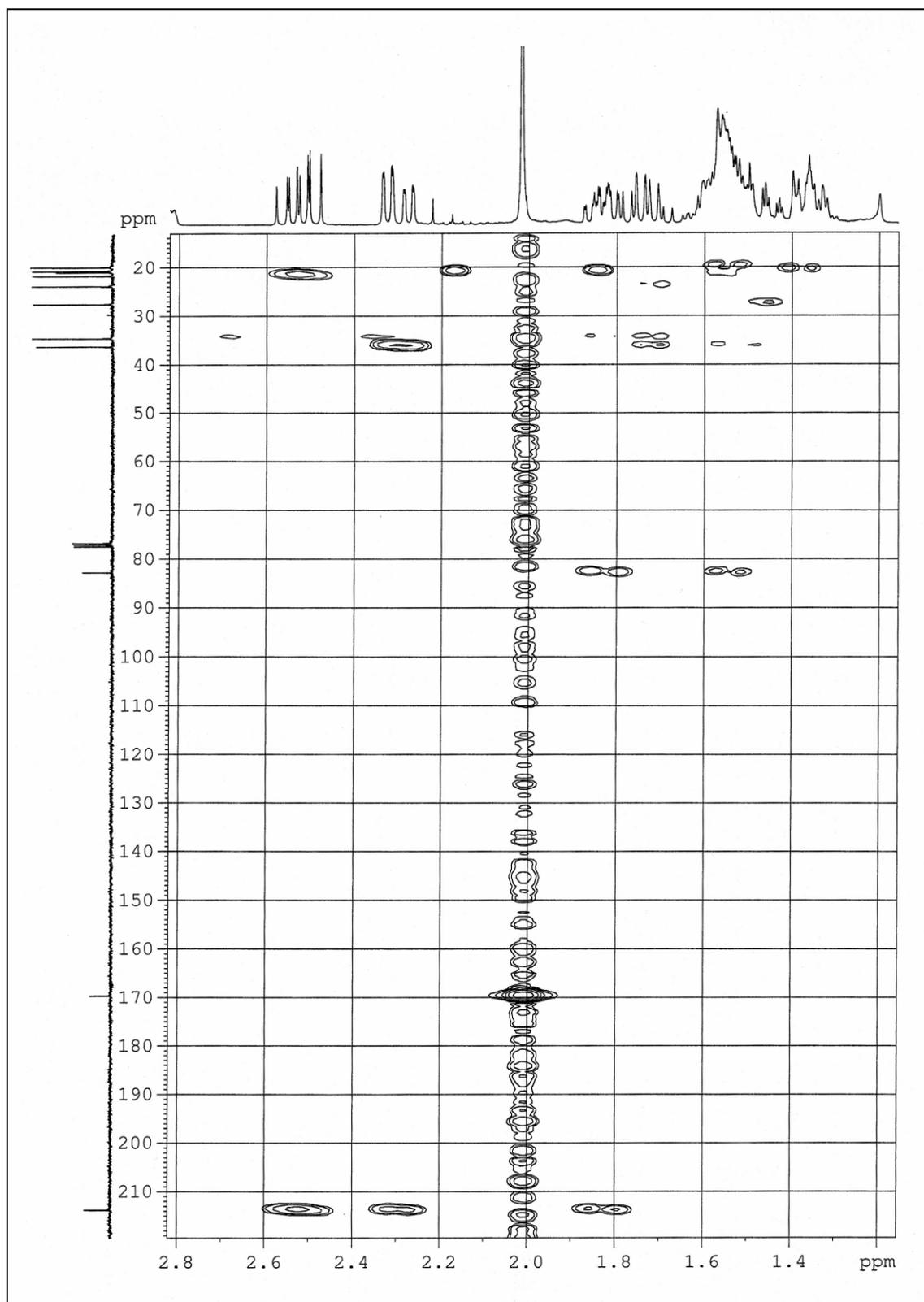


Espectros

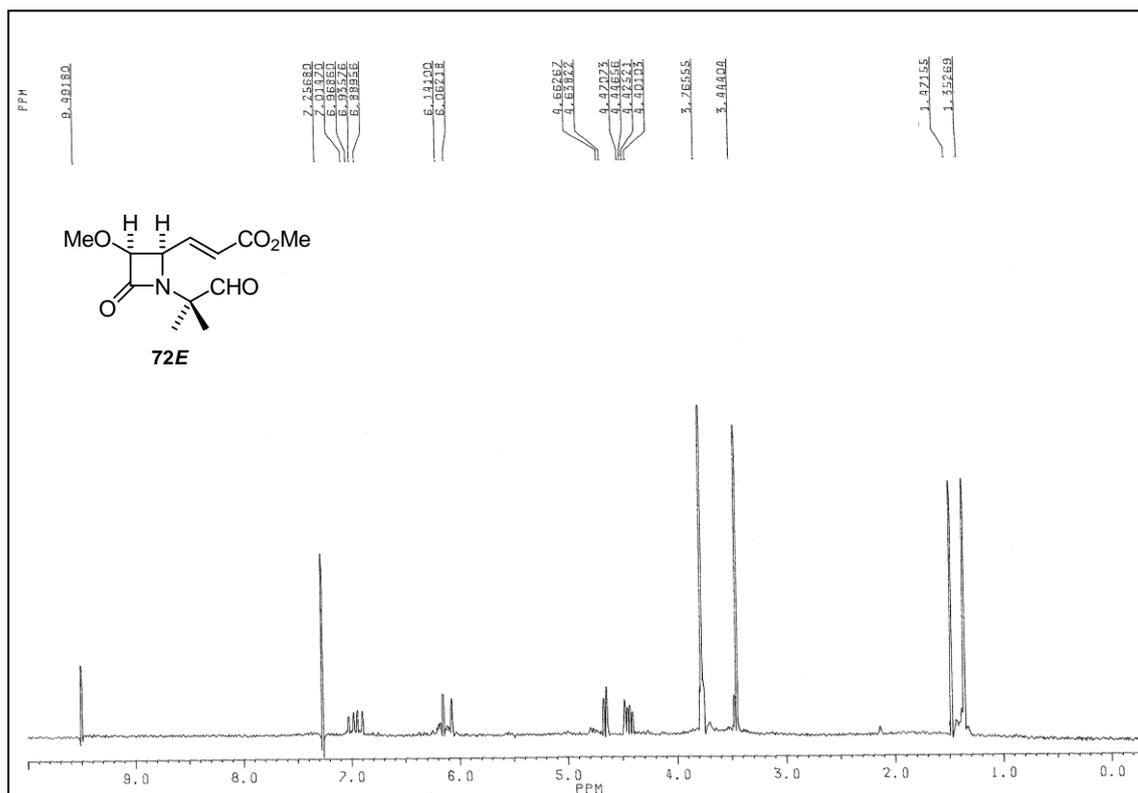




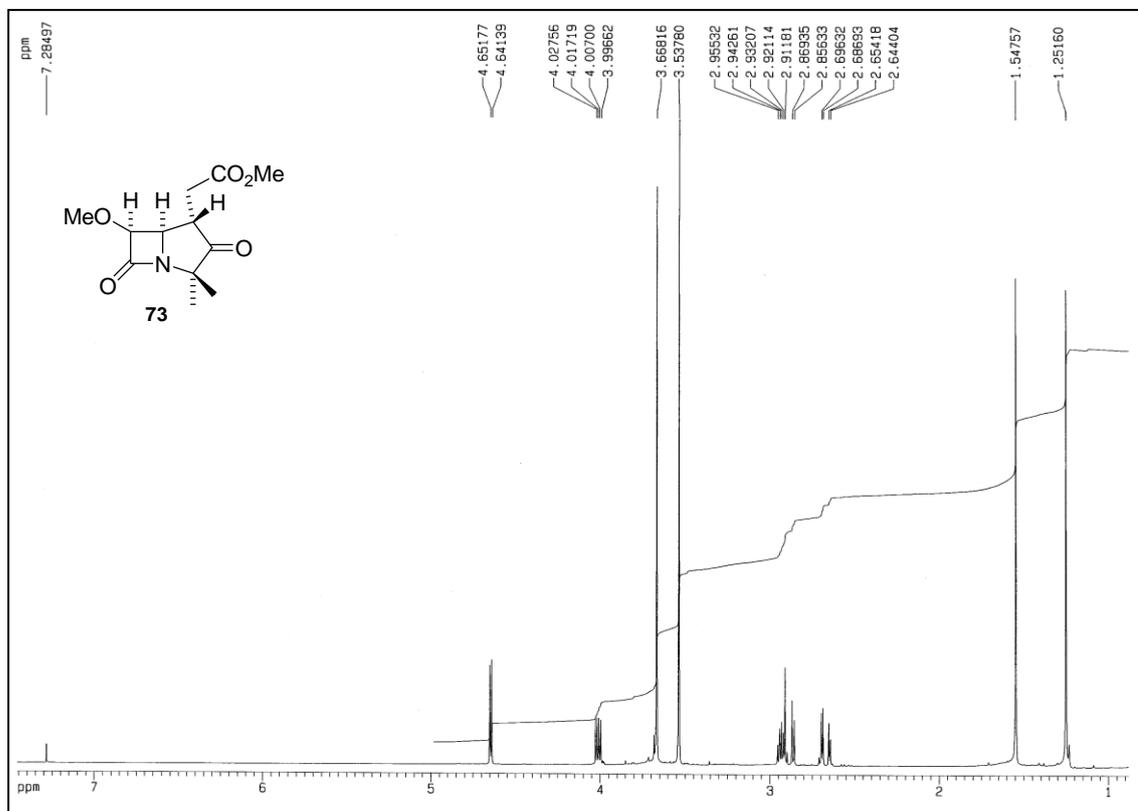




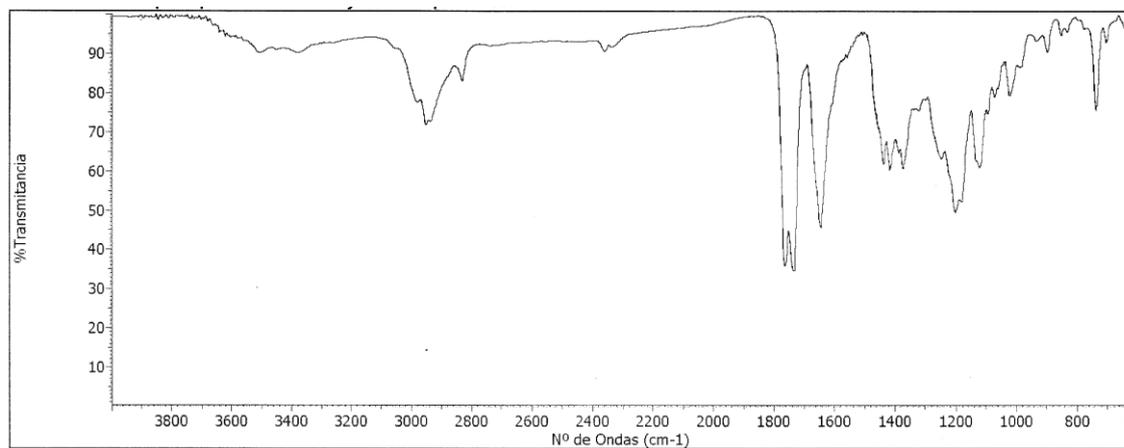
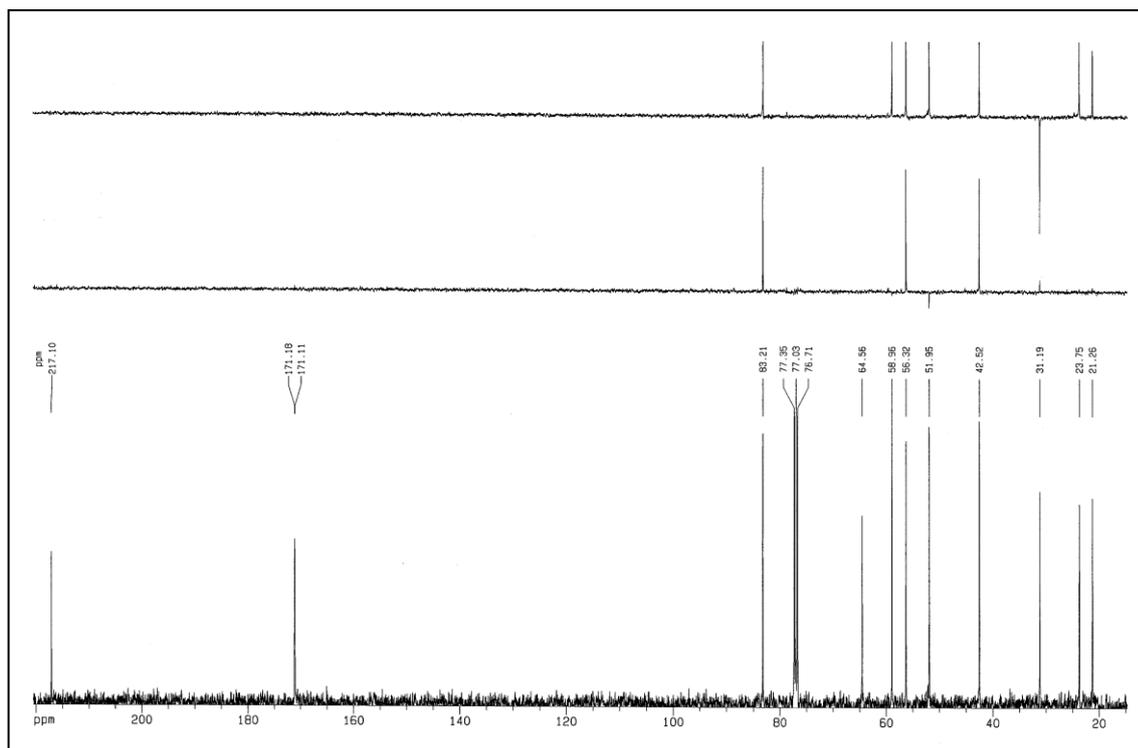
Espectro RMN ¹H del compuesto 72E

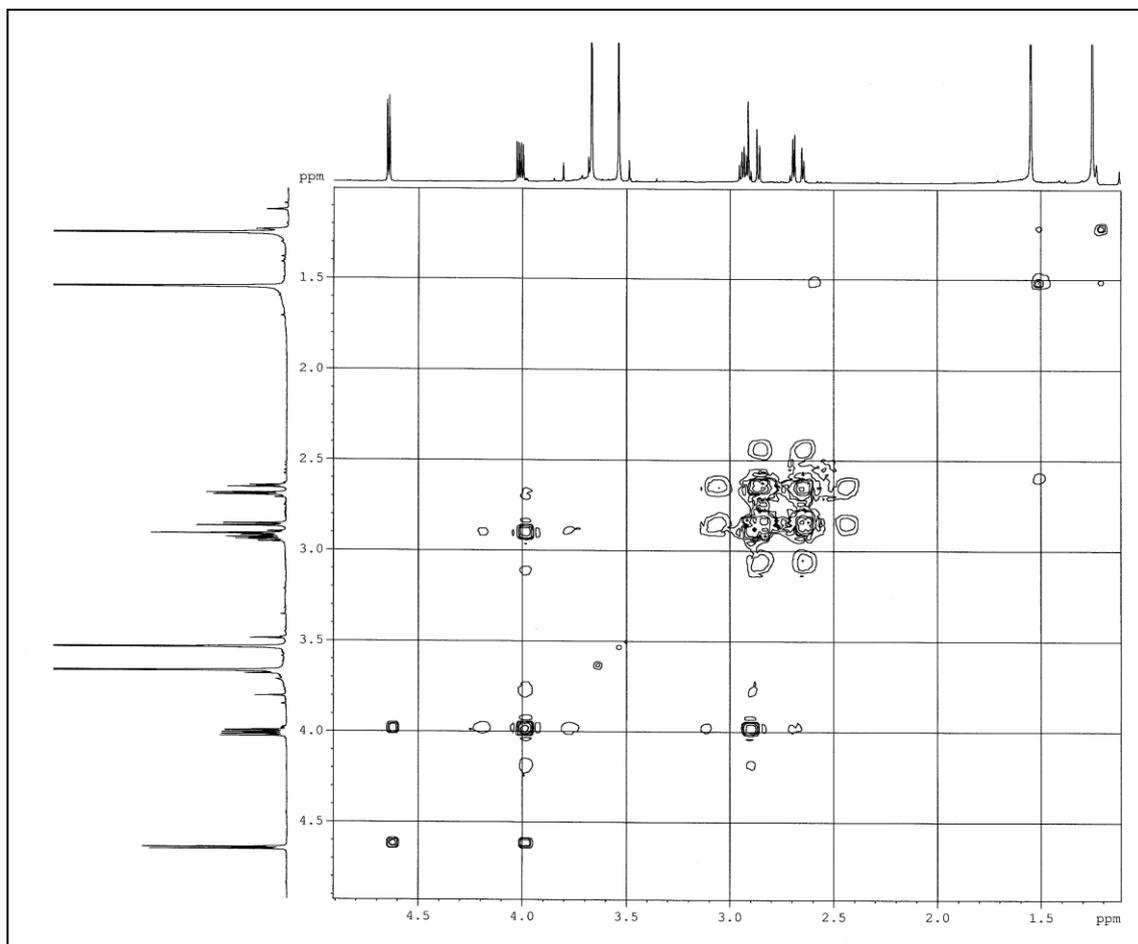


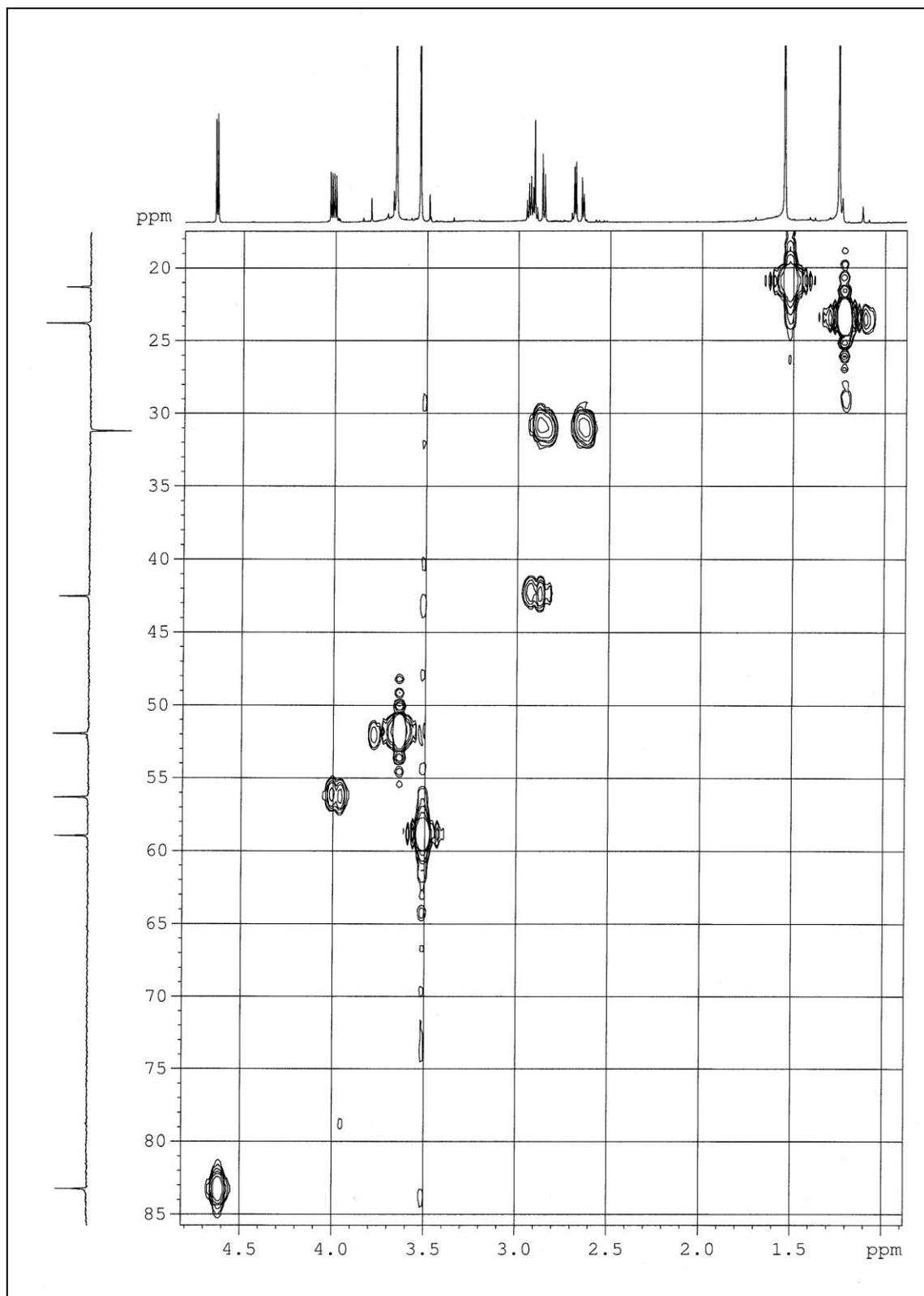
Espectros RMN ¹H, RMN ¹³C, IR, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 73

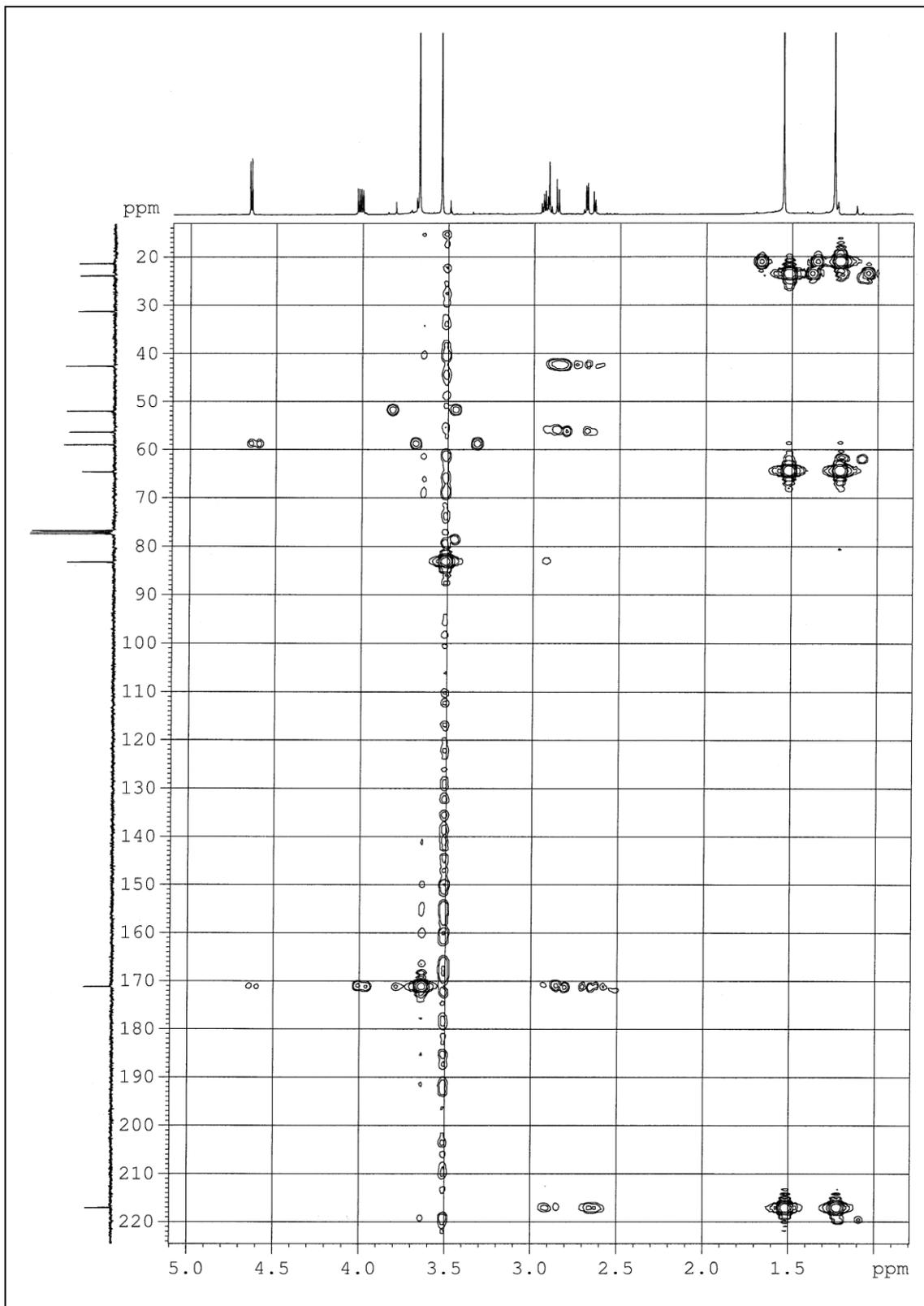


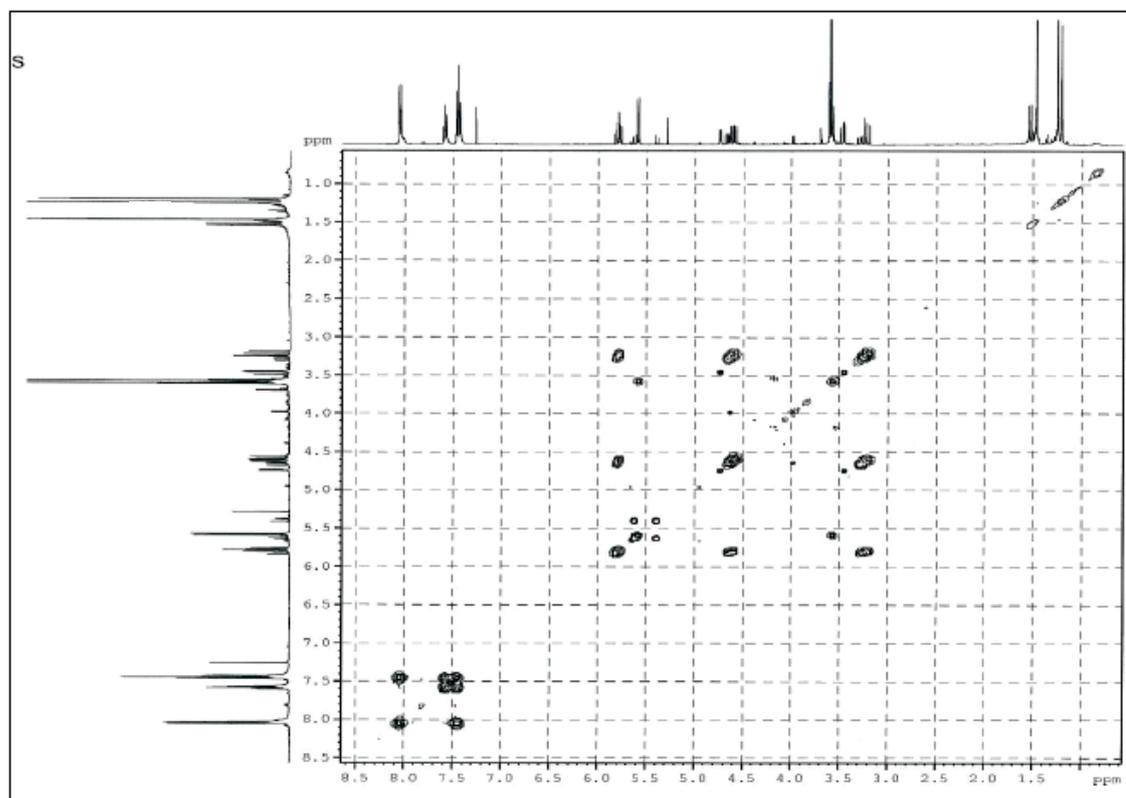
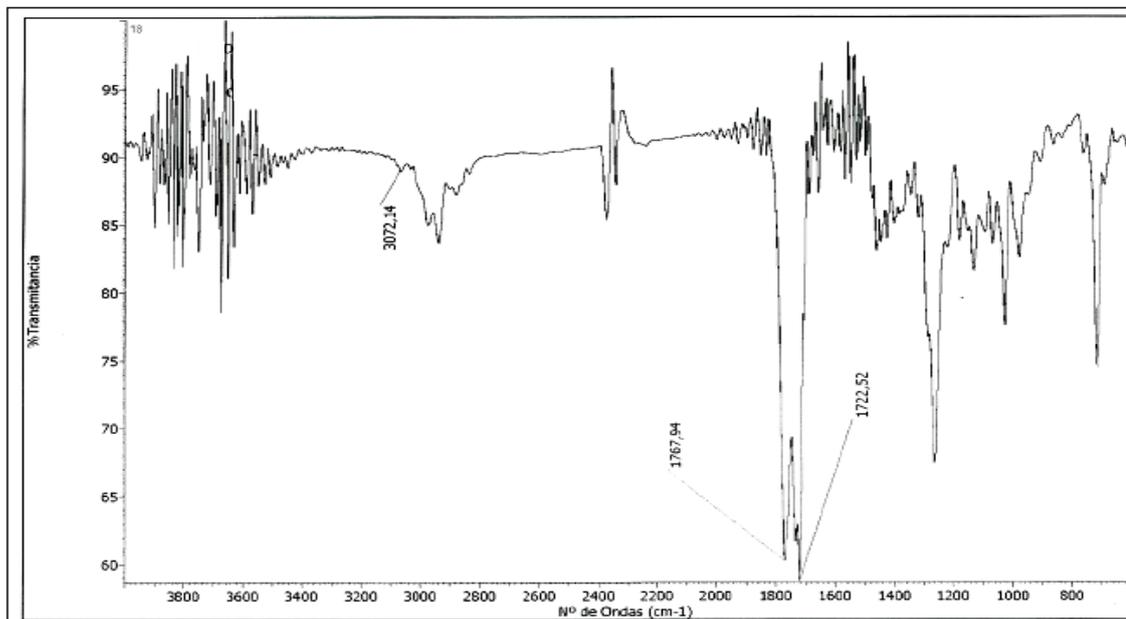
Espectros

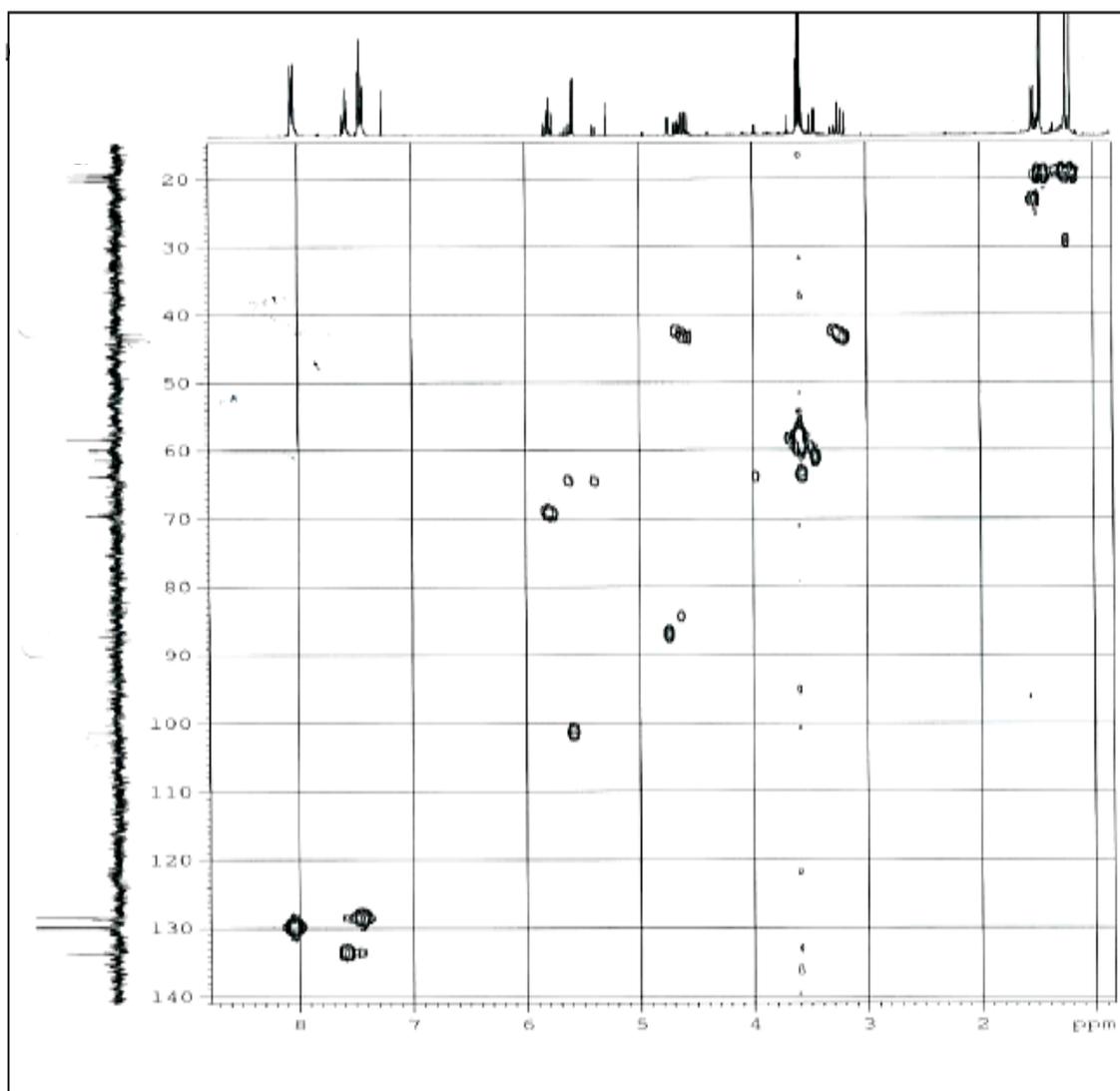


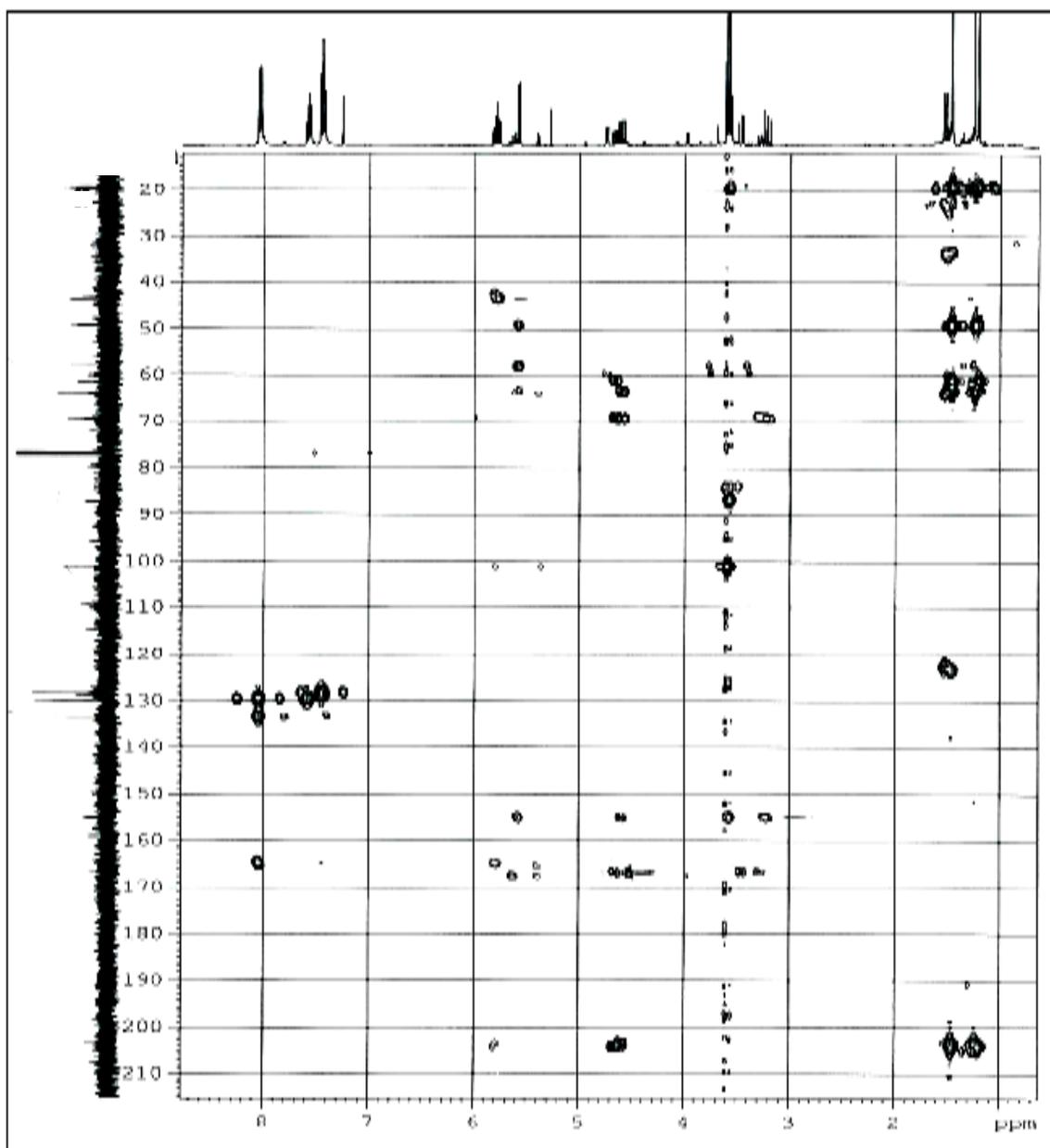




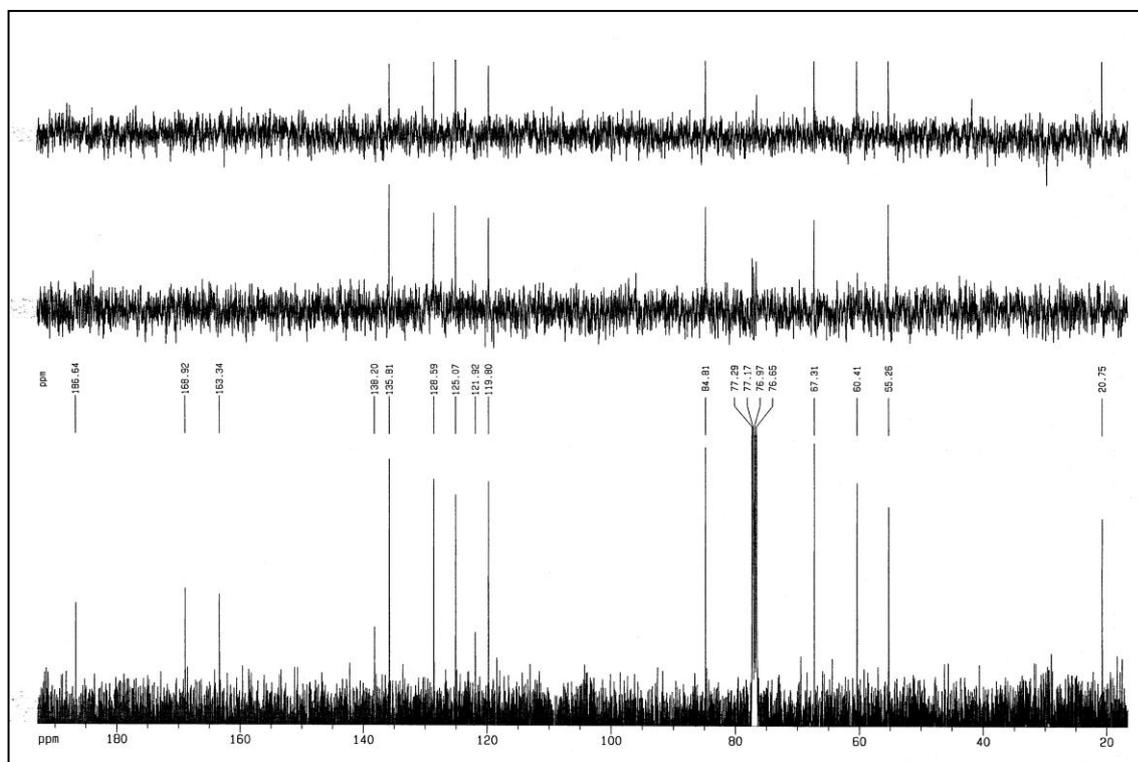
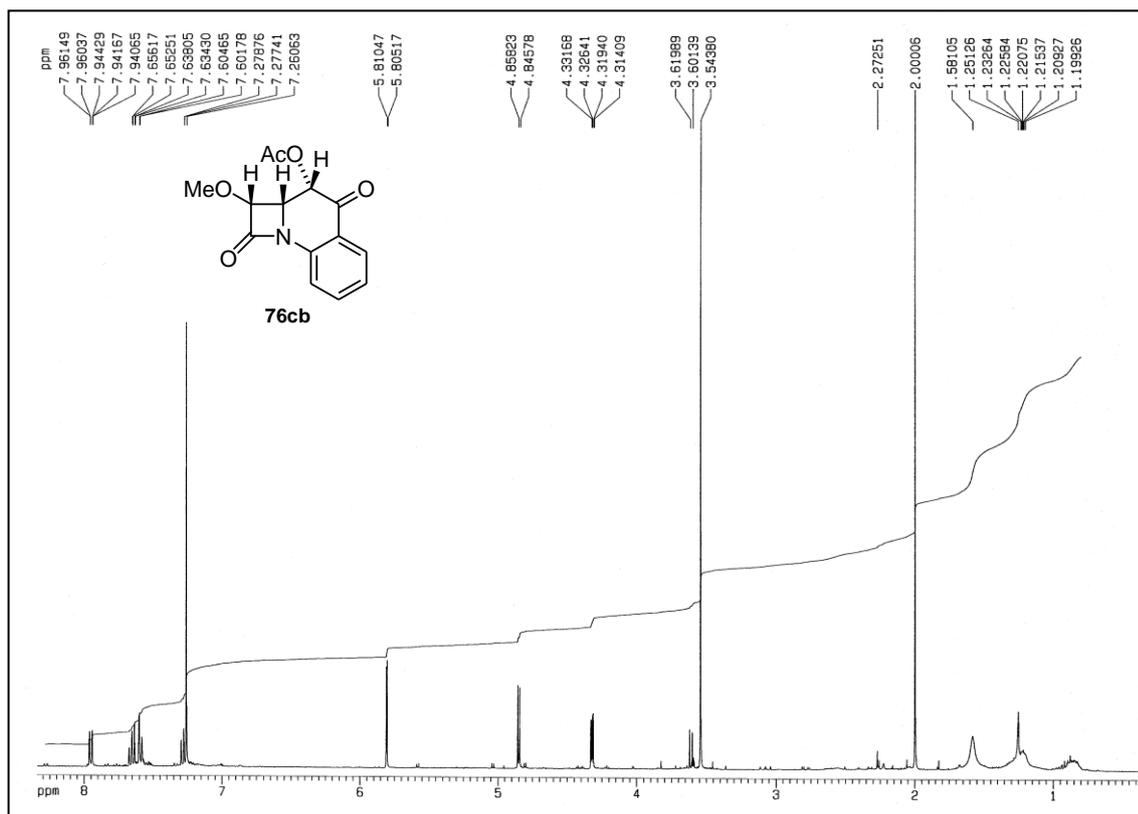




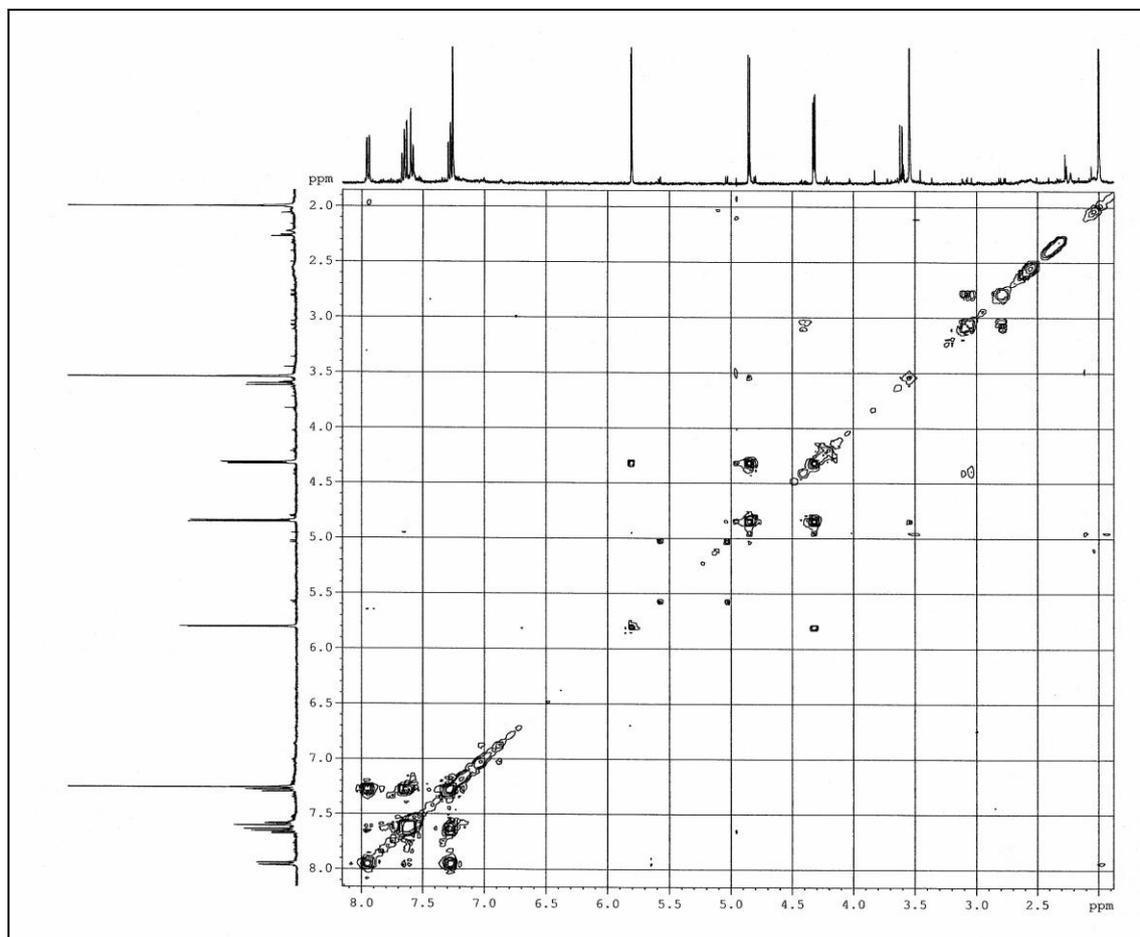
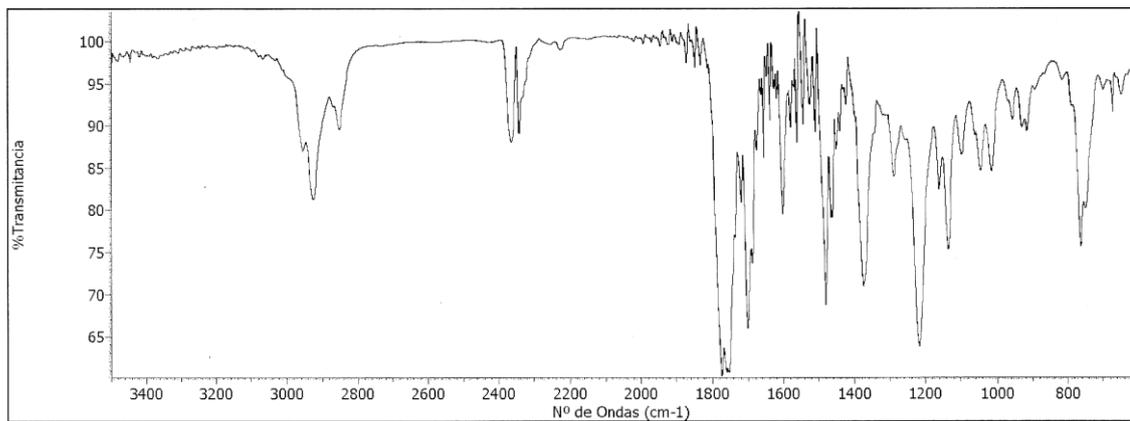


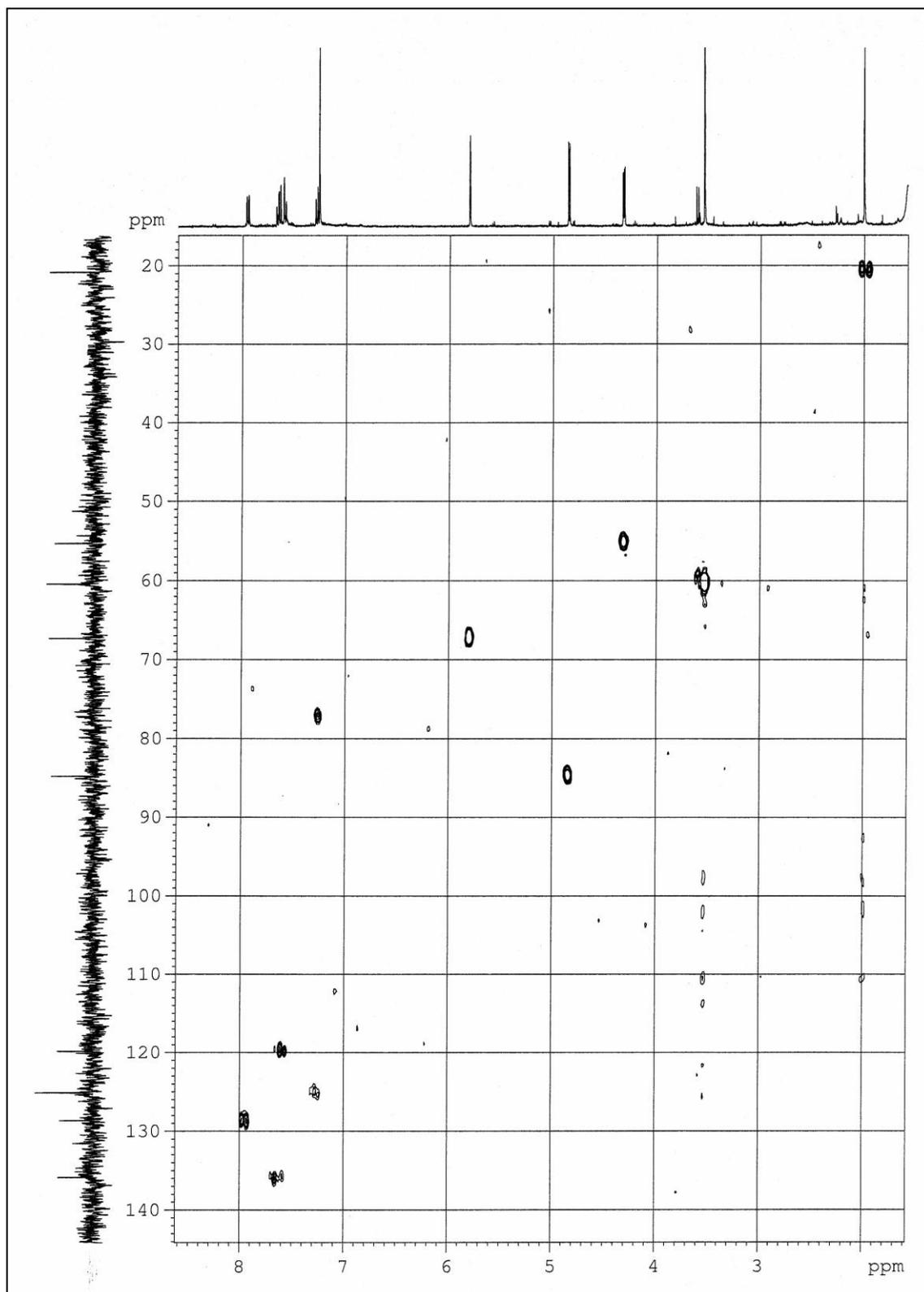


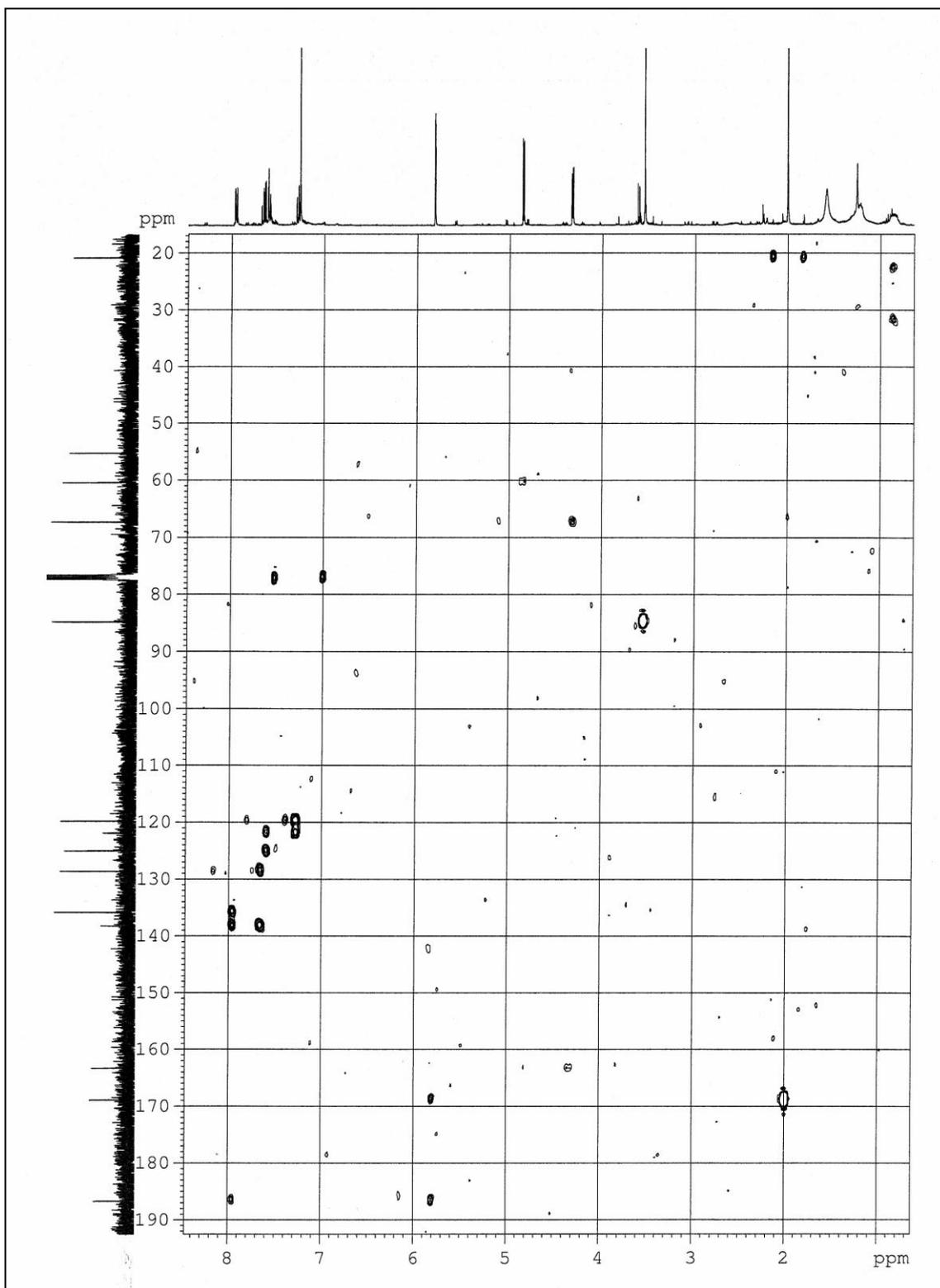
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 76cb



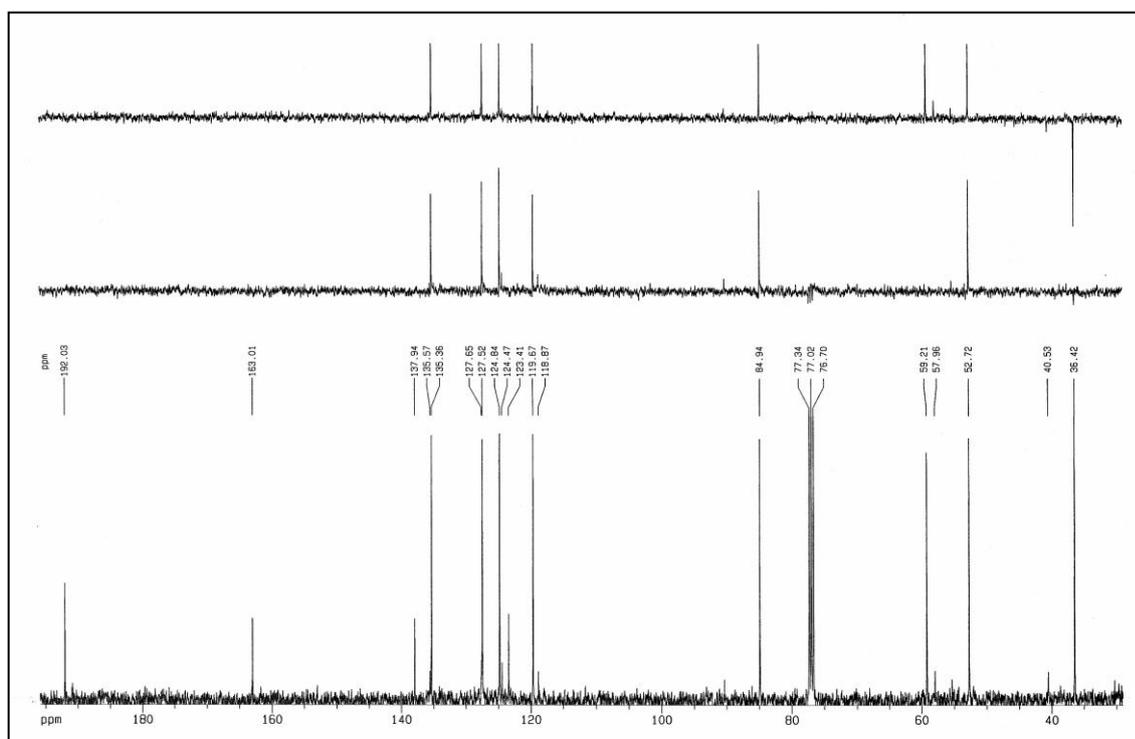
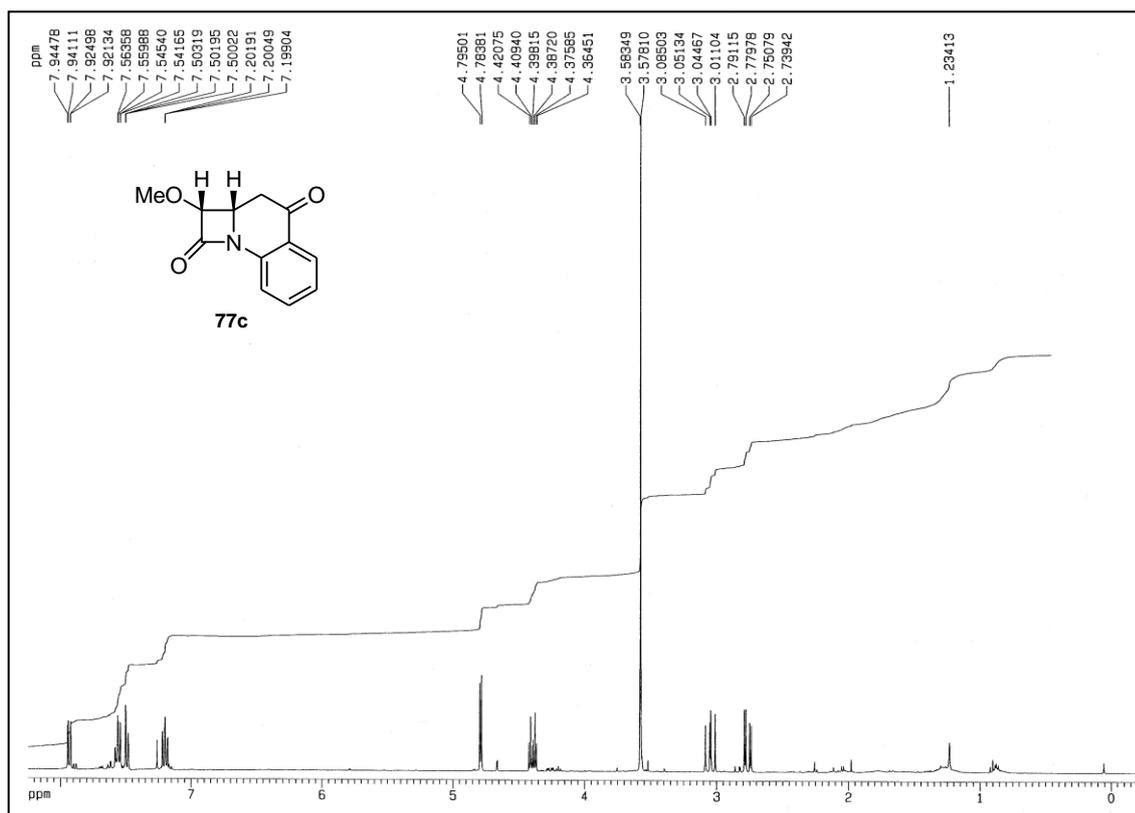
Espectros



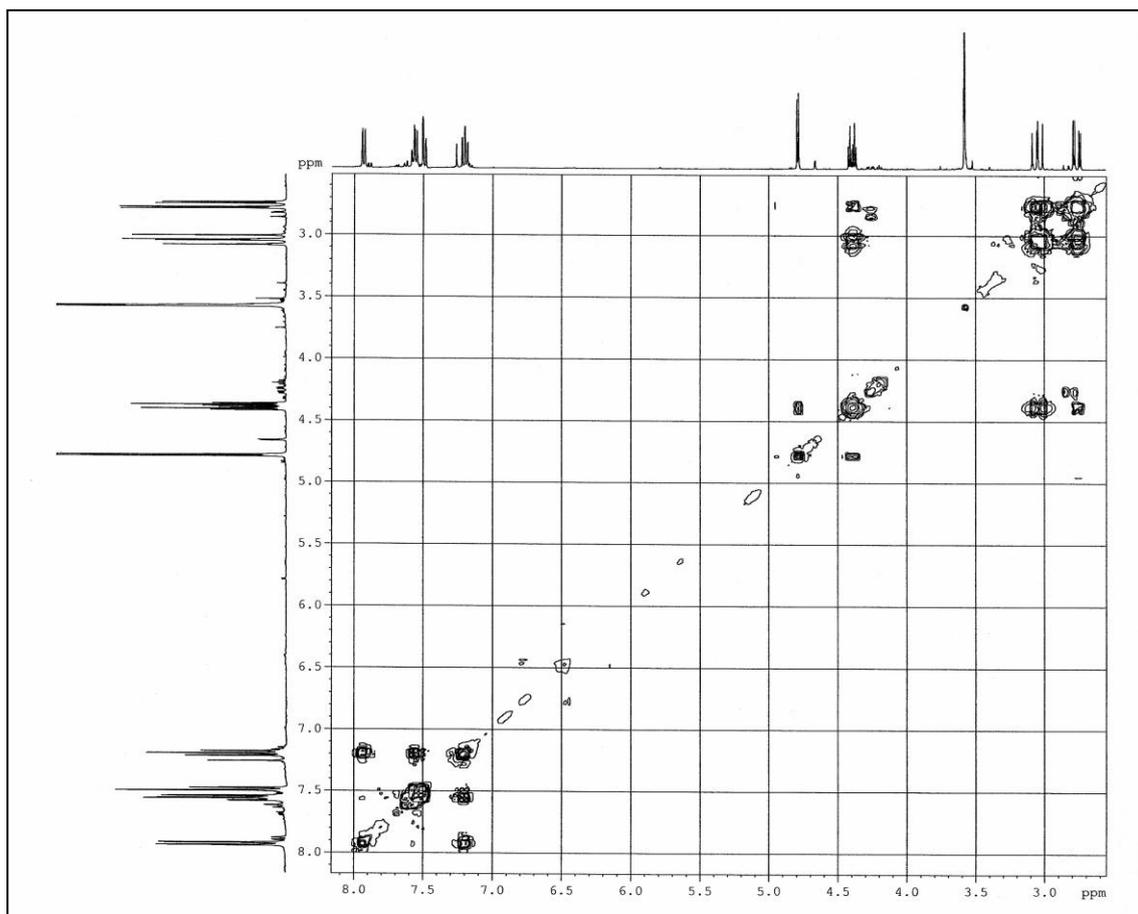
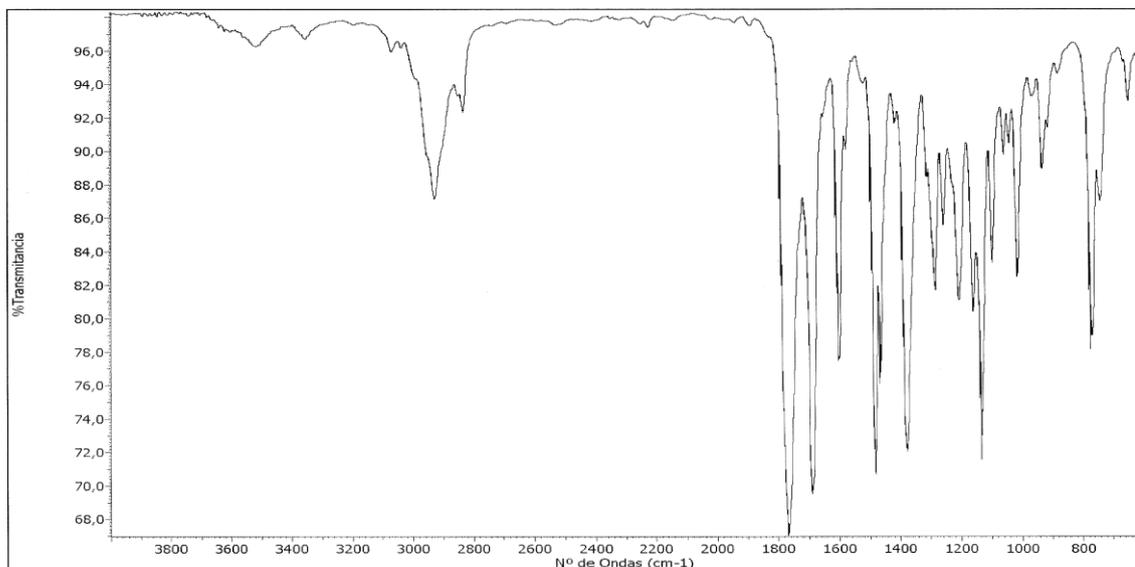


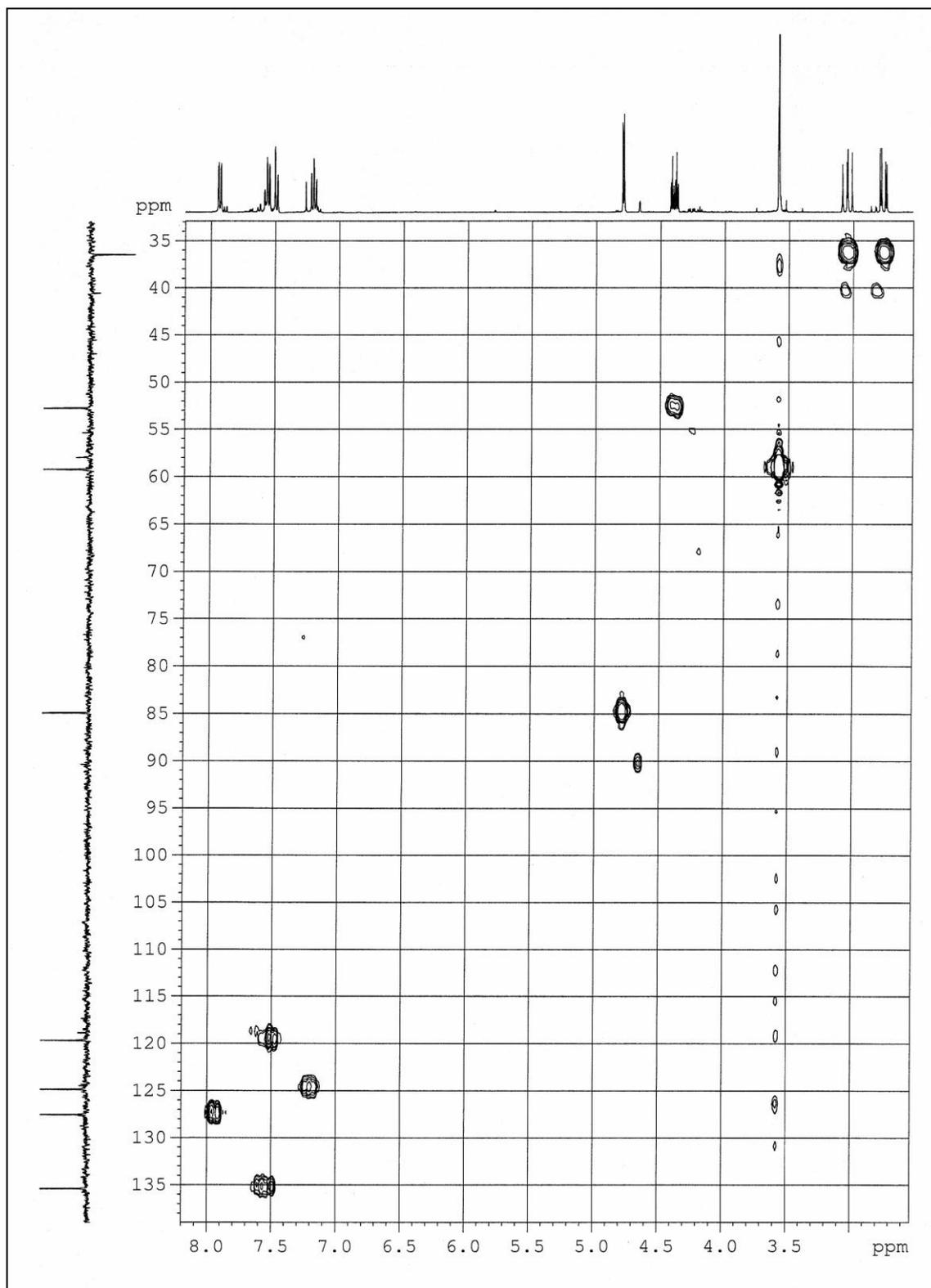


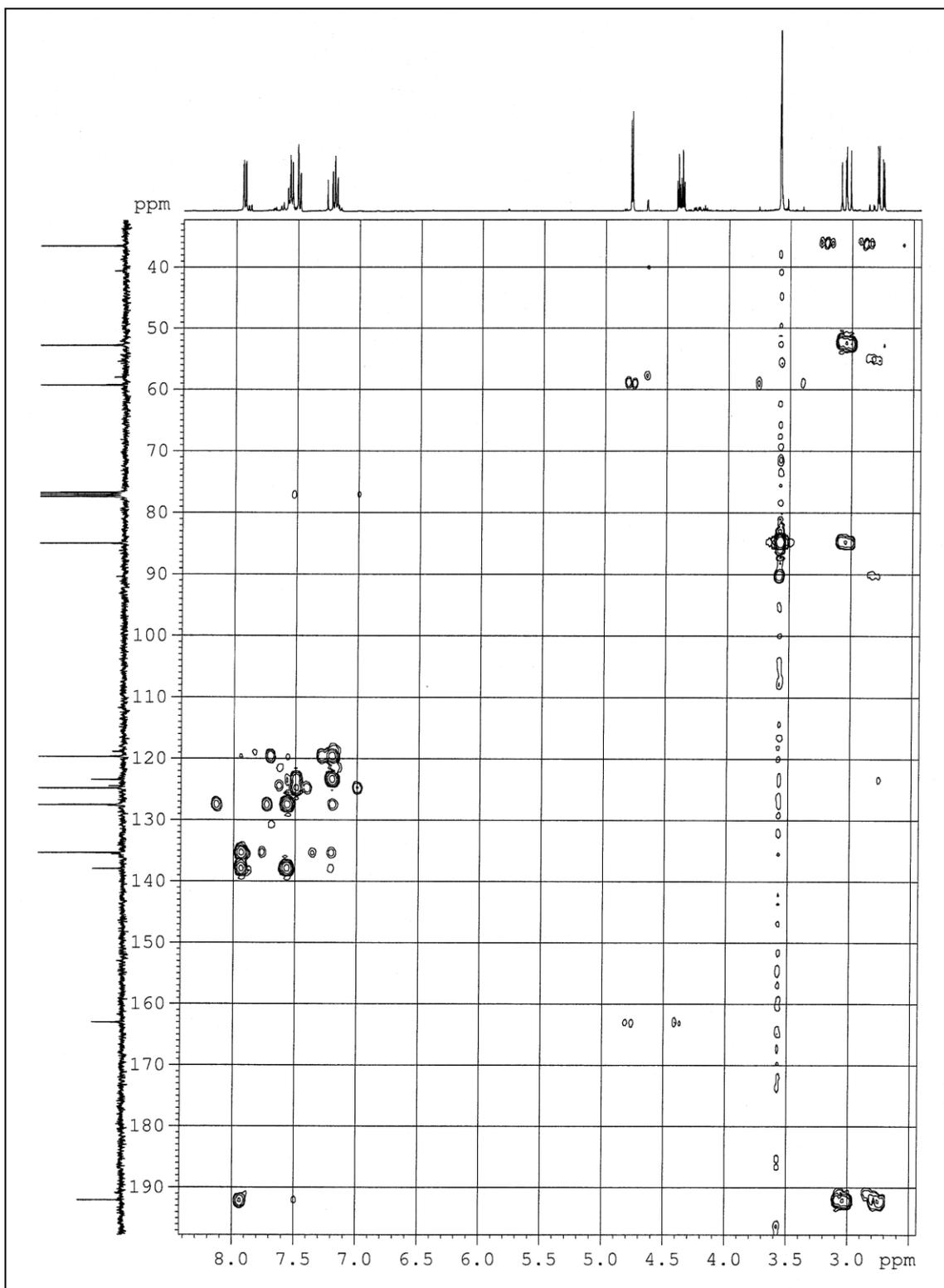
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 77c



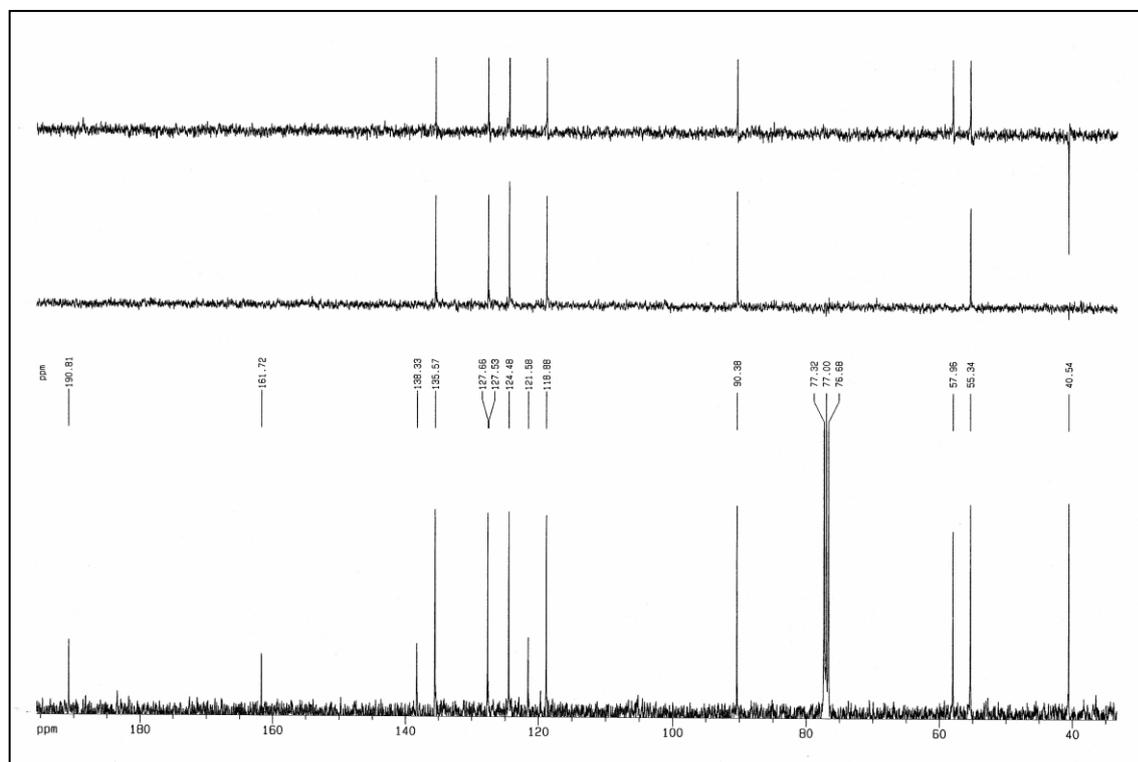
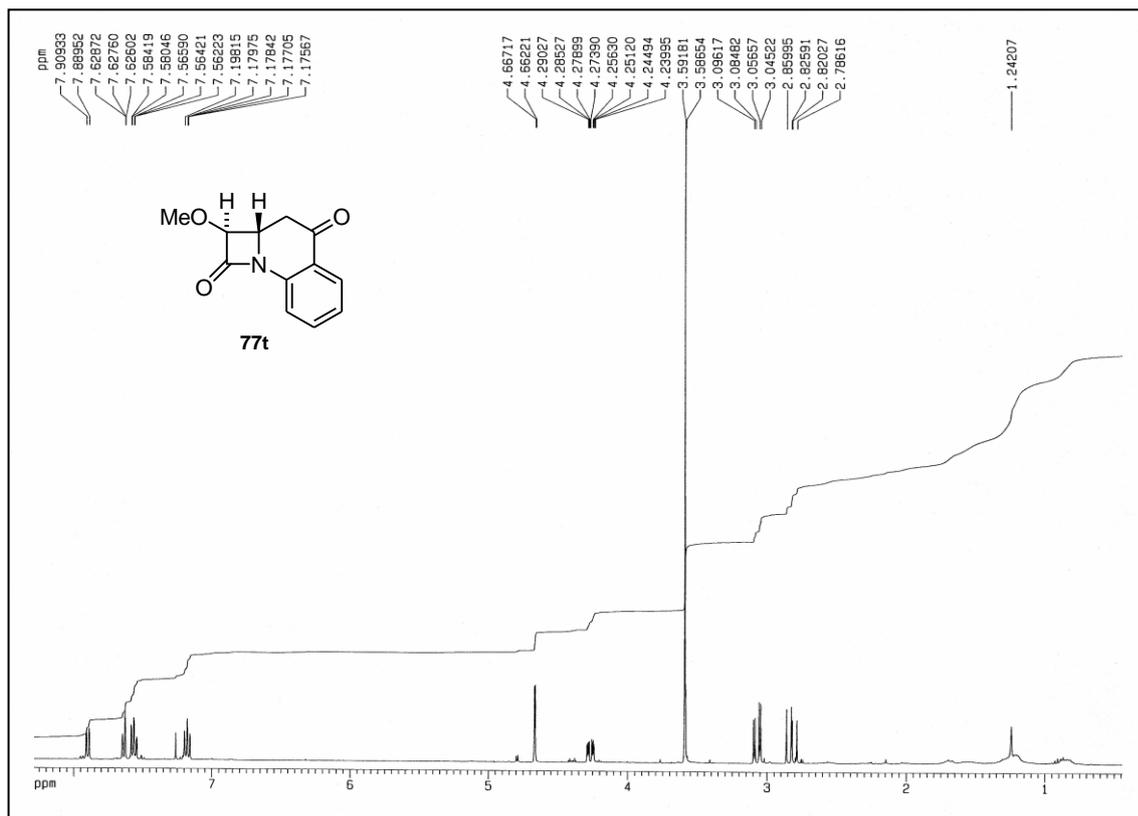
Espectros



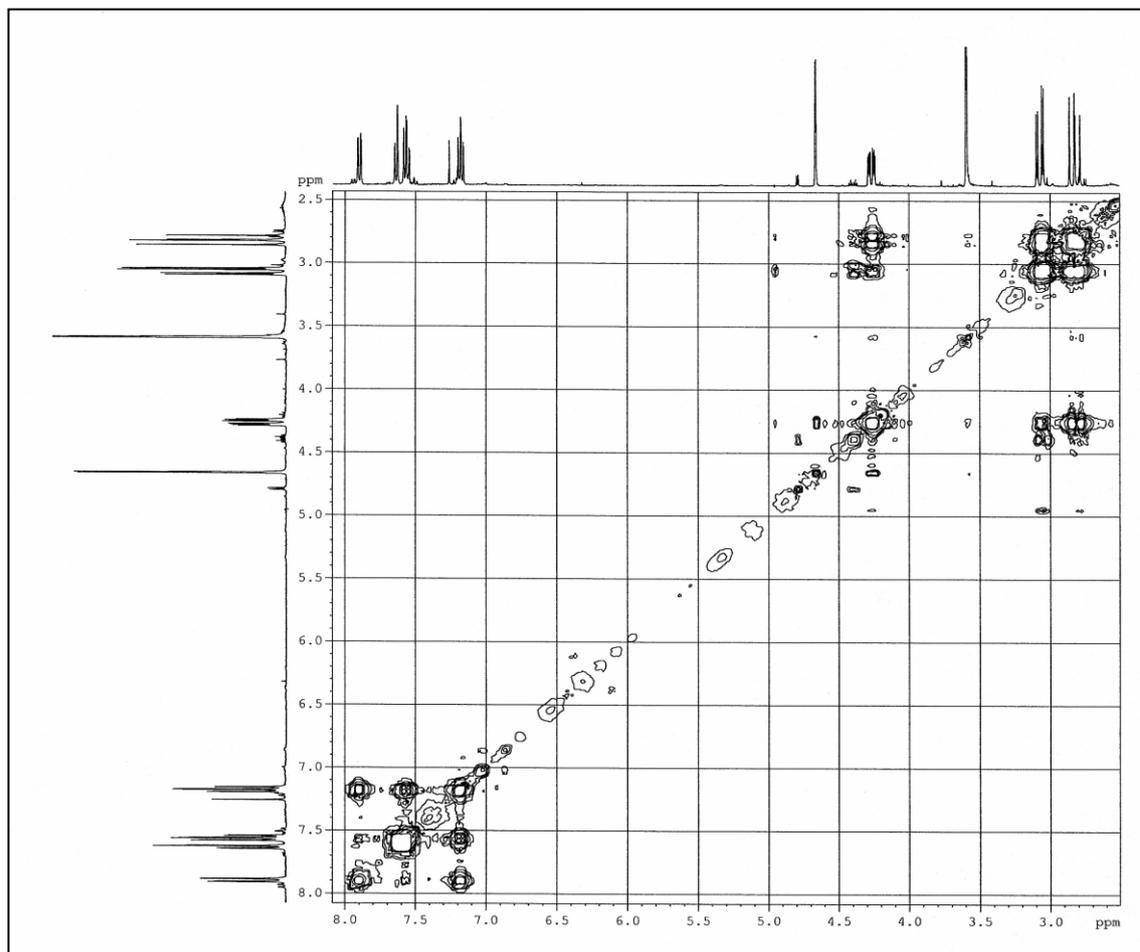
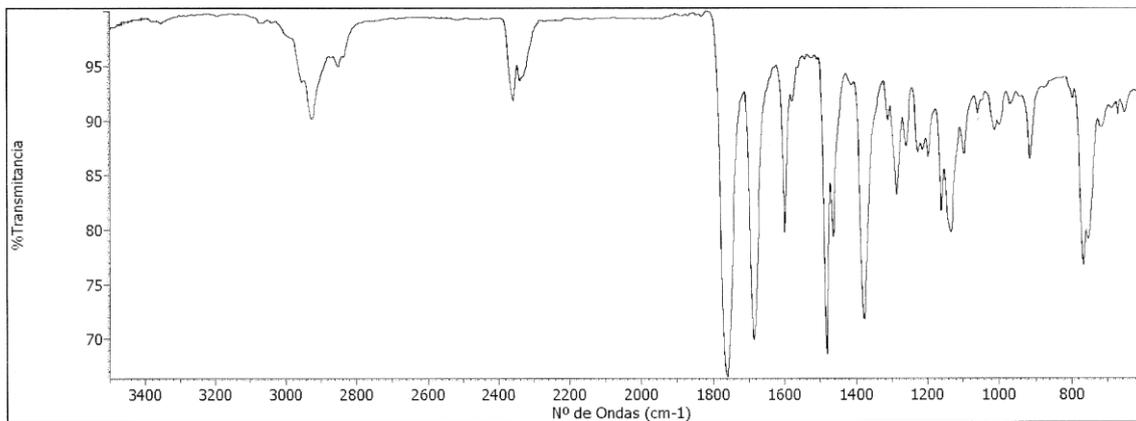


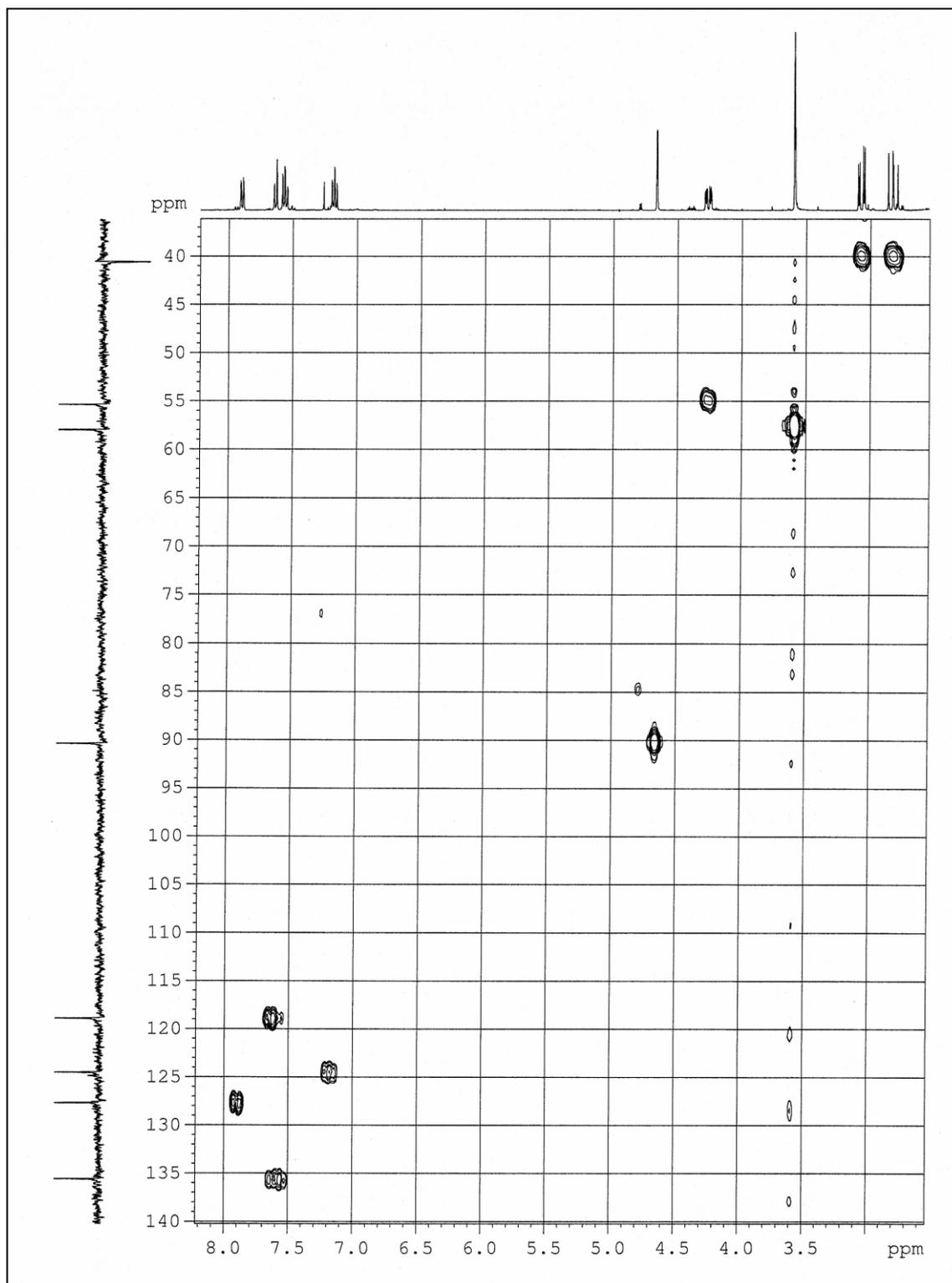


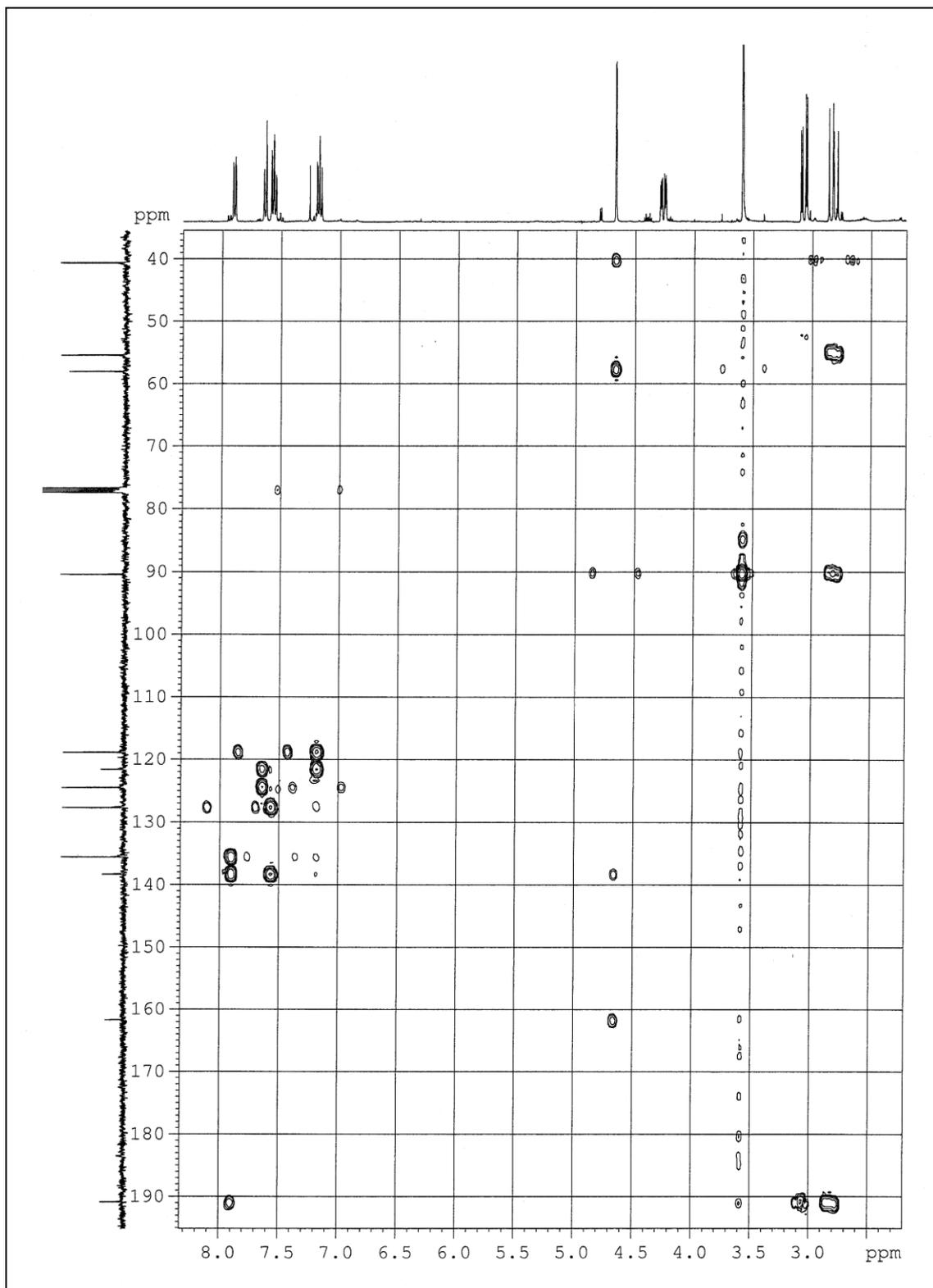
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 77t



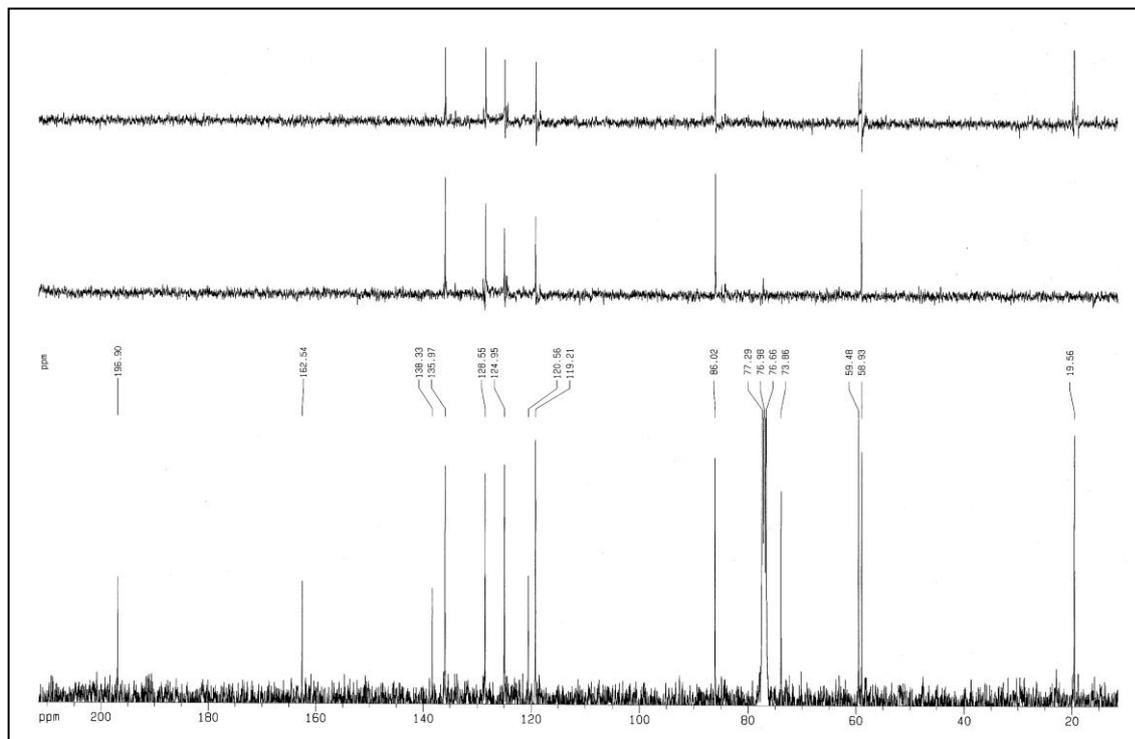
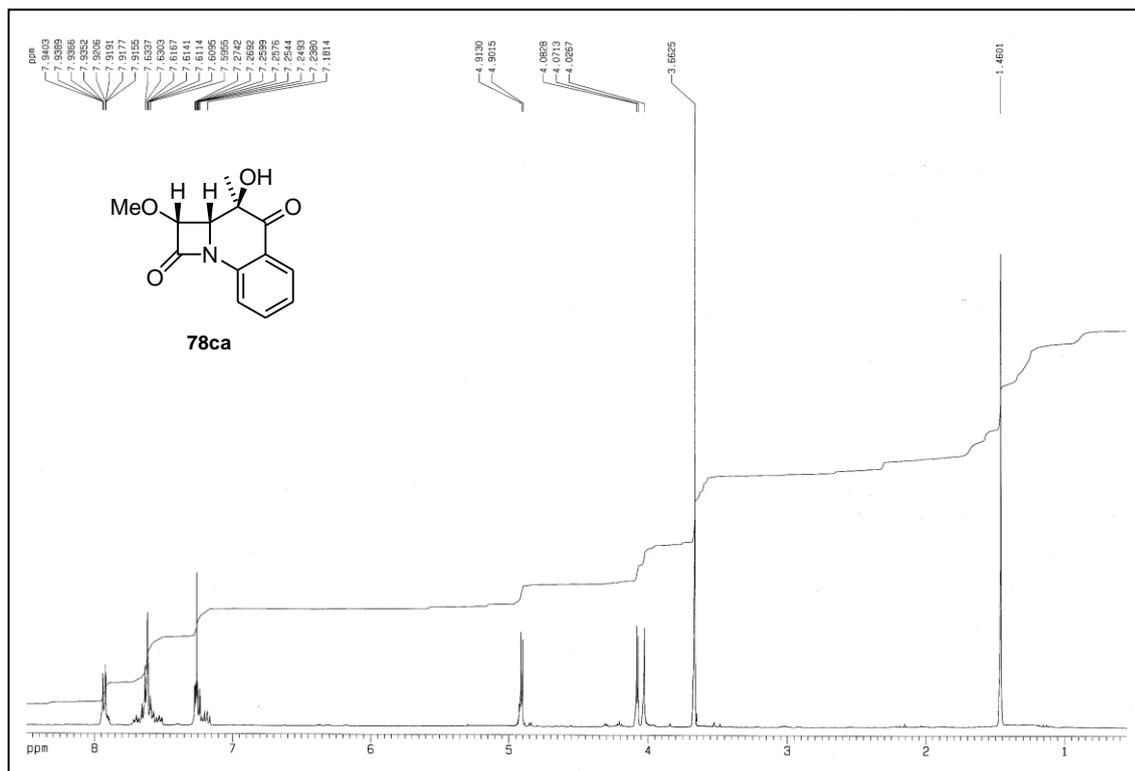
Espectros



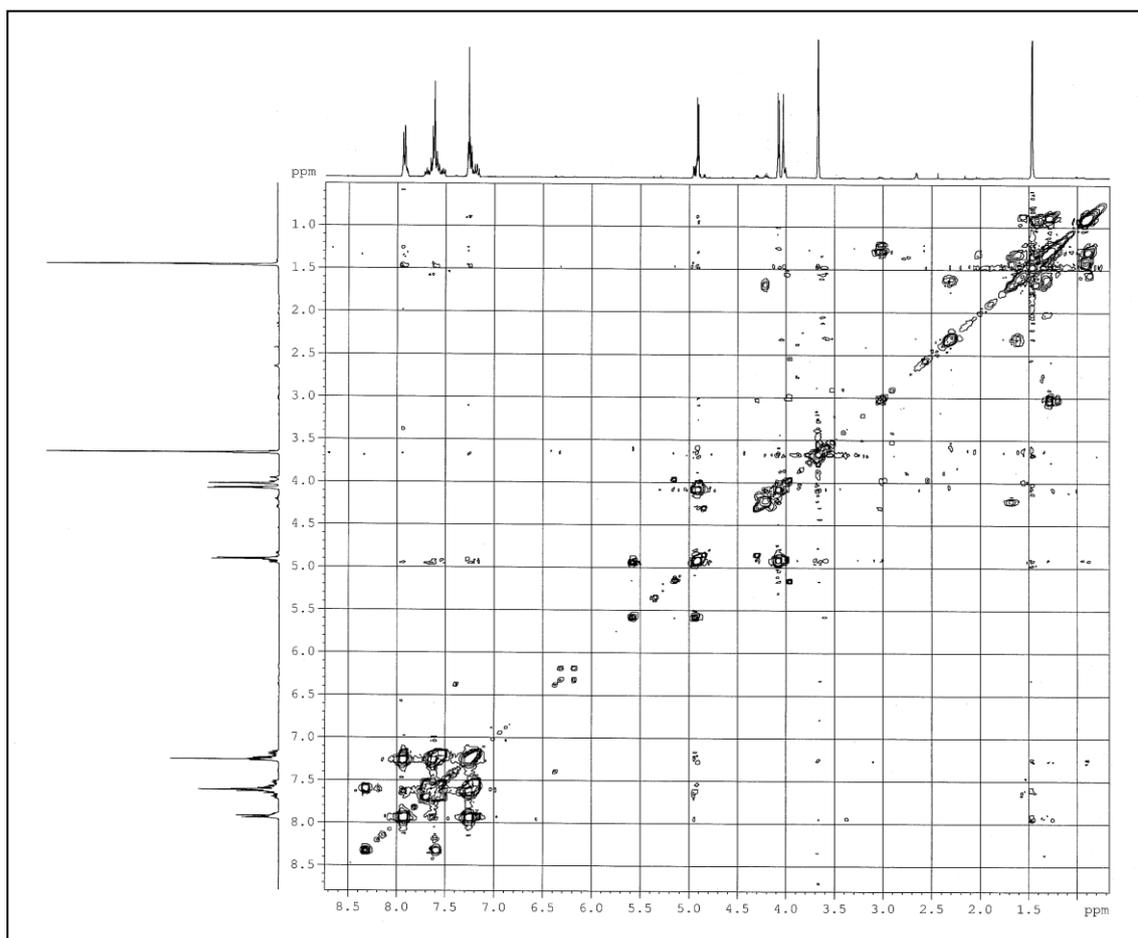
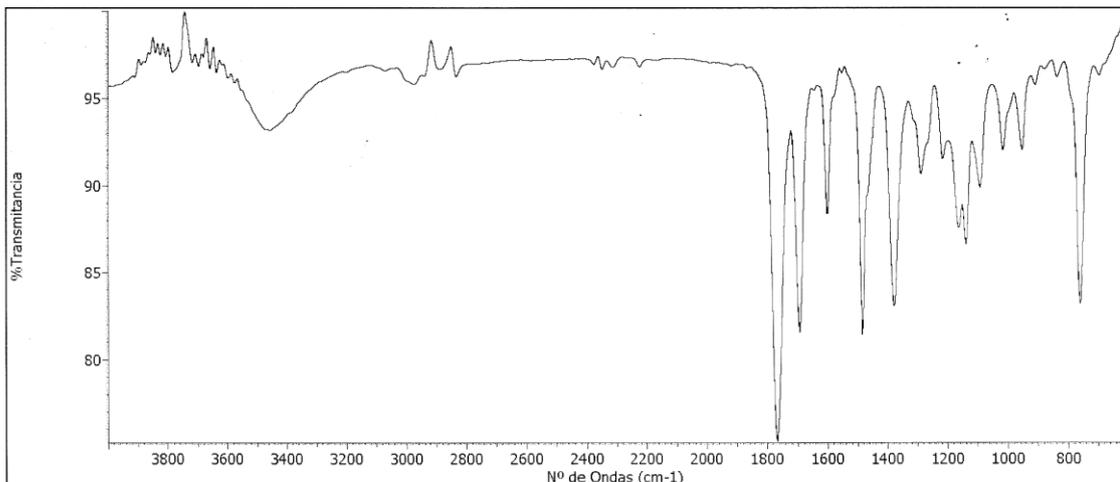


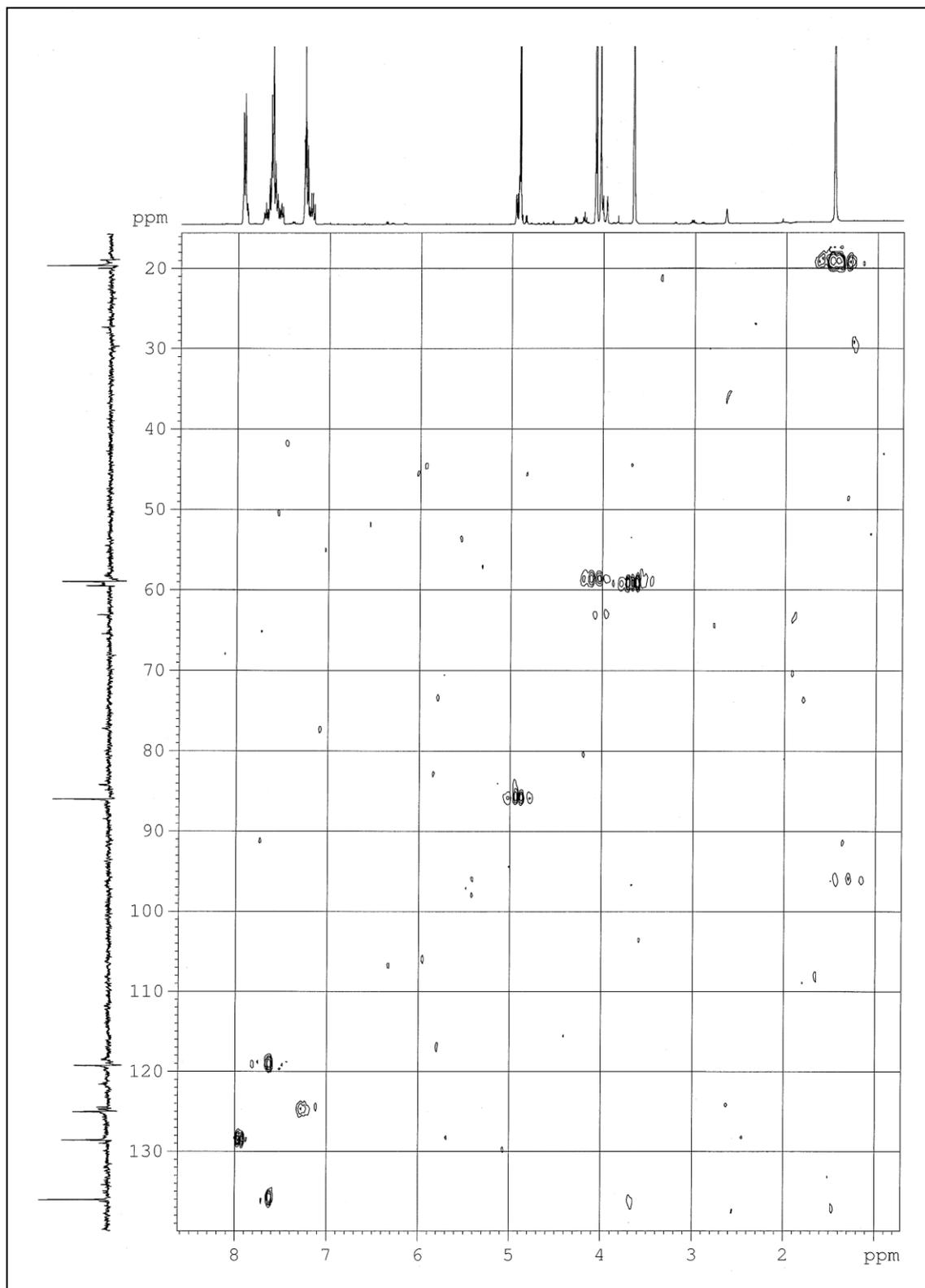


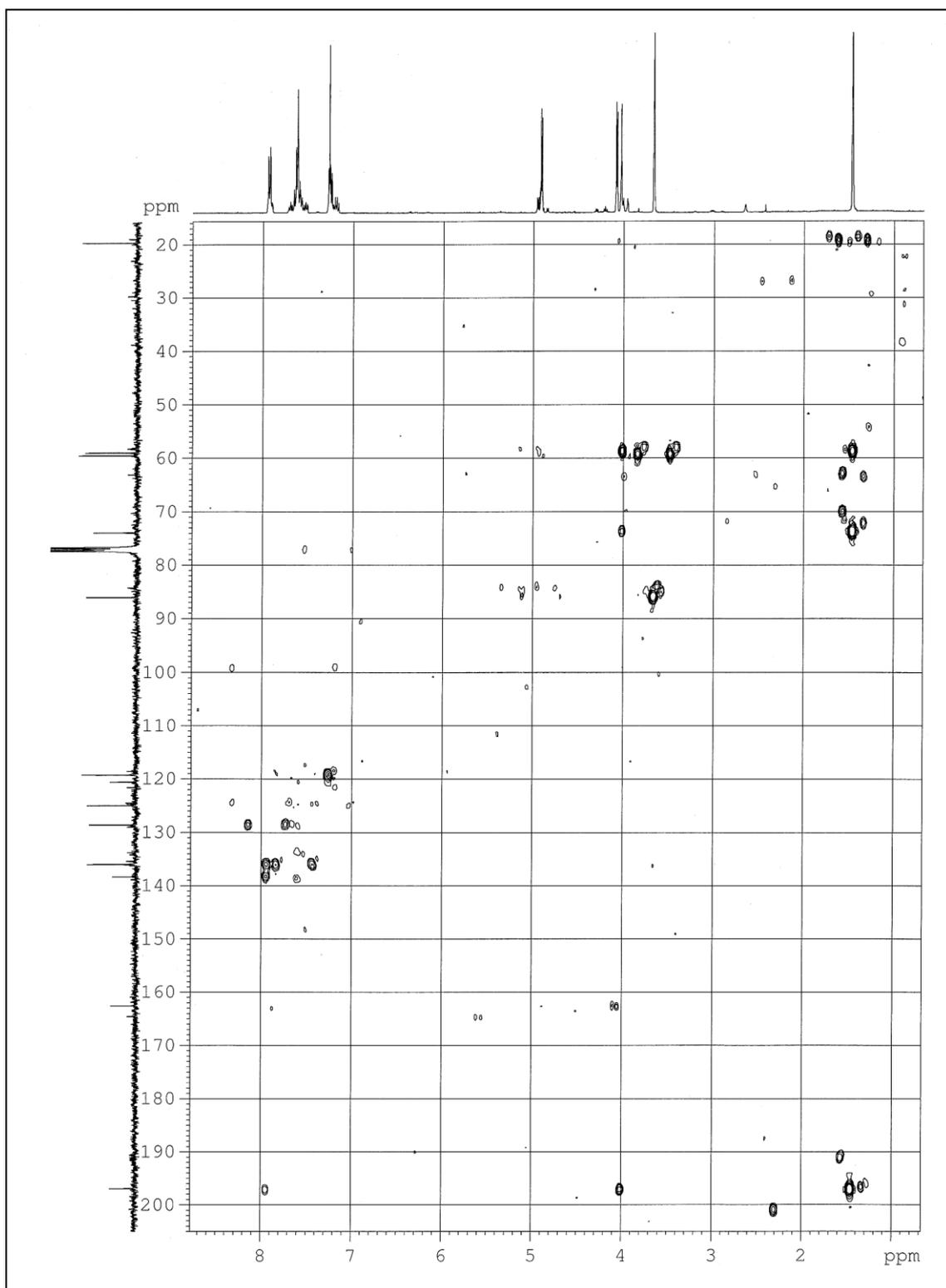
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 78ca



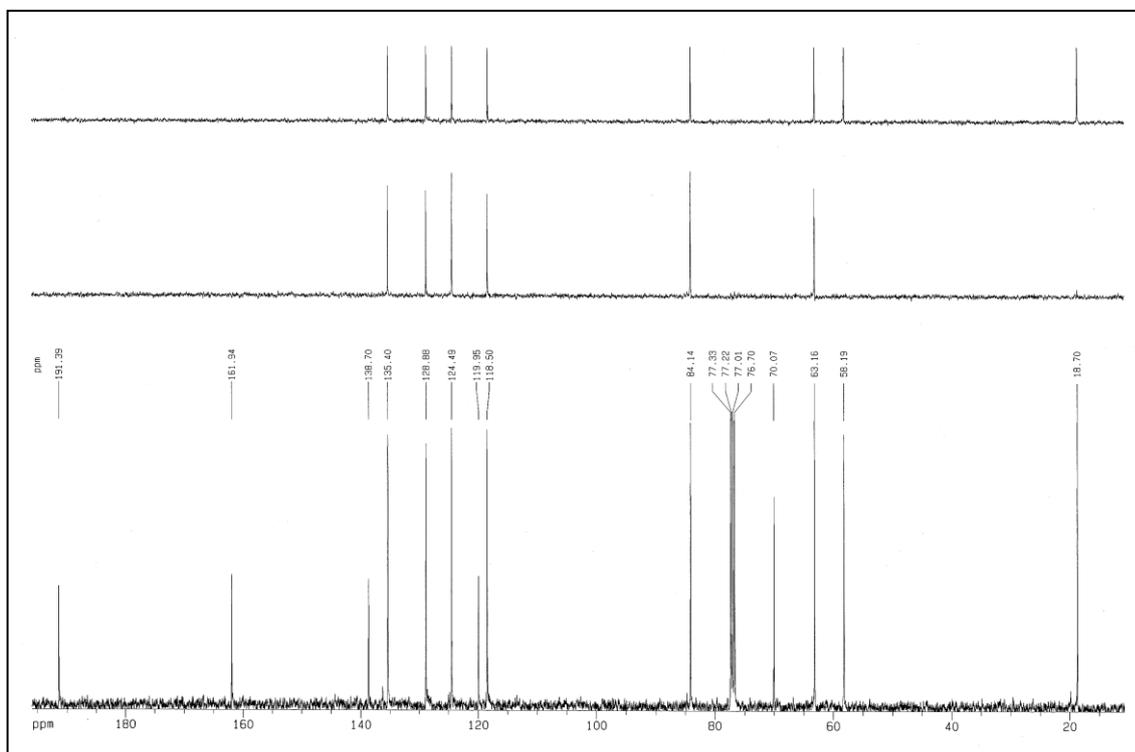
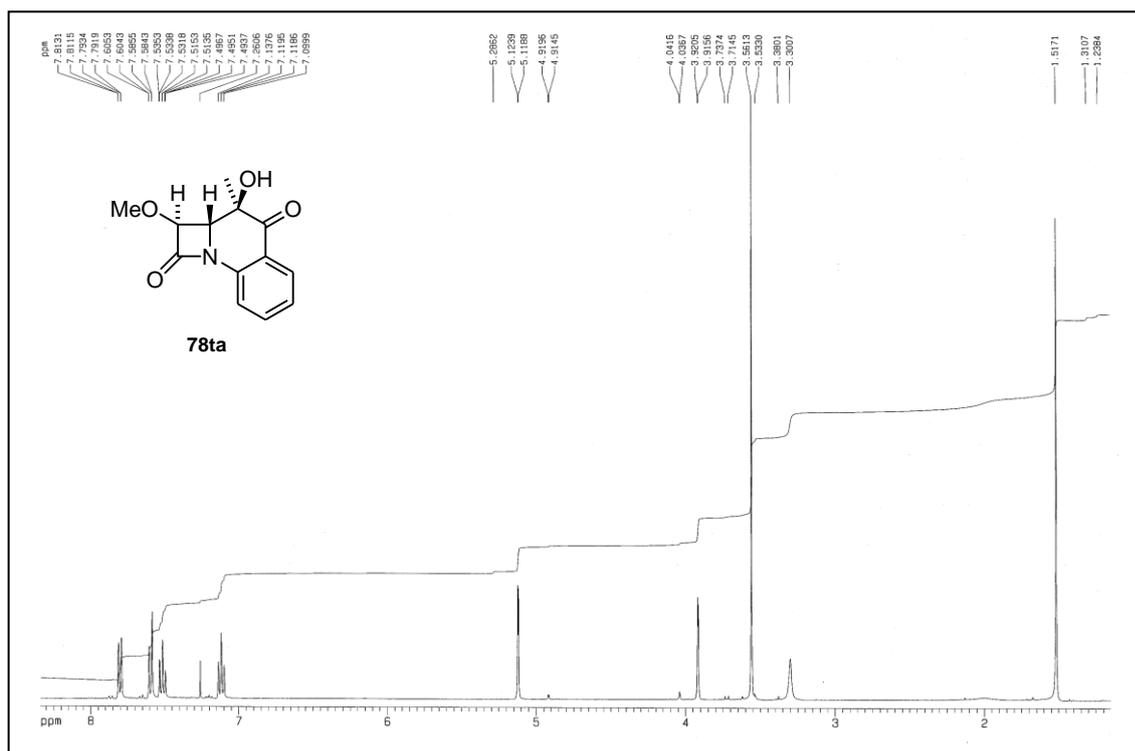
Espectros



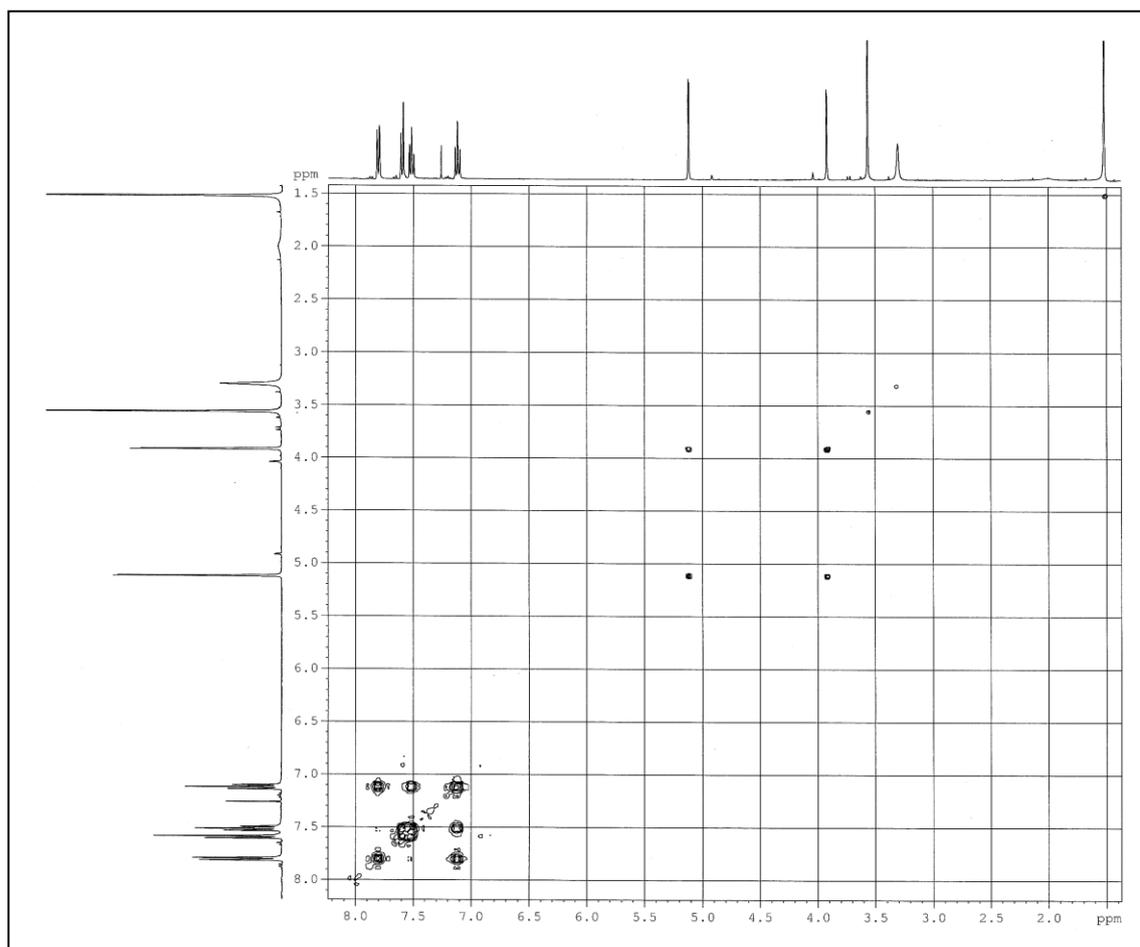
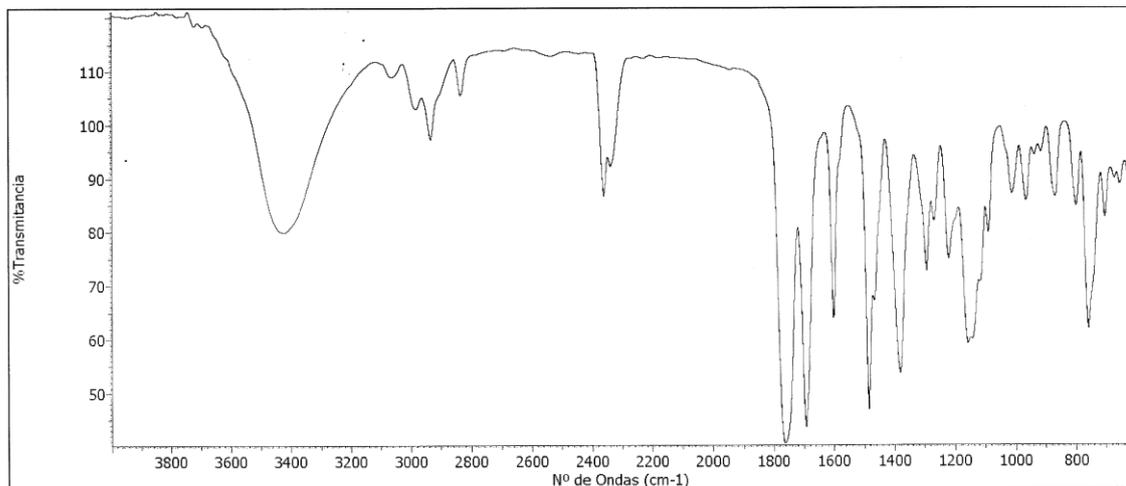


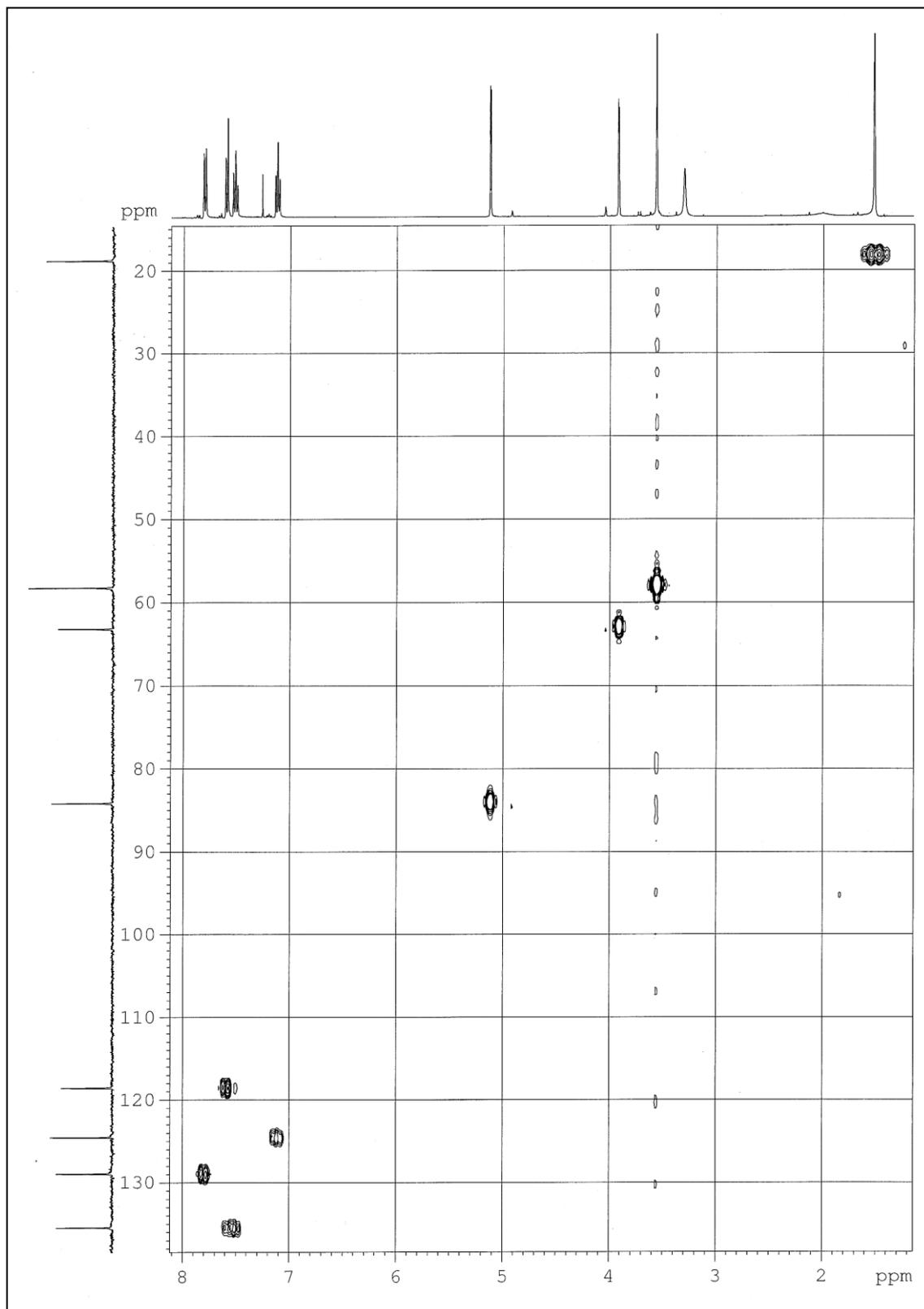


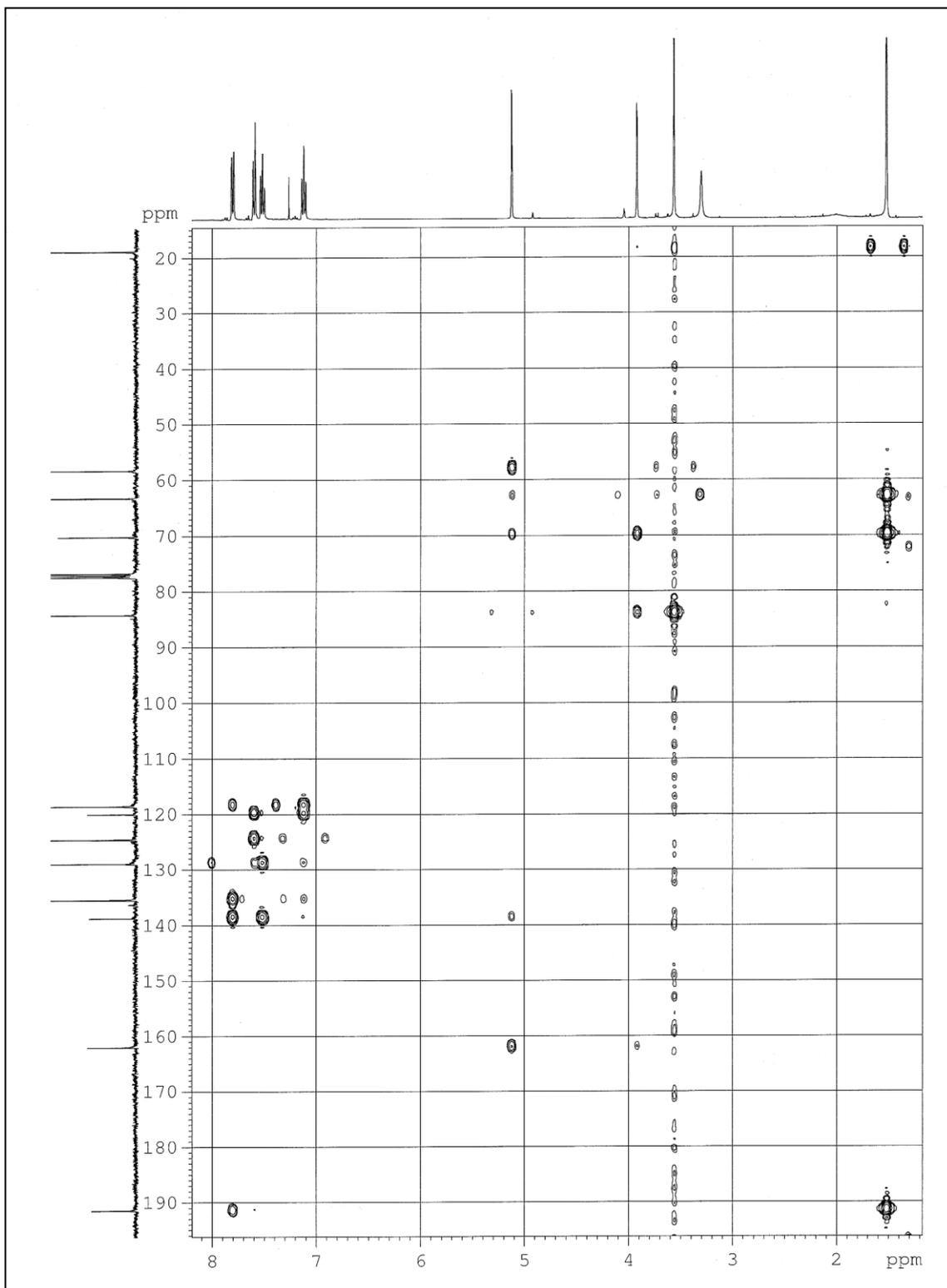
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, COSY, HMQC y HMBC del compuesto 78ta



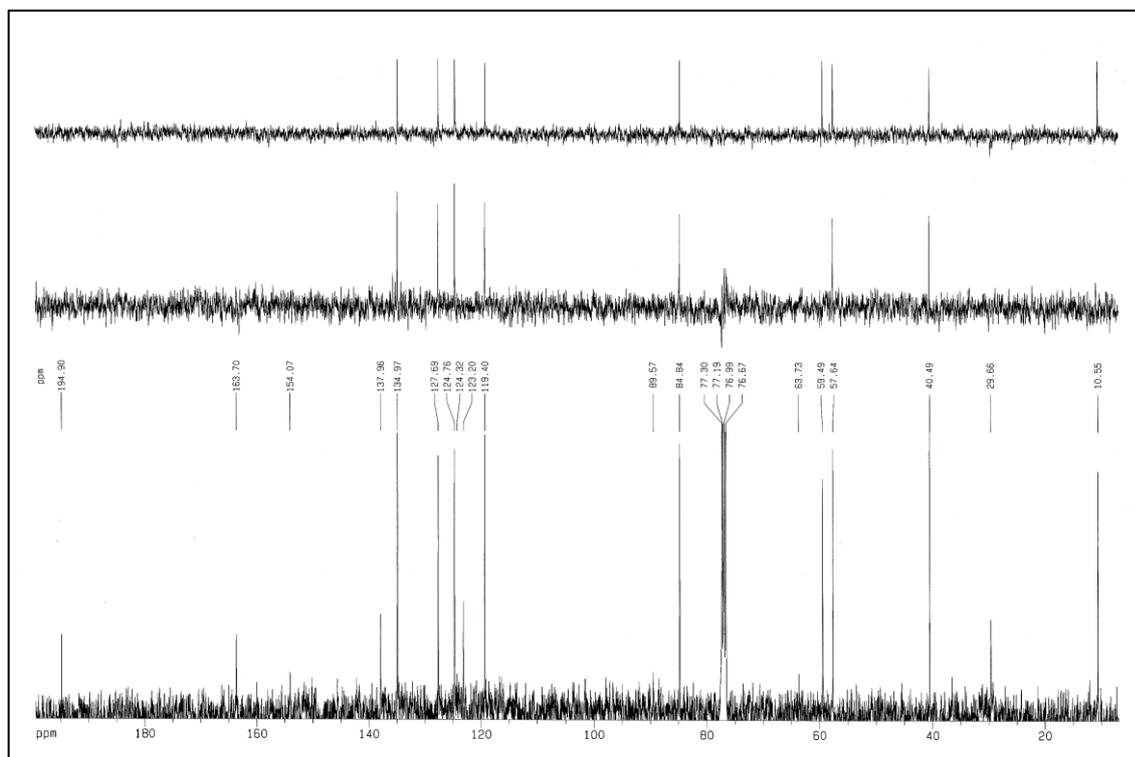
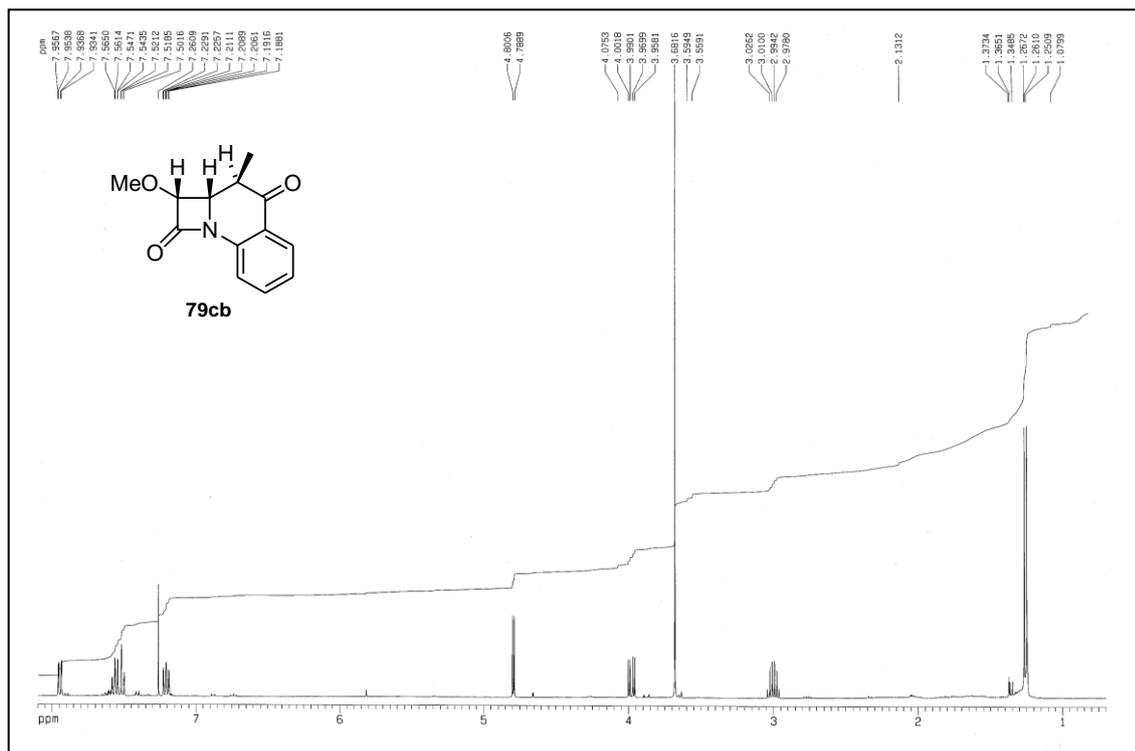
Espectros



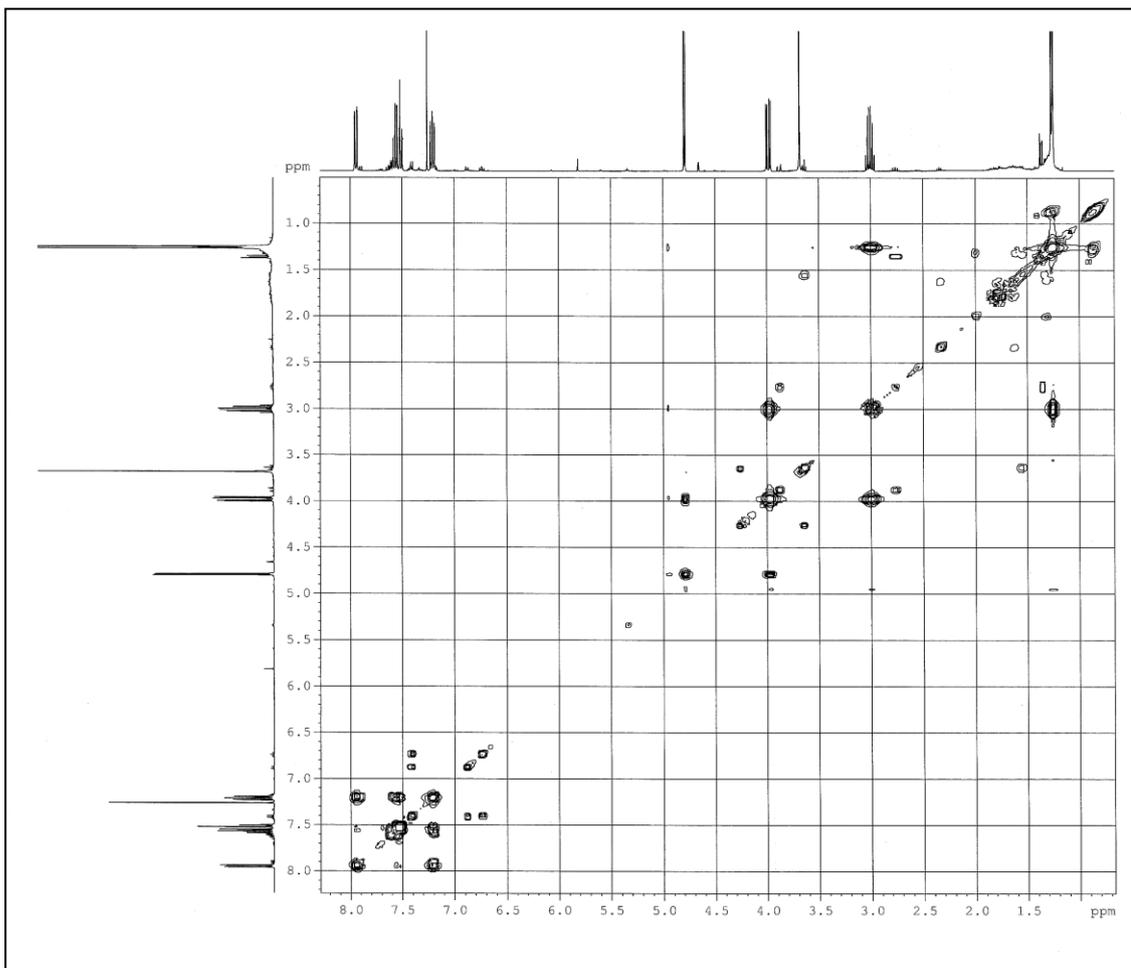
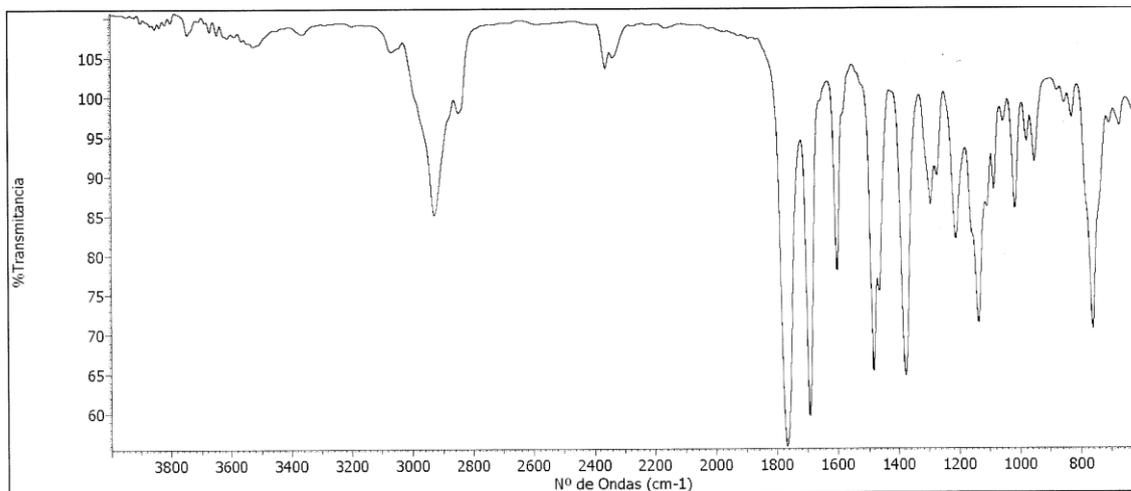


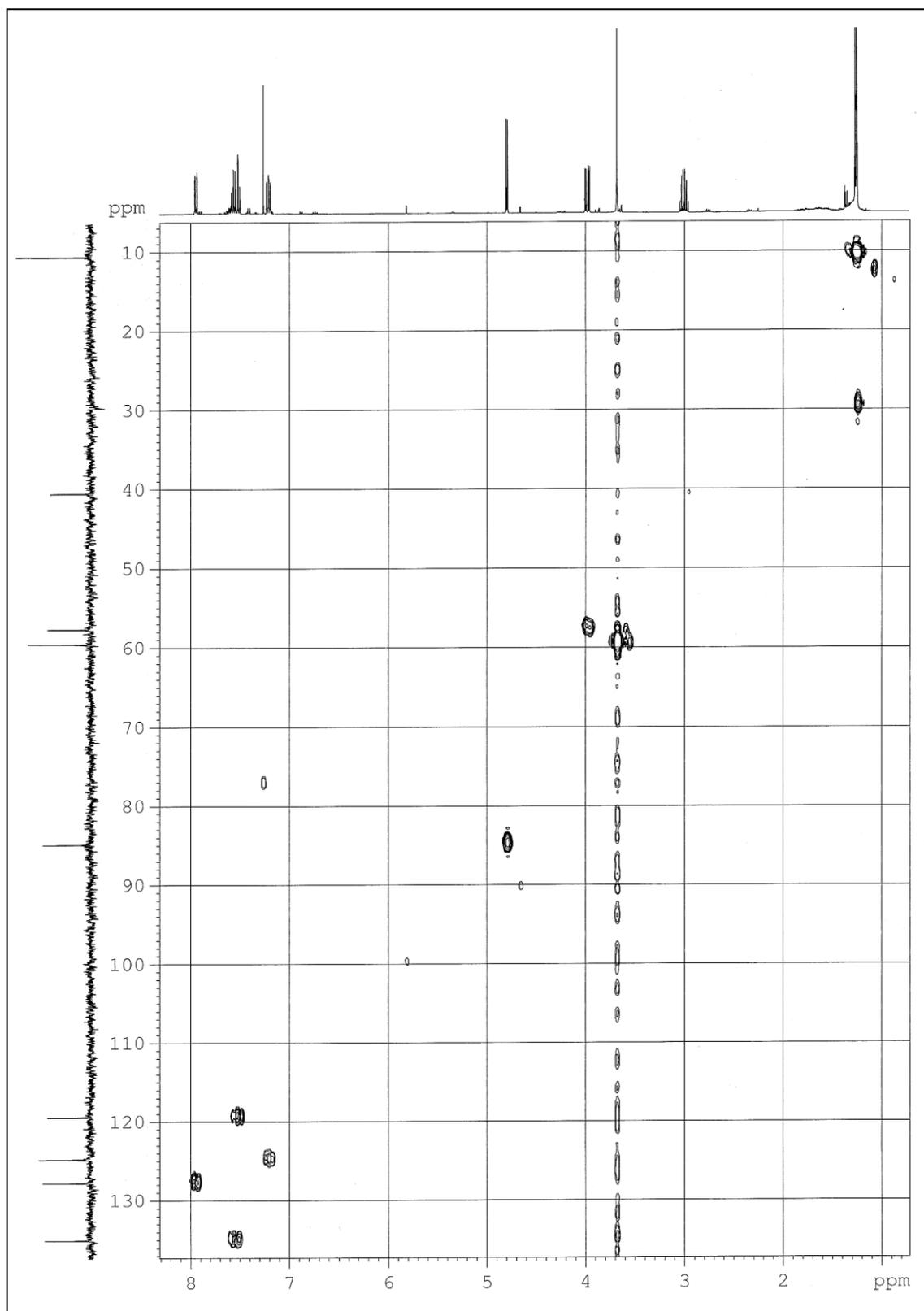


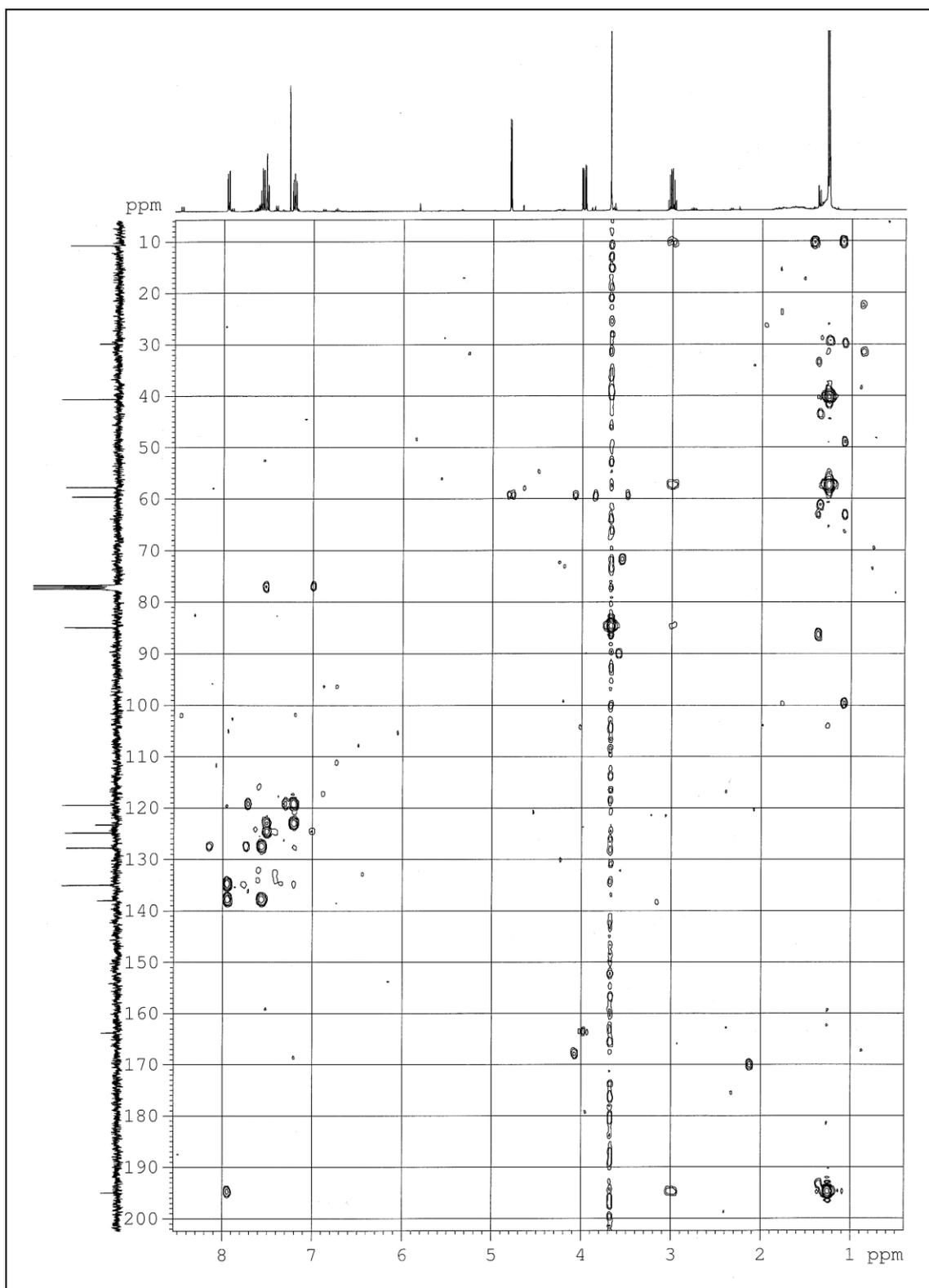
Espectros RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR, COSY, HMQC, HMBC y NOE del compuesto 79cb

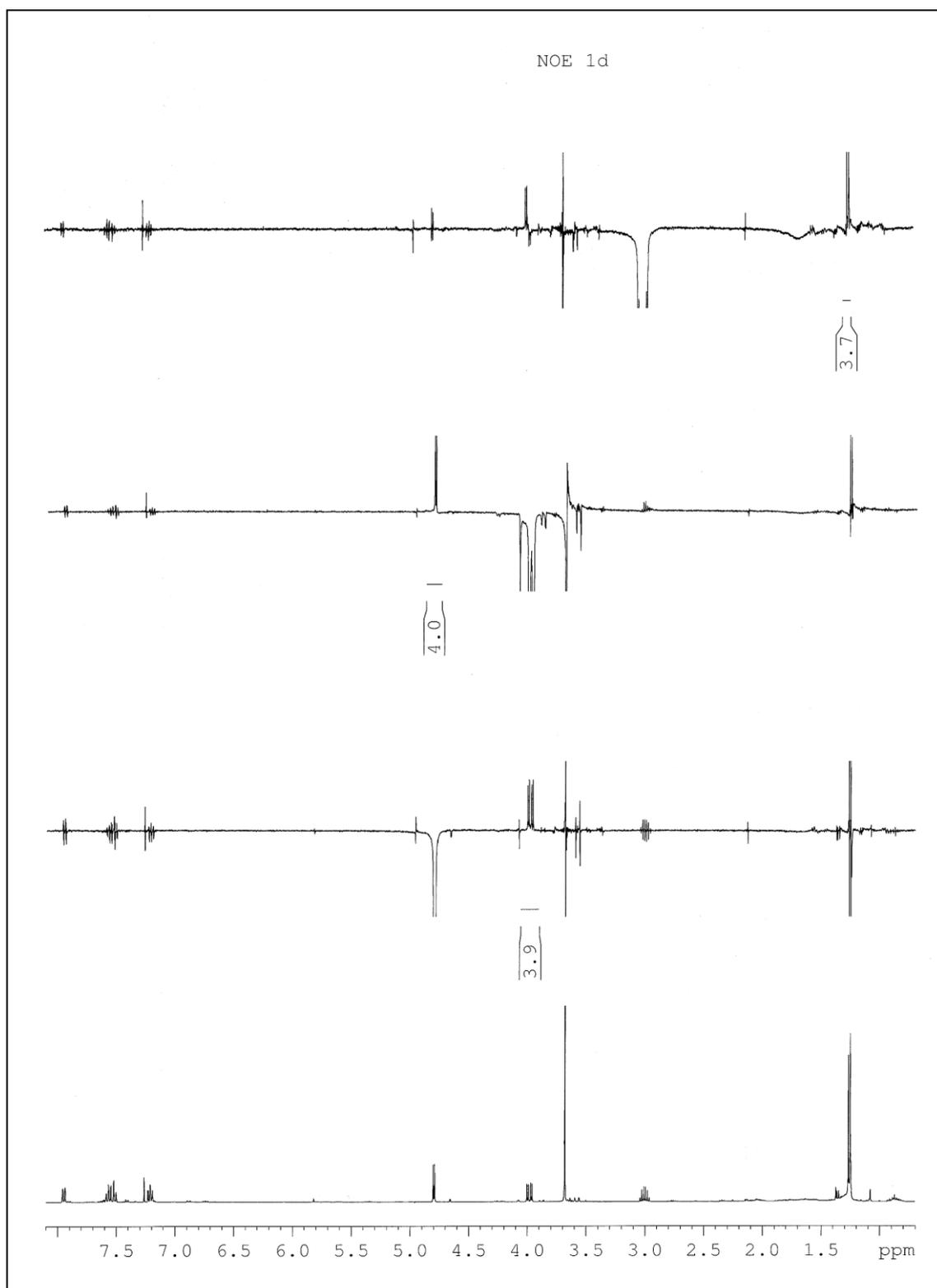


Espectros











7.-BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

1. (a) 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. (b) 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. (c) Maillard, J. L.; Favreau, C.; Reboud-Ravaux, M.; Kobaiter, R.; Joyeau, R.; Wakselman, M. "Biological evaluation of the inhibition of neutrophil elastase by a synthetic beta-lactam derivative" *Eur. J. Cell. Biology* **1990**, *52*, 213-218. (d) 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" *Current Med. Chem.* **1995**, *1*, 441-470. (e) Buynak, J. D.; Rao, A. S.; Ford, G. P.; Carver, C.; Adam, G.; Geng, B.; Bachmann, B.; Shobassy, S.; Lackey, S. "7-Alkylidenecephalosporin Esters as Inhibitors of Human Leukocyte Elastase" *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3423-3433. (f) Reddy, A. V. N.; Fiakpui, C. Y.; Czajkowski, D. P.; Kaleta, J.; Micetich R. G.; Maiti, S. N. " 7α -methoxy-2-[(substituted)methylene]cephem sulfones as inhibitors of human leukocyte elastase and thrombin" *Chem. Heter. Comp.* **1998**, *34*, 1282-1288.
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.; Weimngarten, G.; Haley, T. M.; Tomaszewski, M.; Wand, W.; Hu, Z.; Bédard, 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-Benzyloxycarbonylazetidines with Improved Antiviral Activity. A Straightforward Approach To Convert Covalent to Noncovalent Inhibitors" *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2612-2621.
4. (a) Balckwill, F.; Mantovani, A. "Inflammation and cancer: back to Virchow?" *The Lancet* **2001**, *357*, 539-545. (b) 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-beta-lactam with a galloyl moiety" *Pharmacol. Exper. Therapeutics* **2006**, *316*, 539-546.
5. Saturnino, C.; Fusco, B.; Saturnino, P.; De Martino, G.; Rocco, F.; Lancelot, J. C. "Evaluation of Analgesic and Antiinflammatory Activity of Novel β -Lactam Monocyclic Compounds" *Biol. Pharm. Bull.* **2000**, *23*, 654-656.
6. 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.
7. Clader, J. W. "Ezetimibe and other Azetidinone Cholesterol Absorption Inhibitors" *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 243-256.
8. Guillon, C.D.; Koppel, G. A.; Brownstein, M. J.; Chaney, M. O.; Ferris, C. F.; Lu, S.; Fabio, K. M.; Miller, M. J.; Heindel, N. D.; Hunden, D. C.; Cooper, R. D. G.; Kaldor, S. W.; Skelton, J. J.; Dressman, B. A.; Clay, M. P.; Steinberg, M. I.; Bruns, R. F.; Simony, N. G. "Azetidinones as vasopressin V1a antagonists" *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2054-2080.
9. (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.
10. (a) Sperka, T.; Pfitlik, 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.
11. 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.
12. (a) Singh, G. S. " β -Lactams in the New Millennium. Part-I: Monobactams and Carbapenems" *Mini-Rev. Med. Chem.* **2004**, *4*, 69-92. (b) Galletti, P.; Giacomini, D. "Monocyclic β -lactams: new structures for new biological activities" *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 4265-4283. (c) Arya, N.; Jagdale, A. Y.; Patil, T. A.; Yeramwar, S. S.; Holikatti, S. S.; Dwivedi, J.; Shishoo, C. J.; Jain, K. S. "The chemistry and biological potential of azetidin-2-ones" *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 619-656.
13. (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. (e) Banik, B. K.; Banik, I.; Becker, F. F. "Asymmetric synthesis of anticancer β -lactams via Staudinger reaction: Utilization of chiral ketene from carbohydrate" *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 846-848. (f) Carr, M.; Green, L. M.;

- Knox, A. J.; Lloyd, D. G.; Meegan, M. J. "Lead identification of conformationally restricted β -lactam type combretastatin analogues: synthesis, antiproliferative activity and tubulin targeting effects" *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5752-5766. (g) O'Boyle, N. M.; Greene, L. M.; Bergin, O.; Fichet J.-B.; McCabe, T.; Lloyd, D. G.; Zisterer, D. M.; Meegan, M. J. "Synthesis, evaluation and structural studies of antiproliferative tubulin-targeting azetidino-2-ones" *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2306-2325. (h) Tripodi, F.; Pagliarin, R.; Fumagalli, G.; Bigi, A.; Fusi, P.; Orsini, F.; Frattini, M.; Coccetti, P. "Synthesis and Biological Evaluation of 1,4-Diaryl-2-azetidino-ones as Specific Anticancer Agents: Activation of Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase and Induction of Apoptosis" *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2112-2124.
14. Kumar, S.; Kaur, H.; Kumar, A. "Synthesis of new azetidino-yl/thiazolidino-yl quinazolinone derivatives as antiparkinsonian agents" *Arab. J. Chem.* **2012**, *5*, 475-484.
 15. Martirosyan, A. O.; Gasparyan, S. P.; Oganessian, V. E.; Martirosyan, V. V.; Chachoyan, A. A.; Kazaryan, E. 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.
 16. 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.
 17. (a) 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. (b) Kamath, A.; Ojima, I. "Advances in the chemistry of β -lactam and its medicinal applications" *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10640-10664.
 18. (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-Hydroxy-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-Hydroxy-4-Phenyl- β -Lactams: Precursor for Taxol Side Chain" *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5585-5590.
 19. Hatanaka, N.; Abe, R.; Ojima, I. "Synthesis of Optically Pure Enkephalin Analog, [D-Ala²,Leu⁵-ol]enkephalin, Using Chiral β -Lactams as Synthetic Intermediates" *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 445-448.
 20. 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)-azetidino-2-ones" *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3715-3718.
 21. 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.
 22. (a) DiFabio, R.; Feriani, A.; Gaviraghi, G.; Rossi, T. "Synthesis and biological evaluation of 4-heterotribactams" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1235-1240. (b) Biondi, S.; Gaviraghi, G.; Rossi, T. "Synthesis and biological activity of novel tricyclic beta-lactams" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *51*, 525-528. (c) Kawamoto, I.; Shitaji, Y.; Tracy, M.; Kelson, A. B.; Ryan, K. J.; Upender, V.; Webb, R. R. *Chem. Abstr.* **1998**, *130*, 252193z. (d) Copar, A. Solmajer, T. *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 124904v.
 23. Sendai, M.; Miwa, T. "Tricyclic Carbapenem Compounds" *Eur. Patent Applic.* EP 0 422 596 A2, 1991; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 279692p.
 24. (a) Andreotti, D.; Rossi, T.; Marchioro, C. "5- and 7-oxa trinems: their synthesis and biological evaluation" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2589-2594. (b) Biondi, S.; Piga, E.; Rossi, T.; Vigelli, G. "Synthesis and antibacterial activity of some thio trinems" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2061-2066. (c) Mori, M.; Oida, S. "Piperidine Ring Condensed Carbapenem Compound" Patent JP 10 310 582 A2, 1998; *Chem. Abstr.* **1998**, *130*, 52269s.
 25. Marín, M.; Gudíol, F. "Antibióticos betalactámicos" *Enferm. Infec. Microbiol. Clin.* **2003**, *21*, 42-55.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. (a) Kropp, H. en 16th *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*: Chicago, Illinois, **1976**, Abstr. p. 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.
 32. Townsend, C. A. "New reactions in clavulanic acid biosynthesis" *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 583-589.
 33. (a) Nishida, M.; Mine, Y.; Nonoyama, S.; Kojo, H. "Nocardicin A, a New Monocyclic beta-Lactam Antibiotic III. *In vitro* Evaluation" *J. Antibiot.* **1977**, *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.

34. 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.
35. (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" *J. Antimicrob. Agents Chemother.* **1980**, *17*, 993-1000. (b) Nitanaï, 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.
36. (a) Asselineau, J.; Zalta, J.-P. en *Les antibiotiques, structure et exemples de mode d'action*, Hermann, Paris **1973**, p. 15. (b) Briand, M. en *Mécanisme moléculaire de l'action des antibiotiques*, Ed.: Masson, Y., Hermann, Paris **1986**, p. 1.
37. Poole, K. "Resistance to β -lactam antibiotics" *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 2200-2223.
38. 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.
39. 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.
40. (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.
41. (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.
42. Bryan, L. E. en *Antimicrobial Drug Resistance*, Ed.: Orlando, F. I., Academic Press, **1984**, pp. 241-247.
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**, pp. 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.; Tzouveleki, 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.; Ushiroguchi, 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**, pp. 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 iminoethyl) 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.; Asumi, 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. (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.
55. Hedstrom, L. "Introduction: Proteases" *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4429-4430.
56. Holzer, H.; Heinrich P. C. "Control of Proteolysis" *Ann. Rev. Biochem.* **1980**, *49*, 63-91.
57. International Union of Biochemistry, **1984**. "Hydrolases: Acting on peptide bonds", p.330. Enzyme nomenclature. Academic Press; London.
58. Bieth, J. G. "The elastases" *J. Soc. Biol.* **2001**, *195*, 173-179.
59. Powers, J.C.; Bengali, Z. H. "Elastase inhibitors for treatment of emphysema: approaches to synthesis and biological evaluation" *Am. Rev. Respir. Dis.* **1986**, *134*, 1097-1100.
60. 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.
61. Rice, W. G.; Weiss, S. J. "Regulation of proteolysis at the neutrophil-substrate interface by secretory leukoprotease inhibitor" *Science (Wash DC)* **1990**, *249*, 178-181.
62. (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.; Arnhold, J.; Arnold, K. "Cartilage Degradation by Stimulated Human Neutrophils: Elastase is Mainly Responsible for Cartilage Damage" *Bioorg. Chem.* **2002**, *30*, 119-132.
63. (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.
64. Menninger, H.; Putzier, R.; Mohr, W.; Hering, B.; Mierau, H. D. en *Biological Functions of Proteinases*, Holzer, H. y Tschesche, H. (eds.), Springer, Berlin Heidelberg New York **1979**, pp. 196-206.
65. 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.
66. 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.
67. Parfrey, H.; Mahadeva, R.; Lomas, D. A. "α₁-Antitrypsin deficiency, liver disease and emphysema" *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* **2003**, *35*, 1009-1014.
68. Sun, Z.; Yang, P. "Role of imbalance between neutrophil elastase and α₁-antitrypsin in cancer development and progression" *The Lancet* **2004**, *5*, 182-190.
69. Zhiming, S.; Wu, M.; Citron, B. A.; Palazzo, R. E.; Festoff, B. W. "Rapid Tau Aggregation and Delayed Hippocampal Neuronal Death Induced by Persistent Thrombin Signaling" *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 37681-37689.
70. 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.
71. (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.
72. 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" *Natl. Acad. Sci.* **1989**, *86*, 7-11.
73. Hedstrom, E. "Serine Protease Mechanism and Specificity" *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4501-4524.
74. (a) Topf, M.; Várnai, P.; Richards, W. G. "Ab initio QM/MM dynamics simulation of the tetrahedral intermediate of serine proteases: insights into the active site hydrogen-bonding network" *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14780-14788. (b) Zhou, Y.; Zhang, Y. "Serine protease acylation proceeds with a subtle re-orientation of the histidine ring at the tetrahedral intermediate" *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1577-1579.
75. (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. (c) Powers, J. C. "Synthetic Elastase Inhibitors: Prospects for Use in the Treatment of Emphysema" *Am. Rev. Respir. Dis.* **1983**, *127*, S54-S58.
76. Trainor, D. A. "Synthetic inhibitors of human neutrophil elastase" *TIPS* **1987**, *8*, 303-307.
77. 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.

78. (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.; Bouchelet, M.; Touillaux, R.; Fastrez, J.; Marchand-Brynaert, J. "Synthesis, Reactivity and Biochemical Evaluation of 1,3-substituted Azetid-2-ones as Enzyme Inhibitors" *Tetrahedron* **1999**, 55, 13301-13320.
79. Gérard, S.; Nollet, G.; Vande Put, J.; Marchand-Brynaert, J. "1-Alkoxy-carbonyl-3-halogenoazetid-2-ones as Elastase (PPE) Inhibitors" *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3955-3964.
80. 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.
81. 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-Dialkylazetid-2-ones" *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2449-2462.
82. Luffer-Atlas, D.; Vincent, S. H.; Painter, S. K.; Arison, B. H.; Stearns, R. A.; Chiu, S.-H. L. "Orally Active Inhibitors Of Human Leukocyte Elastase. III. Identification and Characterization of Metabolites of I-694,458 by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry" *Drug. Metab. Disp.* **1997**, 25, 940-952.
83. (a) Chabin, R.; Green, B. G.; Gale, P.; Maycock, A. L.; Weston, H.; Dorn, C. P.; Finke, P. E.; Hagmann, W. K.; Hale, J. J.; MacCoss, M.; Shah, S. K.; Underwood, D.; Doherty, J. B.; Knight, W. B. "Mechanism of Inhibition of Human Leukocyte Elastase by Monocyclic β -Lactams" *Biochemistry* **1993**, 32, 8970-8980. (b) Faraci, W. S.; Bakker, A. V.; Spencer, R. W.; Williams, R. A.; Jasys, V. J.; Kellogg, M. S.; Volkmann, R. A. "Inhibition of human leukocyte elastase (HLE) by novel bicyclic β -lactams" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2271-2276. (c) 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. (d) Hernando, J. I. M.; Laso, N. M.; Anaya, J.; Géro, S. D.; Grande, M. "Stereoselective Synthesis of Unnatural 6 α -trans-2-Oxaisocepham and $\Delta^{1,6}$ -2-Oxaisocepham *Synlett* **1997**, 281-282.
84. (a) Finke, P. E.; Ashe, B. M.; Knight, W. B.; Maycock, A. L.; Navia, M. A.; Shah, S. K.; Thompson, K. R.; Underwood, D. J.; Weston, H. "Inhibition of human leukocyte elastase. 2. Inhibition by substituted cephalosporin esters and amides" *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2522-2528. (b) Alpegiani, M.; Baici, A.; Bissolino, P.; Carminati, P.; Cassinelli, G.; Del Nero, S.; Franceschi, G.; Orezzi, P.; Perrone, E.; Rizzo, V.; Sacchi, N. "Synthesis and evaluation of new elastase inhibitors. I. 1,1-Dioxocephem-4-thiolesters" *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, 27, 875-890. (c) Alpegiani, M.; Bissolino, P.; Borghi, D.; Rizzo, V.; Perrone, E. "Studies on cephem sulfones as mechanism-based inactivators of human leukocyte elastase. III. Reactions ensuing from chemical β -lactam cleavage" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2259-2264. (d) 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.
85. 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.
86. (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)azetid-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 -Acyloxyalkyl- and N^1 -Oxazolildin-2,4-dion-5-yl-Substituted β -Lactams as Novel Inhibitors of Human Leukocyte Elastase" *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4861-4870.
87. (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.
88. (a) Thomas, R. C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G.; Ohno, M., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, pp. 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**, pp. 257-293. (c) Singh, G. S. "Recent Progress in the Synthesis and Chemistry of Azetidiones" *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631-7649. (d) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. "Novel Syntheses of Azetidines and Azetidiones" *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3988-4035. (e) Aranda, M. T.; Pérez-Faginas, P.; González-Muñiz, R. "An Update on the Synthesis of β -Lactams" *Adv. Org. Synth.* **2013**, 6, 296-354.
89. (a) Ghosez, L.; Marchand-Brynaert, J. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon Press, **1991**, p. 90. (b) Fu, N.; Tidwell, T. T. "Preparation of β -lactams by [2+2] cycloaddition of ketenes and imines" *Tetrahedron* **2008**, 64, 10465-10496.
90. Staudinger, H. "Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketenen" *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1907**, 356, 51-123.

91. 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.
92. (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*, 1849-1851.
93. (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 azetidino-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.
94. (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-azetidino-ones" *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2927-2934.
95. (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. (d) Wang, Y.; Liang, Y.; Jiao, L.; Du, D.-M.; Xu, J. X. "Do Reaction Conditions Affect the Stereoselectivity in the Staudinger Reaction?" *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6983-6990.
96. 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.
97. 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.
98. (a) 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. (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.
99. López, R.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A.; Gonzalez, J. "Torquoelectronic Effects in the Control of the Stereoselectivity of Ketene-Imine Cycloaddition Reactions" *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7036-7037.
100. Alajarín, 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.
101. (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.
102. (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.
103. Baldwin, J. E. *Further Perspectives in Organic Chemistry*, CIBA Foundation Symposium 53, Elsevier-NorthHolland, Amsterdam **1978**.
104. 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.
105. 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.
106. (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.; Dunoguès, 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.
107. (a) Bose, A. K.; Anjaneyulu, B.; Bhattacharya, S. K.; Manhas, M. S. "Studies on Lactams - V. 3-Azido-2-azetidino-ones" *Tetrahedron* **1967**, *23*, 4769-4776. (b) 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.
108. (a) Georg, G. I.; Wu, Z. "An investigation of (*R*)-(+)-1-(1-naphthyl)ethylimines and (*R*)-(+)-1-(phenyl)ethylimines as chiral templates in the staudinger reaction" *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 381-384. (b) 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.
109. 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.
110. Konaklieva, M. I.; Plotkin, B. J en *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry. Vol.4 – Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis*. Ed.: Hughes, A. B., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2011**, pp. 293-319.
111. 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.
112. (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.
113. (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-azetidiones using the Staudinger ketene-imine cycloaddition" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2005-2006.
114. Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. "Chiral control of the Staudinger reaction" *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 485-492.
115. 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. Phar. Bull.* **1990**, *38*, 1601-1608.
116. 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.
117. 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.
118. Betschart, C.; Hegedus, L. S. "Synthesis of azapenam, diazepinones, and dioxocyclams via the photolytic reaction of chromium alkoxycarbene complexes with imidazolines" *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5010-5017.
119. Hubschwerlen, C.; Schmid, G. "An Enantioselective β -Lactam Synthesis Starting from L-(S)-Glyceraldehyde Acetonide" *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 2206-2209.
120. 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.
121. 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 azetidione ring: A formal synthesis of the carbapenem antibiotic (+)-PS-5" *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3105-3108.
122. 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.
123. Díez, E.; Fernández, R.; Marqués-López, E.; Martín-Zamora, E.; Lassaletta, J. M. "Asymmetric Synthesis of *trans*-3-Amino-4-alkylazetidion-2-ones from Chiral *N,N*-Dialkylhydrazones" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2749-2752.
124. 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.
125. 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.
126. Furman, B.; Kaluza, Z.; Stencel, A.; Grzeszczyk, B.; Chmielewski, M. " β -Lactams from Carbohydrates" *Top. Het. Chem.* **2007**, *7*, 101-132.
127. Barton, D. H. R.; Gateau-Olesker, A.; Anaya-Mateos, J.; Cléopax, J.; Gero, S. D.; Chiaroni, A.; 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.
128. Fernández, R.; Ferrete, A.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Monge, A. "Enantioselective Synthesis of 4-Unsubstituted 3-Alkoxy- and 3-Aminoazetidion-2-ones from Formaldehyde *N,N*-Dialkylhydrazones" *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2893-2897.

129. (a) Lectka, T.; Pitts, C. R., "Chemical Synthesis of β -Lactams: Asymmetric Catalysis and Other Recent Advances" *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930-7953. (b) Magriotis, P. A. "Progress in Asymmetric Organocatalytic Synthesis of β -Lactams" *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2647-2657.
130. (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. (b) 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.
131. (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.
132. Zhang, Y. R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P.-L.; Ye, S. "Chiral N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Staudinger Reaction of Ketenes with Imines: Highly Enantioselective Synthesis of *N*-Boc β -Lactams" *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277-280.
133. Duguet, N.; Campbell, C. D.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. "*N*-Heterocyclic carbene catalysed β -lactam synthesis" *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1108-1113.
134. Chen, S.; Salo, E. C.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. "BINAPHANE-Catalyzed Asymmetric Synthesis of *trans*- β -Lactams from Disubstituted Ketenes and *N*-Tosyl Arylimines" *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1784-1787.
135. (a) Palomo, C. en *Recent Progress in the Chemical Synthesis of Antibiotics*, Eds.: Lukacs, G.; Ohno, M., Springer-Verlag, Heidelberg, **1990**, pp. 565-612. (b) Kant, J.; Walker, D. G. en *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1993**, pp. 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**, pp. 621-703.
136. *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.
137. *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. *Carbacefámicos*: Mochida, K.; Hirata, T. "Synthetic Studies on 1-Carbacephem Antibiotics: New Synthetic Approach to 3*H*-Carbacephems" *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3642-3645.
138. *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. *Carbacefámicos*: 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.
139. 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.
140. Metais, 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.
141. *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. *Carbacefámicos*: 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.
142. 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.
143. (a) Roland, S.; Durand, J. O.; Savignac, M.; Genet, J. P. " π -Allyl Palladium Ring Closure Strategy for the Synthesis of a 1 β -Methylcarbapenem Intermediate" *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3007-3010. (b) Galland, J.-C.; Roland, S.; Malpart, J.; Savignac, M.; Genet, J.-P. "Synthesis of 1 β -Methylcarbapenem Antibiotic Precursors by Cyclization Using π -Allylpalladium Complexes" *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 621-626.
144. 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.º 70, Roy. Soc. Chem., London, **1989**.
145. (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.

146. (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) Barret, 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.
147. (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)azetidiones Promoted by [W(CO)₅] as an Alternative to the Ag⁺-Assisted Process" *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7929-7934.
148. Sakurai, O.; Horikawa, H.; Iwasaki, T. "Novel Synthetic Approach to Carbapenems Utilizing Aza-Cope Mannich Cyclization" *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2527-2528.
149. 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.
150. Alcaide, B.; Pardo, C.; Rodríguez-Ranera, C.; Rodríguez-Vicente A. "Rapid Entry to Enantiopure Carbacepham Derivatives via Lewis Acid Promoted Carbonyl-Ene Cyclization of 2-Azetidinone-Tethered Alkenylaldehydes" *Org. Lett.* **2001**, 3, 4205-4208.
151. 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.
152. Kozawa, Y.; Mori, M. "Novel Synthesis of Carbapenam by Intramolecular Attack of Lactam Nitrogen toward η¹-Allenyl and η³-Propargylpalladium Complex" *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8068-8074.
153. (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.
154. (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**.
155. Avenzoa, 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.
156. (a) Hanessian, S.; Rozema, M. J.; Reddy, G. B.; Braganza, J. F. "Tricyclic β-Lactams: Total Synthesis and Antibacterial Activity of 5α- and 5β-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 5α-Methoxyethyl and 5α-Hydroxyethyl Trinems" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1857-1862. (e) Ghiron, C.; Rossi, T. "The Chemistry of Trinems" en *Targets Heterocyclic Systems-Chemistry and Properties*, Vol. 1, Eds.: Attanasi, O. A. Spinelli, D., Società Chimica Italiana, Roma, **1997**, pp. 161-186. (f) Hannessian, 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.
157. (a) 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 trinems and analogues" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2029-2039. (b) Ngo, J.; Castañer, J. "Sanfetrinem, Cilexetil. Trinem antibacterial" *Drugs of the Future* **1996**, 21, 1238-1245. (c) 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. (d) 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. (e) Biondi, S.; Pecunioso, A.; Busi, F.; Contini, S. A.; Donati, D.; Maffeis, 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.
158. 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**, pp. 21-35.
159. (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. "Benzocarpacephems from quinolines" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1203-1207.
160. Joyeau, R.; Yadav, L. D. S.; Wakselman M. "Synthesis of benzocarpacephem and benzocarapenem derivatives by copper-promoted intramolecular aromatic substitution" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1899-1907.
161. Gilchrist, T. L.; Graham, K. "Benzocarapenems From Ethyl Indole-2-Acetate" *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8693-8696.
162. 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-azetidiones." *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5377-5387.

163. Hannesian, S.; Reddy G. B. "Synthesis of tricyclic β -lactams-functionally and topologically novel carbacephems" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2285-2290.
164. 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.
165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. (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.
169. 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.
170. 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.
171. Wee, A. G. H.; Liu, B.; Zhang, L. "Dirhodium tetraacetate catalyzed carbon-hydrogen insertion reaction in *N*-substituted α -carbomethoxy- α -diazooacetanilides and structural analogs. Substituent and conformational effects" *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4404-4414.
172. Morin, R. B.; Gorman, M. en *Chemistry and Biology of β -Lactam Antibiotics*, Vols.1-3, Academic Press, New York, **1982**.
173. (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) Sánta, Z.; Nagy, J.; Párkányi, L.; Nyitrai, J. "Synthesis of Enantiomerically Pure 2-Issooxacephems" *Monat. Chem. (Chem. Month.)* **2004**, *135*, 671-684.
174. Hakimelahi, G. H.; Tsay, S.-C.; Ramezani, Z.; Hwu, J. R. "Synthesis of New Isocephems and Isodethioaxacephems as Antimicrobial Agents" *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 813-819.
175. Hakimelahi, G. H.; Li, P.-C.; Moosavi-Movahedi, A. A.; Chamani, J.; Khodarahmi, G. A.; Ly, T. W.; Valiyev, F.; Leong, M. K.; Hakimelahi, 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.
176. (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.
177. (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.
178. 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.
179. Alpegiani, M.; Bissolino, P.; Corigli, R.; Rizzo, V.; Perrone, E. "Tricyclic cepheps as inhibitors of human leukocyte elastase. Furo[3,4-*c*]cepham sulfones" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 687-690.
180. 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 nitrone-alkene cycloaddition of 2-azetidinone-tethered alkenylaldehydes" *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5391-5394.
181. Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. "Additions of Allenyl/Propargyl Organometallic Reagents to 4-Oxoazetidine-2-carbaldehydes: Novel Palladium-Catalyzed Domino Reactions in Allenynes" *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719-1729.

182. (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, 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**.
183. Bachi, M. D. en *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, Cap. 6, Eds.: Bentley, P. H.; Southgate, R., Spec. Pub. N.º 70, Roy. Soc. Chem., London, **1989**.
184. (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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. Penfold, D. J.; Pike, K.; Genge, A.; Anson, M.; Kitteringham, J.; Kilburn, J. D. "Radical cyclisations of methylenecyclopropyl azetidiones: synthesis of novel tricyclic β -lactams" *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10347-10351.
190. Bachi, M. D.; Frolow, F.; Hoornaert, C. "Free Radical Annulation 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.
191. (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.
192. 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.
193. 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.
194. (a) Ruano, G.; Grande, M.; 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.; Martíáñez, J.; Ruano, G.; Rubio González, M. R. "Cyclization and rearrangement of 4-(2-methyloxiranyl)- β -lactams promoted by titanocene dichloride/Zn⁰" *Tetrahedron* **2003**, *59*, 241-248. (c) Ruano, G.; Martíáñez, J.; Grande, M.; Anaya, J. "Stereospecific Synthesis of Polyfunctionalized Carbacephams Induced by Titanocene (III) Chloride" *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2024-2027.
195. Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J. "Radical Cyclisation of epoxy nitrile-2-azetidiones mediated by Cp₂TiCl" *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3017-3025.
196. Laura Marcos Monleón "Aplicaciones del Monocloruro de Titanoceno a la Síntesis de Beta-Lactamas Policíclicas". Tesis Doctoral. Universidad de Salamanca, 2010.
197. (a) Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J. "Approach to Substituted Methylcarbapenems and Benzocarbacephams by Radical Cyclization using Cp₂TiCl" *Synlett* **2007**, 1243-1246. (b) Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J. "Synthesis of polycyclic β -lactams. Evolution of tertiary radicals generated by Cp₂TiCl from 1,5- and 1,6-epoxy nitriles" *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10794-10805.
198. (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.; Piestert, F. "Reductive C-C Bond Formation after Epoxide Opening via Electron Transfer" *Top. Curr. Chem.* **2007**, *279*, 25-52.
199. 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.
200. 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.

201. Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V. "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.
202. (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.
203. Gansäuer, A.; Barchuk, A.; Fielenbach, D. "Titanocene-Catalyzed Reductive Epoxide Opening: The Quest for Novel Hydrogen Atom Donors" *Synthesis* **2004**, 2567-2573.
204. Haruo, Y.; Hasegawa, T.; Tanaka, H.; Takahashi, T. "Total Synthesis of (\pm)-Smenospondiol by Titanium(III)-Mediated Tandem Radical Cyclization" *Synlett* **2001**, 1935-1937.
205. 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 Epoxy polyenes" *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4074-4078.
206. (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.
207. (a) 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. (b) 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.
208. 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.
209. Fernández Mateos, A.; Encinas Madrazo, S.; Herrero Teijón, P.; Rubio González, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4378-4391.
210. 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.
211. Fernández Mateos, A.; Encinas Madrazo, S.; Herrero Teijón, P.; Rabanedo Clemente, R.; Rubio González, R.; Sanz González, F. "Synthesis of the BCDE Molecular Fragment of Azadiradione Mediated by Titanocene(III)" *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9571-9578.
212. Bermejo, F.; Sandoval, C. "Cp₂TiCl₂-Promoted Isomerization of Trisubstituted Epoxides to *exo*-Methylene Allylic Alcohols on Carvone Derivatives" *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5275-5280.
213. (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.
214. (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 Cp₂TiCl₂: 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.
215. Barrero, A. F.; Quílez del Moral, J. F.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F. "Regio- and Diastereoselective Reductive Coupling of Vinyl epoxides Catalyzed by Titanocene Chloride" *Org. Lett.* **2006**, *8*, 669-672.
216. (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) Paradas, M.; Campaña, A. G.; Estévez, R. E.; Álvarez de Cienfuegos, L.; Jiménez, T.; Robles, R.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. "Unexpected Ti^{III}/Mn-Promoted Pinacol Coupling of Ketones" *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3616-3619. (c) Rosales, A.; Muñoz-Bascón, J.; López-Sánchez, C.; Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, I.; Oltra, J. E. "Ti-Catalyzed Homolytic Opening of Ozonides: A Sustainable C-C Bond-Forming Reaction" *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4171-4176.
217. (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) Rosales, A.; Muñoz-Bascón, J.; Roldán-Molina, E.; Castañeda, M. A.; Padial, N. M.; Gansäuer, A.; Rodríguez-García, I.; Oltra, J. E. "Selective Reduction of Aromatic Ketones in Aqueous Medium Mediated by Ti(III)/Mn: A Revised Mechanism" *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7672-7676.
218. 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.

PLAN DE TRABAJO

219. 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.
220. Monleón, L. M.; Díez-García, F.; Zamora, H.; Anaya, J.; Grande, M.; G. de Diego, J.; Rodríguez, F. D. "In vitro evaluation of the antielastase activity of polycyclic β -lactams" *Bioorganic Chem.* **2012**, *45*, 29-35.
221. Resultados sin publicar, ver referencia 196.
222. Monleón, L. M.; Grande, M.; Anaya, J. "Acyl Radicals from Nitriles Promoted by Cp_2TiCl in β -Lactam Chemistry" *Synlett* **2010**, 1227-1230.

MÉTODOS Y RESULTADOS

223. 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.
224. (a) Zamboni, R.; Just, G. " β -Lactams. VII. The synthesis of 3-vinyl and 3-isopropenyl 4-substituted azetidiones" *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1945-1948. (b) Ren, X.-F.; Turos, E.; Lake, C. H.; Churchill, M. R. "Regiochemical and stereochemical studies on halocyclization reactions of unsaturated sulfides" *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468-6483. (c) Alcaide, B.; Moustafa, F. A.; Rodríguez, C.; Rodríguez-Vicente, A. "Base-Promoted Isomerization of *cis*-4-Formyl-2-azetidiones: Chemoselective C4-Epimerization vs Rearrangement to Cyclic Enaminones" *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3453-3459.
225. Ravikumar, V. T. en *The Organic Chemistry of β -Lactams*, Cap. 4, Ed.: Georg, G. I., VCH Publishers, New York, **1992**.
226. 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**, p. 327.
227. Mínimos conformacionales derivados del análisis con el Software *CS Chem3D Ultra 9.0*; CambridgeSoft: Cambridge, MA, **2004**; utilizando cálculos MM2.
228. (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.
229. 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.
230. Cossio, 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.
231. Sánchez, R. M.; Sanz, F.; Grande, M.; Anaya, J. *Arkivoc* **2010**, *iii*, 228-236.
232. 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.
233. Yamamoto, Y.; Matsumi, D.; Hattori, R.; Itoh, K. "The Cp_2TiPh -Mediated Reductive Radical Cyclization of Cyanoketones and Related Reactions. Efficient Trapping of Ketyl Radicals by Cp_2TiPh -Coordinated Polar Multiple Bonds" *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224-3229.
234. (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.

EXPERIMENTAL

235. (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-ylloxymethyl)-4-(1-methylethyl)-6-methoxy-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one-1,1-dioxide (SSR69071), a Novel, Orally Active Elastase Inhibitor" *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 451-459.

