



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO  
EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE 2H-OXAZOLINAS HACIA LA OBTENCIÓN DE OXAPENAMOS

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. KARINA HERRERA GUZMÁN



TUTOR: Dr. Gustavo A. García de la Mora

AÑO: 2006.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo de investigación se desarrolló en el Laboratorio 206 del Departamento de Química Orgánica, dentro de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Gustavo A. García de la Mora. La beca de Maestría fue otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y un complemento otorgado por la Dirección General de Estudios de Posgrado (DGEP-UNAM)

*El talento es algo corriente.  
No escasea la inteligencia, sino la constancia.  
Doris Lessing.*

*A mis padres Rafael Herrera Gómez y Teresita del N.J. Guzmán Martínez.  
A mis hermanos, Haydeé, Rafael y Edgar Herrera Guzmán.*

## **Agradecimientos**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Química por permitirme hacer uso de sus instalaciones y disfrutar de la vida académica.

De manera muy especial, al Dr. Gustavo A. García de la Mora por sus consejos, amistad, paciencia, enseñanza y por permitirme ser parte de su equipo de trabajo.

De la misma forma a su grupo de trabajo compuesto por mis maestras Yvonne Grillasca, Alejandrina Acosta, Irene Audelo por su invaluable amistad, compañía, conocimiento y ayuda.

A mis compañeros del laboratorio 206 por permitirme compartir lo que he aprendido y romper la monotonía diaria.

A la Dra. Mercedes Oropeza por ser una inspiración y ejemplo de dedicación a la Química.

Al H. Jurado por sus observaciones, correcciones y comentarios.

A todos mis amigos y amigas por todos los ratos de risa tan enriquecedores.

Al personal de la USAI: Q. Georgina Duarte Lisci por su colaboración en la Espectrometría de Masas. A la Q. Marisela Gutiérrez Franco por su colaboración en la Espectroscopia de Infrarrojo.

Y de nueva cuenta, a la Q. Irene Audelo Méndez por su ayuda en la elaboración de los espectros de Resonancia Magnética Nuclear y a la Q. Alejandrina Acosta Huerta por su enseñanza y paciencia en el laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear.

# ÍNDICE

Abreviaturas y símbolos	...5
Introducción	...6
Antecedentes	...9
Discusión de resultados	...22
Conclusiones	...51
Parte Experimental	...53
Bibliografía	...61

# ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

°C	grado centígrado
ADN	ácido desoxirribonucleico
AIBN	azobisisobutirnonitrilo
Cal	calorías
Ccf	cromatografía en capa fina
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
cm <sup>-1</sup>	número de onda
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF-DMA	dimetil formamida dimetil acetal
EM	Espectrometría de Masas
eq	equivalente molar
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo Rápido de Átomos
g, mg	gramo, miligramo
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Máxima Energía
Hz	Hertz
IE	Impacto Electrónico
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
J	constante de acoplamiento en Hz
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de Mínima Energía
M	molaridad
m/z	relación masa-carga
mL	mililitro
mm	milímetro
mmHg	milímetros de mercurio
ppm	partes por millón
Rf	factor de retención (ccf)
RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C	Resonancia Magnética Nuclear Protónica o Carbono 13
TBDS	dimetil- <i>ter</i> -butilsilano
THF	tetrahidrofurano
ΔE	Diferencia de Energía
δ	delta (desplazamiento químico)

# **INTRODUCCIÓN**

La era de los antibióticos de  $\beta$ -lactamas, comenzó hace más de 60 años con el descubrimiento de la penicilina G. Este tipo de medicamentos representa la clase más importante contra enfermedades infecciosas causadas por bacterias.<sup>1</sup>

La penicilina G ha transmitido su importancia a través de la familia que comparte su grupo estructural. Ésta constituye alrededor del 60% del mercado de antibióticos y se distingue por una actividad antibacteriana alta, tolerancia y seguridad terapéutica.<sup>1</sup>

El principio activo de todos los antibióticos del tipo  $\beta$ -lactámicos es precisamente el anillo de  $\beta$ -lactama. La reactividad y la selectividad, por la cual pueden ser sustratos biológicos están completamente influenciadas por la presencia de sustituyentes o la formación de ciclos fusionados. Las propiedades antibacterianas se basan en la habilidad de inhibir selectivamente enzimas esenciales para la síntesis de redes de peptidoglicano en las paredes celulares. Esta inhibición está acompañada por la ruptura del anillo  $\beta$ -lactámico.<sup>2</sup>

En el caso de *Streptomyces clavuligerus*, se sabe que puede producir varios antibióticos relacionados con la cefalosporina C.<sup>3a</sup> Las enzimas que contribuyen de forma importante a la resistencia de las bacterias a los antibióticos del tipo  $\beta$ -lactámicos son las  $\beta$ -lactamasas.<sup>3b</sup> Estas enzimas están presentes tanto en bacterias gram positivas como en las gram negativas. En una prueba experimental tratando de identificar compuestos que protegieran a la bencilpenicilina en contra de las enzimas  $\beta$ -lactamasas, el ácido clavulánico fue descubierto.<sup>3b</sup> Biosintéticamente, el ácido clavulánico y otros metabolitos denominados clavámicos también provienen de *Streptomyces clavuligerus*. Por otro lado, el ácido clavulánico es el inhibidor/inactivador más potente de las  $\beta$ -lactamasas.<sup>3c</sup>

La acción de las enzimas sobre el anillo de cuatro miembros de las penicilinas y cefalosporinas da como resultado la disminución de su actividad como antibacterianos. El ácido clavulánico inhibe a estas enzimas y las concentraciones usadas son bajas. La semejanza entre la estereoquímica del ácido clavulánico y el núcleo de la penicilina podría explicar la afinidad entre él y las  $\beta$ -lactamasas.<sup>3b</sup> Por último se conoce esta acción inhibitoria en bacterias como *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Proteus mirabilis*, y *Staphylococcus aureus*.

Dado que la inhibición es una reacción irreversible y dependiente del tiempo; el ácido clavulánico combinado con ampicilina inhibe las  $\beta$ -lactamasas de bacterias como *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *Salmonella typhi*, y *Shigella sonnei*.<sup>1</sup>

En el presente trabajo, se investigó la forma de sintetizar derivados de ácido clavulánico, en específico el ácido 2-clavamcarboxílico y el 3-clavamcarboxílico, mediante uno de los métodos más versátiles para la producción de  $\beta$ -lactámicos sintéticos, es decir, mediante la reacción de Staudinger.



# **ANTECEDENTES**

## I. Generalidades.

La clasificación de los antibióticos basada en su estructura química y el mecanismo de acción propuesto para su actividad biológica se ha llevado a cabo históricamente de la siguiente forma:<sup>2</sup>

- 1) Agentes que inhiben la síntesis de la pared bacteriana o bien activan enzimas que la deterioran: penicilinas y cefalosporinas.
- 2) Agentes que actúan sobre la membrana celular de los microorganismos: detergentes y antimicóticos.
- 3) Agentes que afectan la formación de ribosomas bacterianos causando la inhibición reversible de la síntesis de proteínas: cloramfenicol, tetraciclinas, eritromicina y clindamicina.
- 4) Agentes que se enlazan a la subunidad ribosomal 30s y alteran la síntesis de proteínas: aminoglicósidos.
- 5) Agentes que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos: rifamicina y quinolonas.
- 6) Antibióticos que bloquean pasos específicos esenciales para el metabolismo de los microorganismos: trimetoprim y sulfonamidas.

Lo anterior se resume en la figura 1.

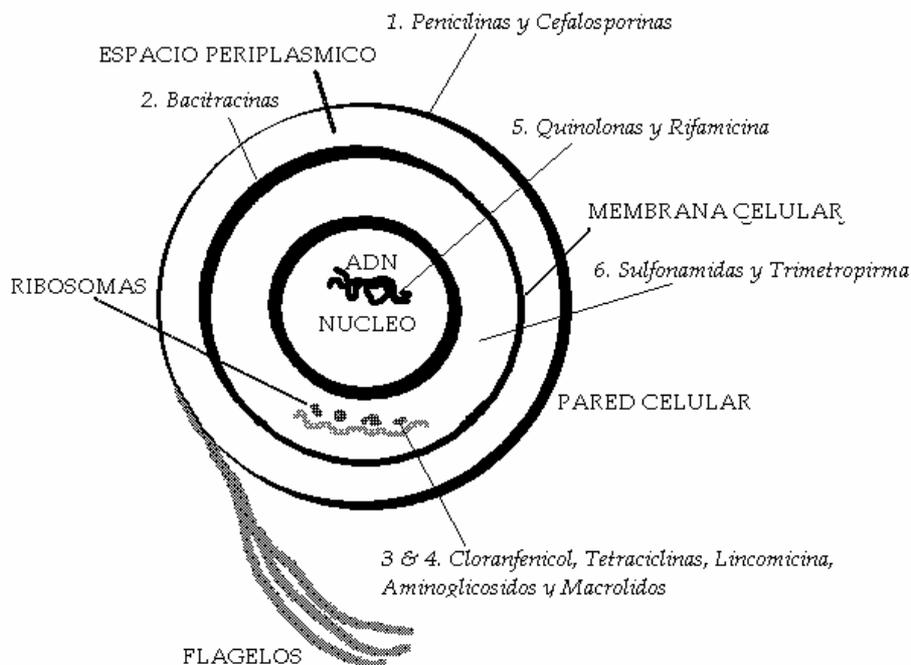
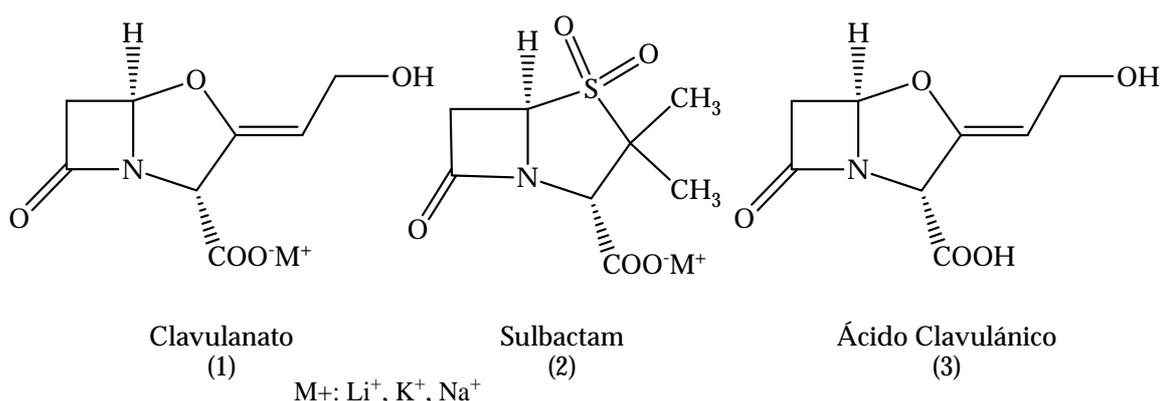


Figura 1. Clasificación histórica de los antibióticos.

Las combinaciones de fármacos, en especial un antibiótico  $\beta$ -lactámico del tipo de las penicilinas o cefalosporinas que son susceptibles a  $\beta$ -lactamasas y un inhibidor de las mismas, son de gran interés. Estos inhibidores por lo general son el clavulanato (1) y el sulbactam (2). Estas moléculas se enlazan a las enzimas y las inactivan, es decir, evitan la destrucción de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. El ácido clavulánico (3) producido por *Streptomyces clavuligerus* al igual que el sulbactam (una sulfona del ácido penicilánico) tiene una actividad antimicrobiana intrínseca pobre, sin embargo, actúa como inhibidor de  $\beta$ -lactamasas producidas ampliamente por los microorganismos; así, el inhibidor es atacado más frecuentemente que un antibiótico  $\beta$ -lactámico y bloquea el sitio de enlace de la  $\beta$ -lactamasa.<sup>1</sup>



Los microorganismos se consideran como susceptibles al antibiótico si la dosis del fármaco utilizada es suficiente para producir el efecto necesario sobre ellos. Por el contrario, si la concentración del fármaco requerida para inhibir o matar al microorganismo es mayor de la que puede utilizarse con seguridad, los microorganismos se consideran resistentes al antibiótico.

La constante necesidad de nuevos medicamentos que desplieguen una amplia actividad antibacterial se puede expresar en dos vertientes. Por un lado, la demanda de síntesis de nuevos antibióticos  $\beta$ -lactámicos que combatan a los microorganismos que han desarrollado una resistencia hacia los fármacos tradicionales; y por otro lado, la comprensión de la acción de los antibióticos de este tipo a enzimas transpeptidasas bacteriales.<sup>1</sup>

El ensayo más común para determinar la sensibilidad de los agentes antimicrobianos es el de Kirby-Bauer o técnica de difusión de disco. Se lleva a cabo colocando discos de papel impregnados con cantidades específicas del fármaco en la superficie del agar, sobre la cual está sembrado un cultivo de microorganismos. Después de cierto tiempo de incubación se mide la zona de inhibición. Se relaciona la actividad del fármaco (en la cepa ensayada) con esta zona de inhibición.<sup>2</sup>

Otro parámetro importante cuando se trabaja con antibióticos es la concentración más baja del agente que detiene el crecimiento. Se conoce como la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM); es decir, mientras más bajo sea el valor indica mayor potencia del antibiótico.

En la determinación de la actividad antimicrobiana de una combinación de fármacos, se evalúa si la CIM se reduce, no cambia o se incrementa en la presencia de otro fármaco. Así, se define al *sinergismo* como la inhibición del crecimiento microbiano cuando su concentración es menor o equivalente al 25%. Si se requiere la mitad de la CIM de cada fármaco para producir la inhibición, al resultado se le llama *aditivo*. Pero, si se necesita más de la mitad de la CIM de cada fármaco para producir el efecto inhibitorio, se dice que son *antagonistas*. Finalmente, si la velocidad bactericida es tan rápida como la del fármaco más bactericida se le llama *indiferencia*.<sup>2b</sup>

## II. $\beta$ -Lactamas.

Las bacterias se reconocen como microorganismos de una diversidad y gran adaptabilidad. Pueden crecer bajo condiciones consideradas extremas, es decir, en ausencia de oxígeno y temperaturas altas. Además pueden ajustarse a su ambiente y a las circunstancias para mejorar su sobrevivencia con sorprendente habilidad. Éstas son cuestiones evolutivas, sin embargo, los mecanismos de defensa hacia los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, es decir, la resistencia bacteriana es reciente por lo que el armamento antibiótico se devalúa. Los mecanismos de defensa están divididos en los que ocurren en el metabolismo (alteración en proteínas y enzimas) y los que modifican la biosíntesis de  $\beta$ -lactamasas para que los antagonistas sean superiores.<sup>1</sup>

Ahora bien, la familia de antibióticos  $\beta$ -lactámicos está constituida por  $\beta$ -lactamas naturales y sintéticas (monocíclicas y bicíclicas). En específico las bicíclicas son los carbapenamos, oxapenamos, carbacefamos y oxacefamos.<sup>4</sup> Por lo tanto, las  $\beta$ -lactamas forman parte de una de las tres grandes clasificaciones de antibióticos (las otras son los macrólidos y las fluoroquinolonas).<sup>1</sup>

Como consecuencia, un amplio número de métodos químicos para la producción de  $\beta$ -lactamas se ha desarrollado. La ciclización de hidroxamatos, la condensación imina-metaloesterenolato, la reacción de un carbeno de cromo-imina, la cicloadición de un alqueno-isocianato, y la reacción de cicloadición cetena-imina también conocida como la reacción de Staudinger.<sup>5-9</sup>

En especial los penamos base de oxígeno, donde el ácido clavulánico (3) es el ejemplo más conocido, también incluyen compuestos como los oxapenamos (4), oxapenemos (5) y la forma isomérica; los isoclavamos (6); figura 2.

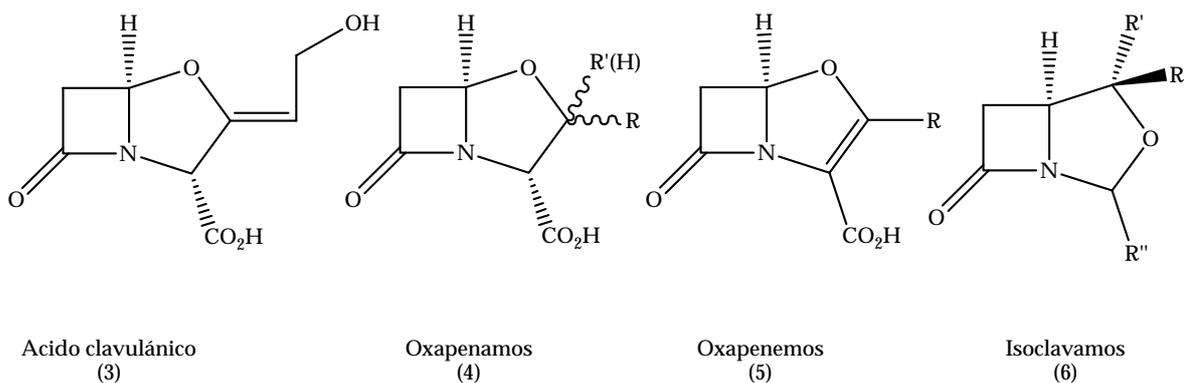


Figura 2. Familia de oxapenamos.

Dentro de los ejemplos más recientes para la síntesis de los compuestos  $\beta$ -lactámicos bicíclicos se pueden enumerar:

- i) La ciclización de una oxalimida (10) por un ataque intramolecular de un amidocarbonilcarbeno al átomo de azufre de un tioacetal como paso principal para la formación del penemo (12); figura 3.<sup>10</sup>

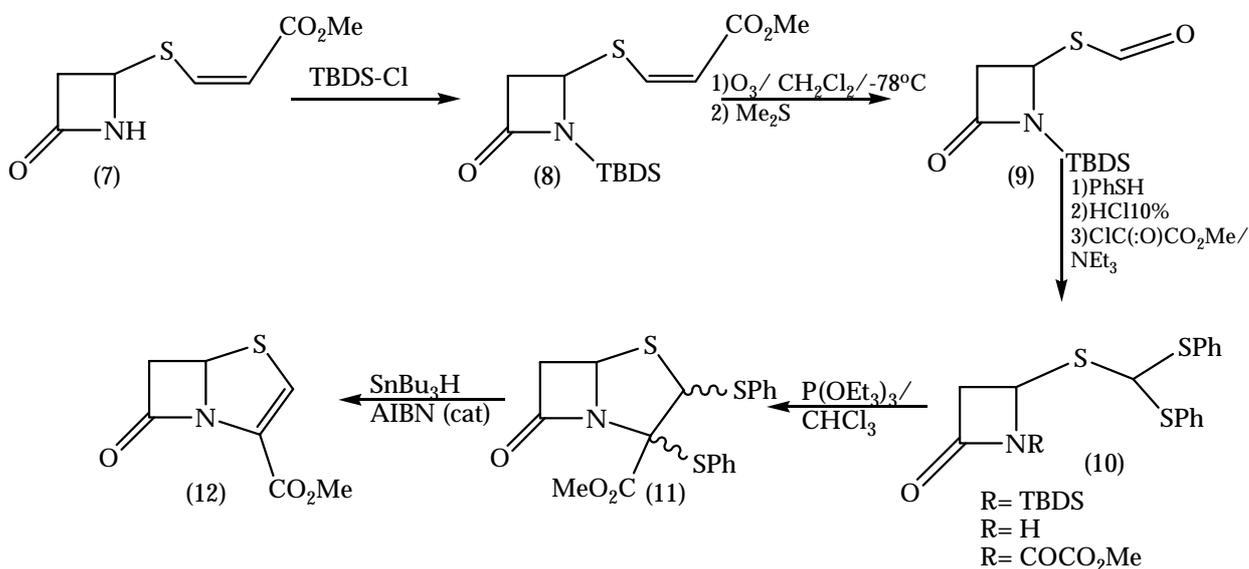


Figura 3. Ciclización de oxalimida.

- ii) La ciclización intramolecular de un ion aciliminio producido *in situ* y una ditiocetalcetena (15). Este método de síntesis es interesante por el proceso estereocontrolado para la obtención de un carbapenemo como (17); figura 4.<sup>11</sup>

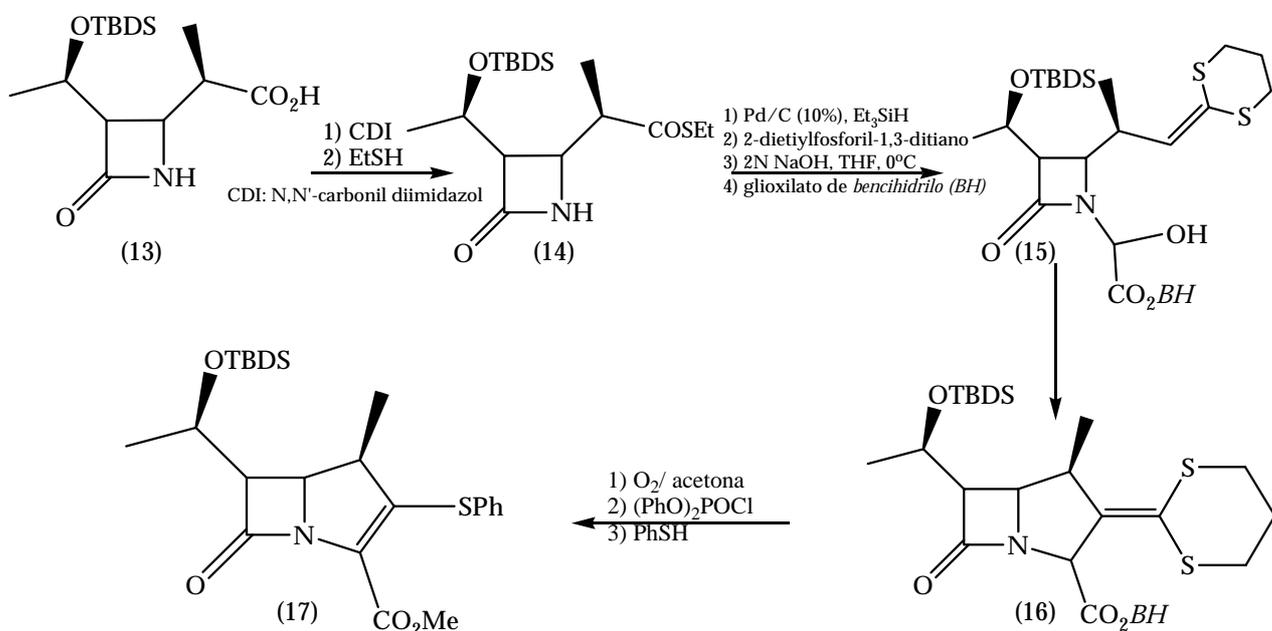


Figura 4. Ciclización aciliminio.

- iii) Una cicloadición 1,3-dipolar al utilizar aldehídos y cetonas (19) como 1,3-dipolarófilos para la obtención de oxapenamos como (21). Lo más interesante es la reactividad del iluro azometino (20). Este método es eficiente por ser regio y estereocontrolado; figura 5.<sup>12</sup>

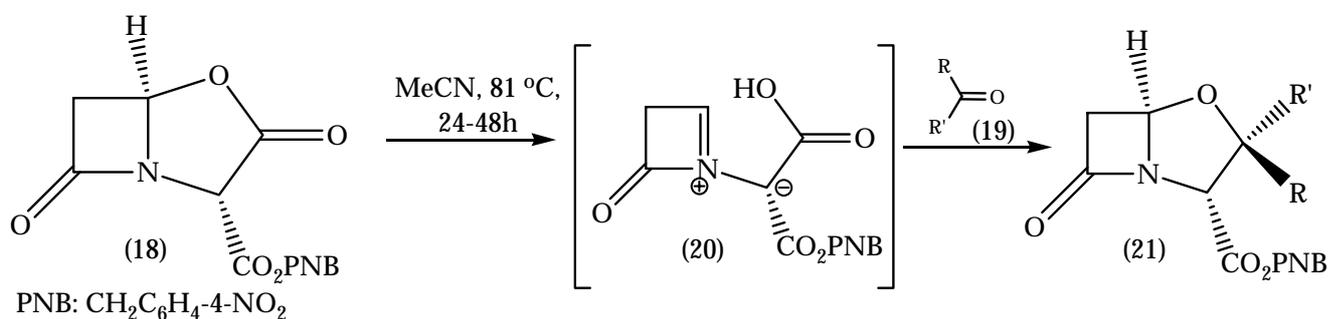


Figura 5. Reacción 1,3-dipolar.

- iv) Howarth patentó cuatro métodos para la construcción de oxapenamos (28). Resalta la metodología donde se utiliza una reacción de Staudinger entre la imina (25) y el cloruro de ácido (26) para obtener la β-lactama (27); figura 6.<sup>13</sup>

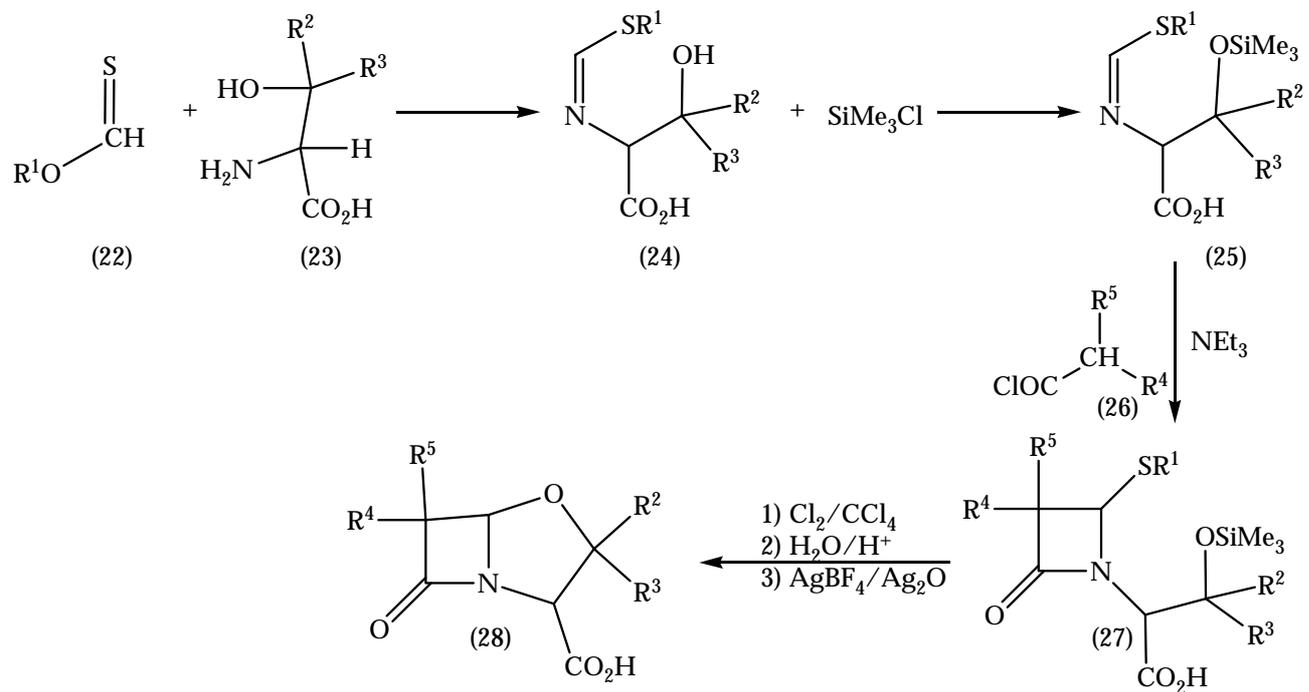


Figura 6. Síntesis de Howarth.

- v) La reacción de Staudinger fotoquímica. Esta reacción es entre un intermediario tipo cetena (29) y una imina (30); figura 7.<sup>14</sup>

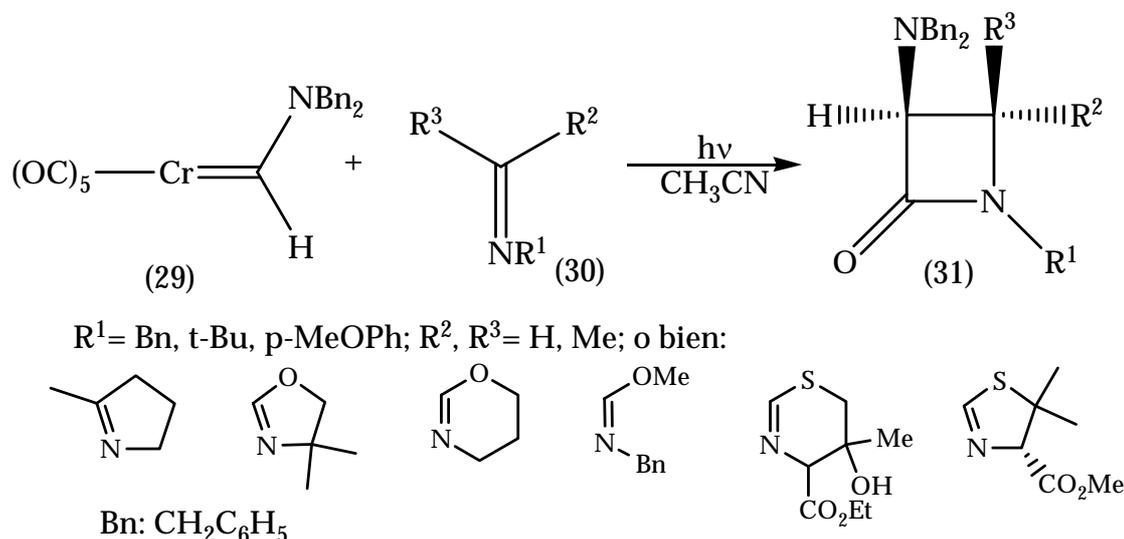


Figura 7. Síntesis organometálica.

El intermediario tipo cetena se obtiene al irradiar en la zona de transición prohibida de los carbenos de cromo y molibdeno de Fischer.<sup>14</sup> La mayoría de los sistemas biológicamente activos de  $\beta$ -lactamas no tienen un grupo alquilo o alcoxilo en la posición adyacente al grupo carbonilo de la lactama, en su lugar, está un grupo amino o bien, un hidrógeno. Tal requisito lo cubren los aminocarbenos preparados a través de la reacción de pentacarbonilcromato de sodio y una amida secundaria; figura 8.<sup>15</sup>

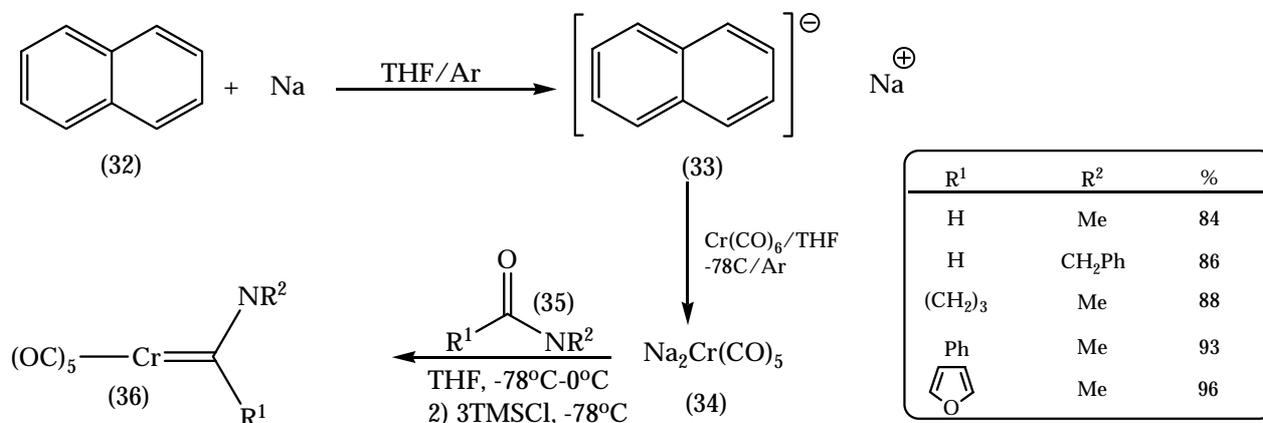


Figura 8. Síntesis de aminocarbenos de cromo (0).

### III. Reacciones de cicloadición [2+2].

Las reacciones de cicloadición, en especial las cicloadiciones del tipo [2+2] son herramientas útiles para la síntesis de anillos de cuatro miembros. Las reglas de Woodward-Hoffmann dictan que las reacciones de este tipo están permitidas térmicamente gracias a un estado suprafacial-antarafacial.<sup>16</sup> También de estas reglas se sabe que las reacciones [2+2] no son un proceso concertado y el camino para una reacción de este tipo es posible si se puede rebasar una barrera de energía mucho más alta gracias a la influencia del disolvente.

Estas reacciones están usualmente clasificadas en dos grupos llamados: cicloadiciones polares y cicloadiciones no-polares. Estos dos grupos difieren en su mecanismo de reacción. Los datos cinéticos y estereoquímicos exponen que las cicloadiciones no-polares tienen un mecanismo de reacción de dos pasos con una alta energía de activación. Por el contrario, las cicloadiciones polares tienen un estado de energía mucho menor en disolución y un intermediario zwitteriónico debido en gran parte a los efectos del disolvente que estabilizan tal estructura.<sup>16</sup>

La reacción de cicloadición [2+2] entre un alqueno y una cetena es un ejemplo del tipo no-polar. La síntesis en un solo paso de la 4,5-benzotropolona (figura 9) es uno de los ejemplos más conocido.<sup>17</sup> Esta síntesis se originó por el deseo de ampliar el horizonte en la forma de preparar a (39) y teniendo como antecedente que la cicloadición sobre pentadieno era factible. Dado que las reacciones de cicloadición son bien conocidas en sistemas insaturados, la reacción de indeno (37) con diclorocetena (generada *in situ* con trietilamina) dió como resultado el aducto de cicloadición del tipo [2+2] (38) en lugar del [4+2] y se reconoció por su espectroscopia de IR y RMN.<sup>17</sup>

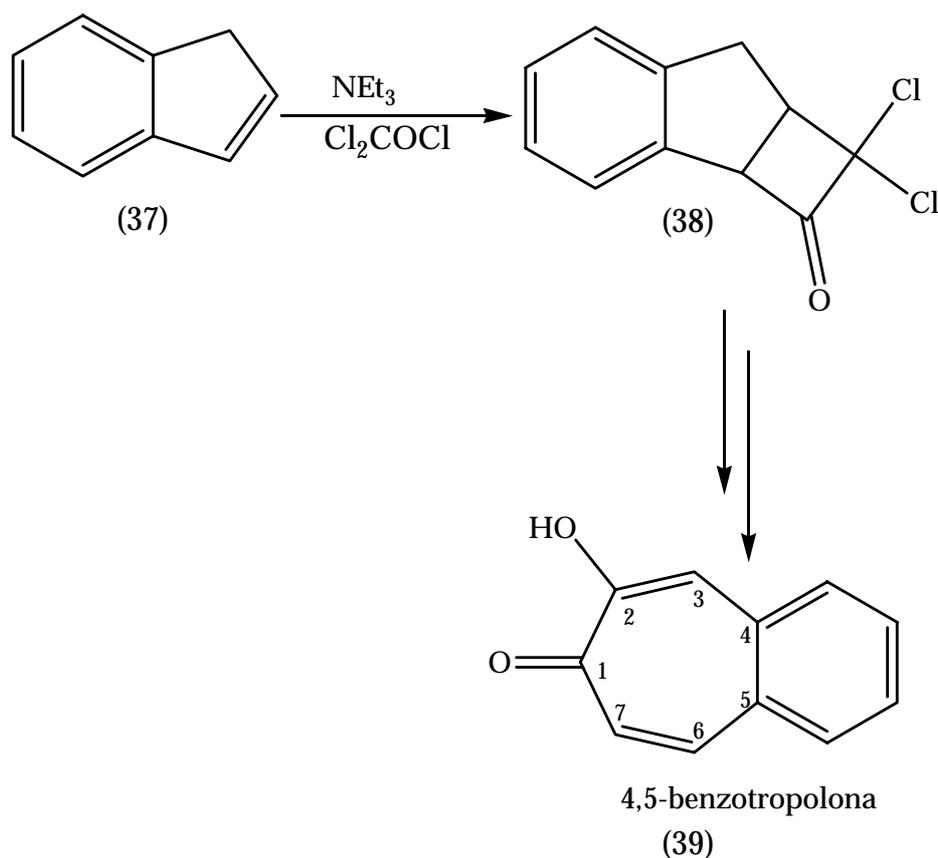


Figura 9. Síntesis de 4,5-benzotropolona.

El esfuerzo de Staudinger por preparar diclorocetena en 1913 por descomposición térmica de anhídridos dicloromalónicos resultó en investigar la deshidrocloración de cloruro de dicloroacetilo. Los productos obtenidos generalmente eran polímeros.<sup>18</sup>

Como ya se había mencionado, la cicloadición del tipo cetena-imina es uno de los métodos más empleados en la síntesis de anillos  $\beta$ -lactámicos. El mecanismo más aceptado involucra la participación de una cetena generada en medio básico a partir de un haluro de ácido como precursor; ésta se adicionará a la imina, dejando el derivado  $\beta$ -lactámico.<sup>19</sup> Dos centros quirales pueden generarse durante este proceso, y ambas estereoquímicas (relativa y absoluta) de estos centros son frecuentemente muy importantes en la construcción de  $\beta$ -lactamas biológicamente activas.

Sin embargo, la estereoquímica es difícil de predecir y depende de la estructura de la imina, del precursor de la cetena, de la secuencia de

adición del disolvente y de la naturaleza del medio básico empleado para promover la formación de la cetena con el cloruro de ácido.<sup>20</sup>

En la figura 10 se representa el mecanismo de reacción que toma en cuenta estos factores.

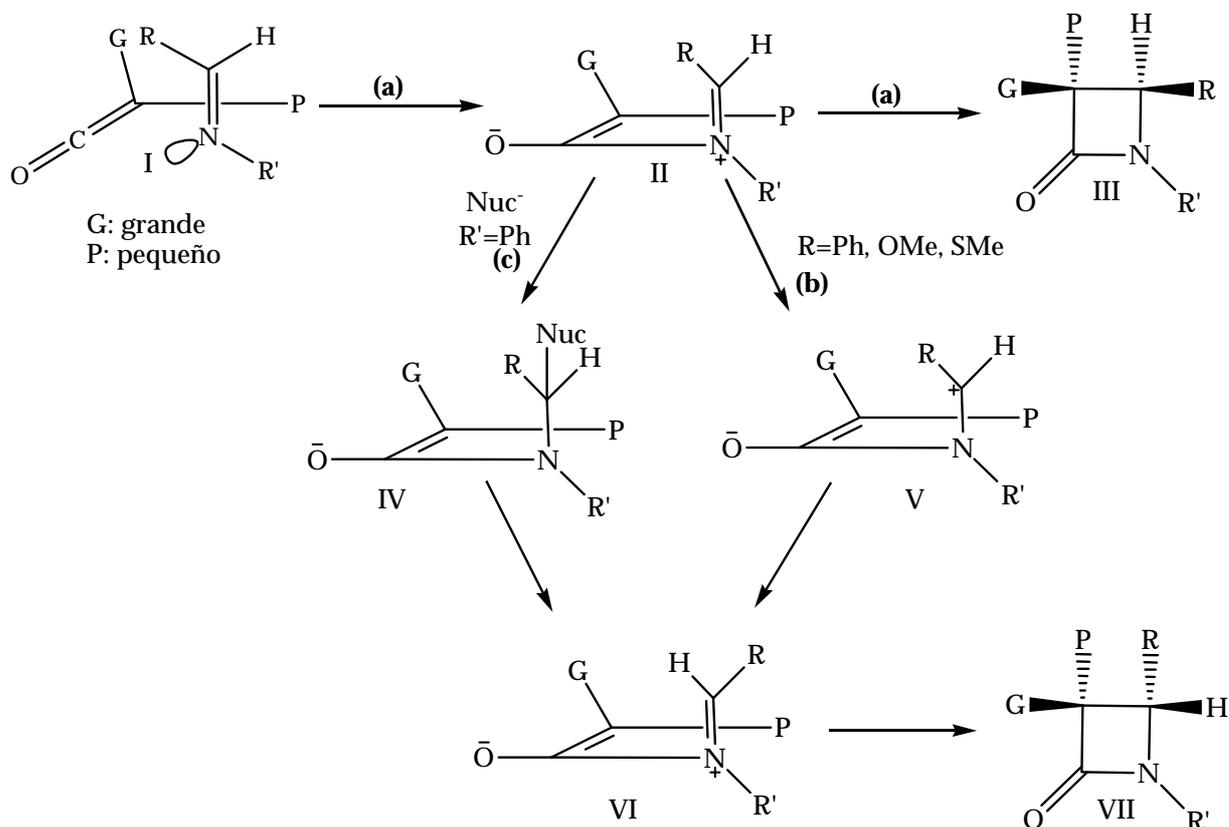


Figura 10. Estereoquímica de la reacción de Staudinger.

La imina ataca al LUMO del grupo carbonilo de la cetena que es coplanar con los sustituyentes de la misma (I). El ataque, en principio, ocurre por el lado menos impedido de la cetena (sobre el grupo pequeño, secuencia a), generando el intermediario zwitteriónico II. La rotación de la imina dentro del plano de la cetena de forma conrotatoria produce la  $\beta$ -lactama III. En este caso el grupo R de la imina y el grupo grande de la cetena son *cis*, o en otras palabras, la  $\beta$ -lactama termodinámicamente menos estable.

Ahora bien, si el sustituyente del carbono de la imina puede estabilizar la carga positiva, el intermediario II puede isomerizarse para obtener la imina con la geometría más estable (VI), obteniéndose así la  $\beta$ -lactama con geometría *trans* (VII).

La isomerización del intermediario zwitteriónico puede seguir la secuencia c, es decir, mediante la adición de un nucleófilo (IV) y su eliminación después de una rotación para llegar a VI y volver a obtener la  $\beta$ -lactama más estable (VII). Es de notar que con iminas cíclicas como tiazolinas, oxazolinas, etc., los sustituyentes de la imina están en la geometría *cis* y que una transposición no ocurre, así, las iminas cíclicas generalmente dan  $\beta$ -lactamas con geometría *trans*; figura 11.<sup>20</sup>

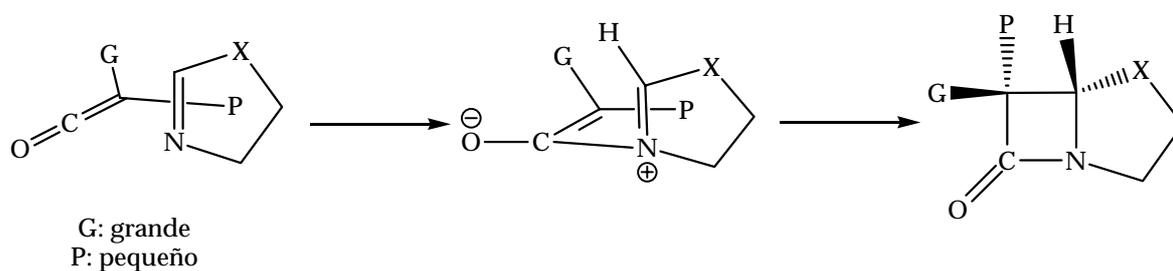


Figura 11. Estereoquímica de la reacción de Staudinger en iminas cíclicas.

# **DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

El objetivo principal del presente trabajo fue la obtención de compuestos  $\beta$ -lactámicos fusionados a oxolanos.

La figura 12 presenta cuáles son los tres compuestos principales que comprende la estrategia de síntesis: **A** es un  $\beta$ -aminoalcohol, el cual se utiliza como materia prima. **B** es una 2H-oxazolona, la cual participa como el paso intermedio y finalmente **C** es el anillo oxapenámico.

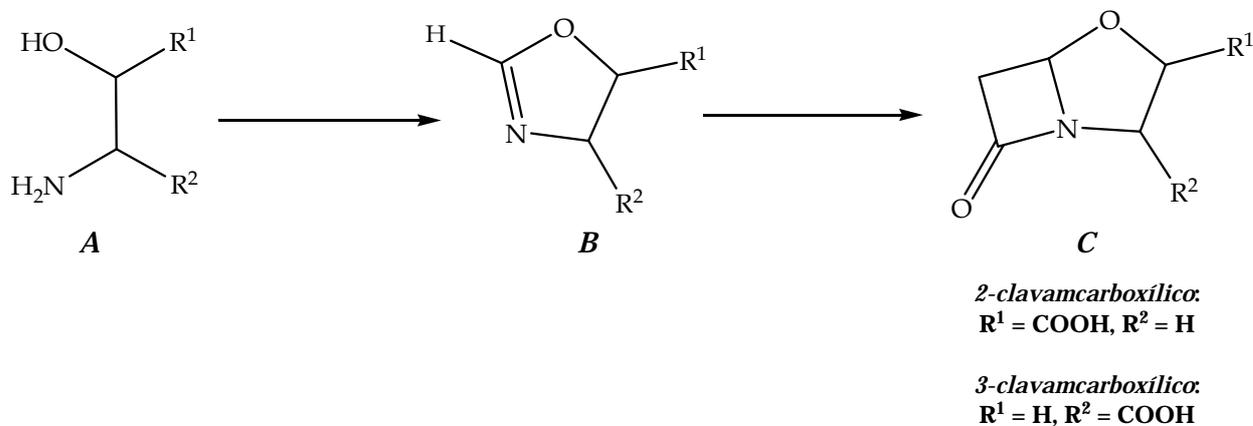


Figura 12. Estrategia sintética.

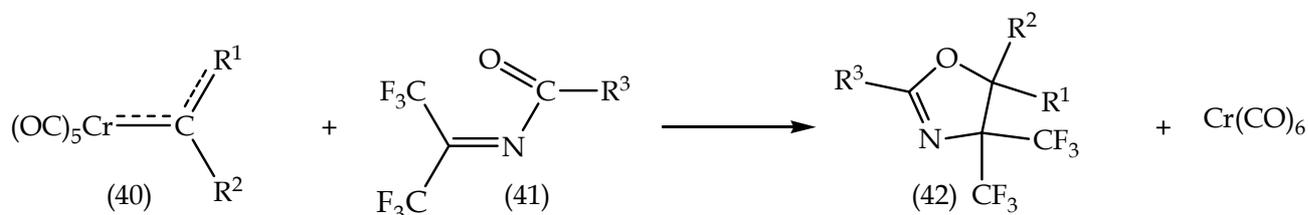
Los compuestos  $\beta$ -lactámicos tipo **C**, en específico, el ácido 2-clavamcarboxílico y el 3-clavamcarboxílico; se visualizaron a través de una reacción de cicloadición entre una oxazolona como **B** y una cetena.

Estos clavamos se pueden encontrar como subproductos en la síntesis del ácido clavulánico (3). Su caracterización para la industria farmacéutica es importante. Sin embargo, su adquisición en el mercado, requiere una inversión elevada y la pureza del analito, en general no es alta.

## A. Oxazolinas.

La primera oxazolinas fue preparada en 1884.<sup>21</sup> La investigación a partir de 1949 se enfocó principalmente en oxazolinas poliméricas que tuvieran aplicaciones industriales. A partir de 1970, el uso se dirigió hacia la síntesis orgánica y se estableció que las 2-alquinoxazolinas eran reactivos ideales para la síntesis de ácidos carboxílicos quirales y no quirales, aminoácidos, aldehídos y cetonas.<sup>22</sup>

Los métodos de preparación de éstas son diversos. Las oxazolinas pueden provenir de aminoalcoholes e incluso como aductos de reacciones de cicloadición.<sup>23</sup> Uno de los métodos de obtención es el uso de reactivos organometálicos como los carbenos de cromo, en específico, los O-, N-carbenpentacarbonilcromo (0).<sup>24</sup> Así Fischer demostró una aplicación más de la química organometálica en síntesis. La reacción de alcoxi(aril)carbenos, alcoxi(alquil)carbenos (40) y por supuesto dimetilamino(fenil)carbenos con N-aciliminas (41) de hexafluoroacetona a elevadas temperaturas para obtener oxazolinas polisustituidas (42); figura 13.



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
OCH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -pF
OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Figura 13. Oxazolinas de Fischer.

Los  $\beta$ -aminoalcoholes reaccionan con ácidos carboxílicos en presencia de zeolita para formar oxazolinas 2-substituídas (45); figura 14.<sup>25</sup> Las condiciones de reacción, que en general se utilizan, son muy severas. La simple ciclodeshidratación de un ácido carboxílico (43) y un  $\beta$ -aminoalcohol (44) requiere de temperaturas elevadas. El rendimiento de la reacción puede ser elevado si las moléculas no tienen grupos funcionales sensibles.<sup>23</sup> Bajo el mismo tenor, el uso de N-acetilaminoalcoholes en presencia de sales de fósforo puede formar oxazolinas 2-substituídas que son útiles como sintones en la química orgánica,<sup>26</sup> y pueden servir como auxiliares quirales.<sup>27</sup> La presencia de la trifenilfosfina suaviza las condiciones de reacción. Los ésteres alifáticos y aromáticos también forman oxazolinas en un solo paso aunque son necesarias las fuertes condiciones de reacción. En general, la reacción se lleva a cabo bajo reflujo de xileno y en la presencia catalítica de ácidos de Lewis como el cloruro de samario.<sup>28</sup>

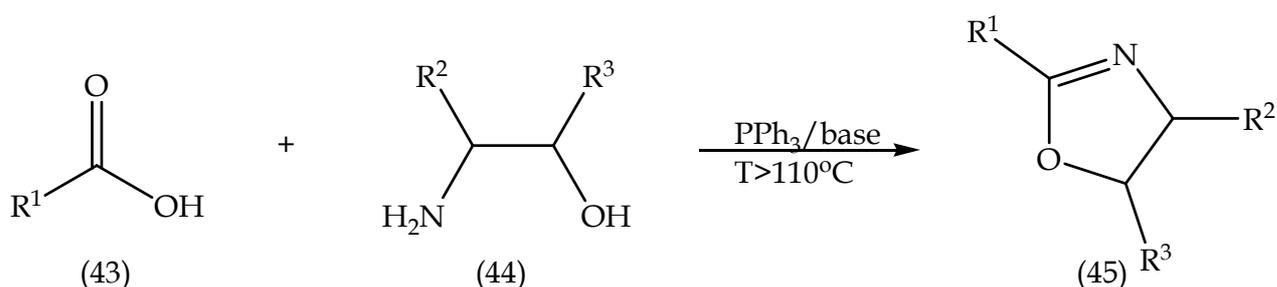


Figura 14. Síntesis de oxazolinas a partir de ácidos carboxílicos.

Otra aproximación para preparar oxazolinas involucra la ciclización intramolecular de una N- $\beta$ -hidroxiamida (52), a través de la salida del grupo OH. Para que esta eliminación se lleve a cabo, se requiere la formación de un buen grupo saliente. El mejor agente deshidratante utilizado es el cloruro de tionilo (figura 15), e incluso el reactivo de Vilsmeier es útil para la formación de oxazolinas.<sup>29</sup>

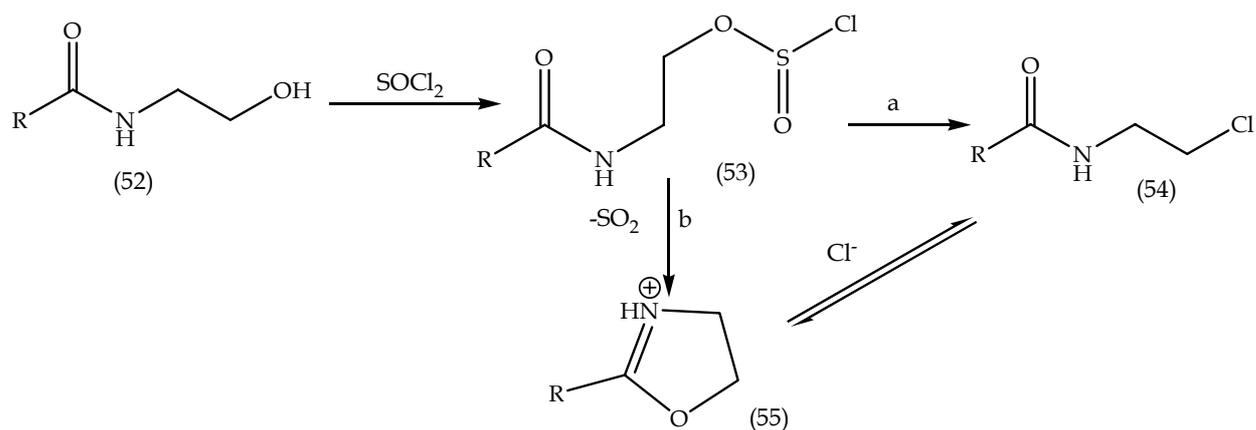


Figura 15. Ciclización intramolecular de una  $\beta$ -hidroxiamida

Es importante señalar que la serina (46) mediante estas condiciones de reacción manifiesta bajos rendimientos debido a la formación de deshidroalanina (47); figura 16.<sup>30</sup>

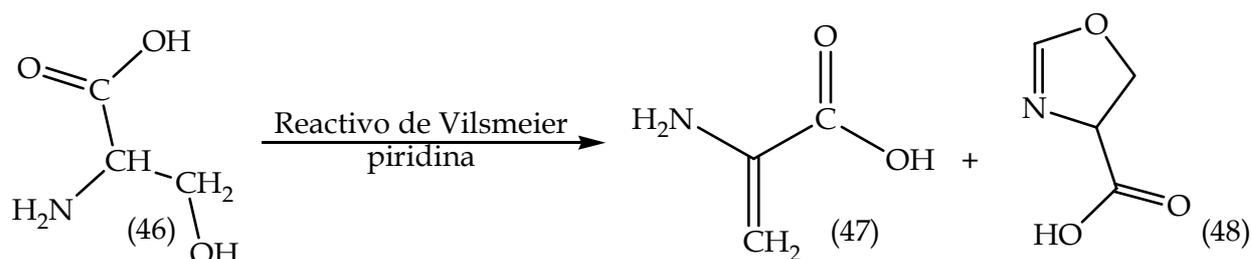


Figura 16. Formación de deshidroalanina.

## B. Síntesis de 2H-Oxazolinas.

Estos métodos son generales para obtener oxazolinas sustituidas en la posición 2. En comparación, los métodos de acceso a las 2H-oxazolinas son limitados. A principios de los años 80, la reacción de cianuro de trimetilsililo con los epóxidos (49) en presencia de yoduro de zinc para dar trimetilsilil éter de  $\beta$ -hidroxiisocianuro (50), permite el acceso a 2H-oxazolinas (51) y  $\beta$ -aminoalcoholes; figura 17.<sup>31</sup>

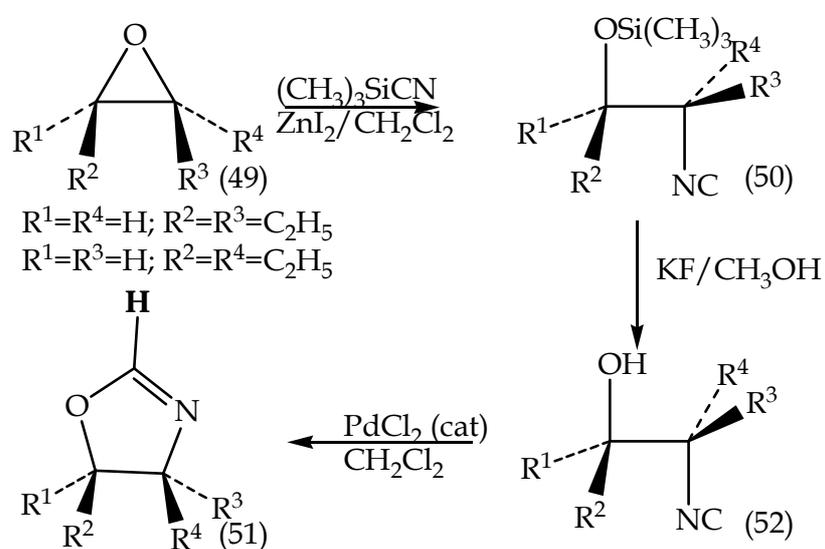


Figura 17. Obtención de 2H-oxazolinas a partir de epóxidos.

Ito reportó que a partir de una reacción aldólica de  $\alpha$ -isocianocarboxilatos de metilo (53) con formaldehído en presencia de un complejo áureo es posible obtener 4-alkil-4-carboxil-2H-oxazolinas (54) ópticamente activas que pueden hidrolizarse en  $\alpha$ -alquilserinas con actividad biológica; figura 18.<sup>32</sup>

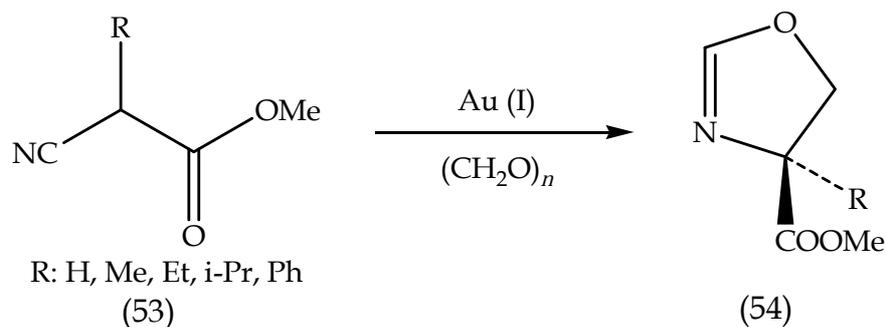


Figura 18. Síntesis de Ito.

Por otro lado, se conoce que el tratamiento en general de los ácidos carboxílicos y los aminoácidos N-protegidos con acetales de dimetilformamida, en particular, el dimetil acetal (DMF-DMA) se utilizan para obtener los ésteres correspondientes. Además, la aminólisis de estos reactivos (particularmente con aminas aromáticas primarias) lleva a la obtención de formamidinas sustituidas; de esta forma, una suspensión a reflujo de un  $\alpha$ -aminoácido en presencia de dos equivalentes de DMF-DMA, forma amidinoésteres razonablemente estables.<sup>33</sup>

Con todo esto como antecedente, si el proceso de preparación de formamidinas estables es aplicado hacia el aislamiento de 2H-oxazolininas tipo **B** (quirales o no quirales), la síntesis se enfocó a materias primas sencillas y de fácil adquisición.

En el presente trabajo se utilizó la espectroscopia de RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, IR y la espectrometría de masas para determinar las estructuras moleculares sintetizadas.<sup>34</sup>

### FORMACIÓN DE LAS OXAZOLINAS (58).

- Condensación de los aminoalcoholes (56) con DMF-DMA.

Los aminoalcoholes empleados son compuestos provenientes de aminoácidos. Como se mencionó, son materias primas de relativa y sencilla disponibilidad. En específico, el serinol y el isoserinol (56a y 56b) provenientes de serina e isoserina (55a y 55b), respectivamente; ofrecen como característica principal que forman parte del oxolano.

Así, el ataque nucleofílico del grupo amino del  $\beta$ -aminoalcohol (56) hacia el carbono electrofílico del DMF-DMA permite la formación de (57). La formamidina posee un buen grupo saliente. La dimetilamina formada en medio ácido, se elimina al realizarse una ciclización intramolecular favoreciendo un anillo de cinco miembros (figura 19),<sup>35</sup> en comparación con la metodología que parte de ácido fórmico y un aminoalcohol.

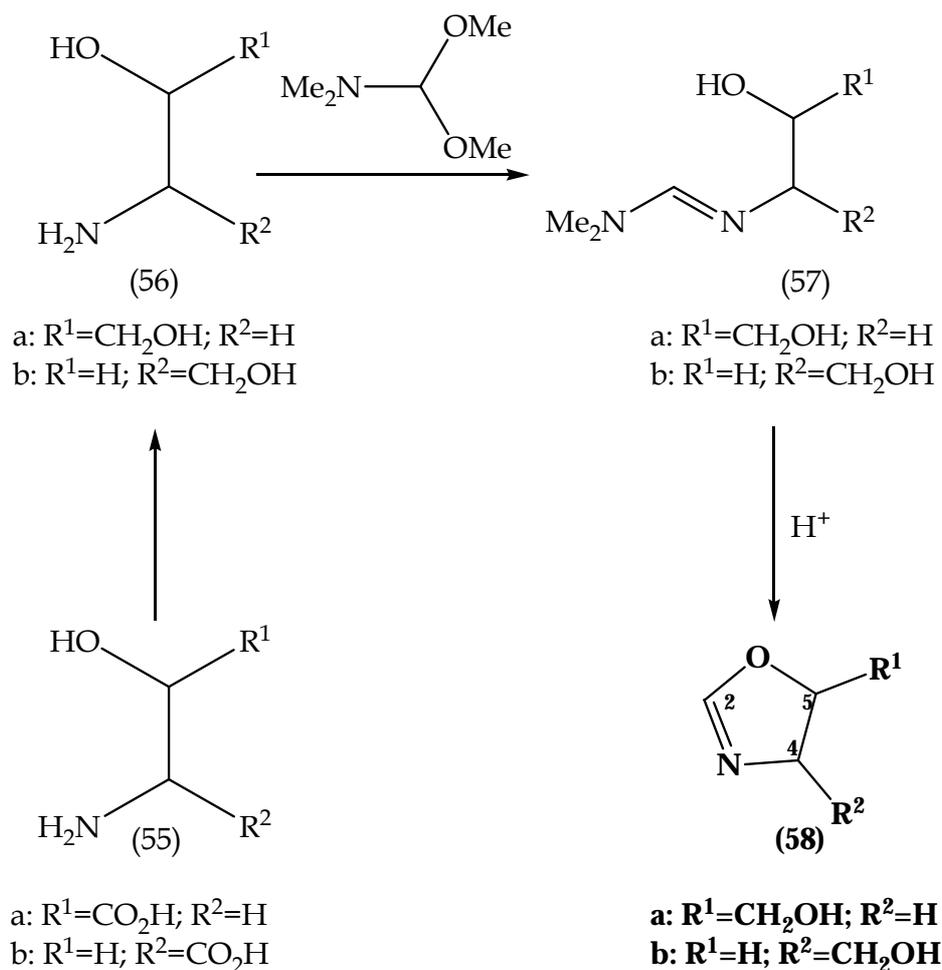


Figura 19. Síntesis de 2H-oxazolinas.

La reacción de los aminoalcoholes (56a y 56b) con DMF-DMA produce las formamidinas (57a y 57b). Al caracterizarlas por RMN<sup>1</sup>H, presentan un singulete en 7.3 ppm para el hidrógeno del carbono de la imina, además de un singulete en 2.84 ppm, que corresponde a los seis protones de los grupos metilo de la dimetilamina.

Para promover la ciclización intramolecular, las formamidinas (57) crudas se someten a condiciones ácidas (resina de intercambio) bajo calentamiento a reflujo (en tolueno) durante un tiempo corto obteniendo un aceite que se purifica por destilación.

Ambas oxazolininas (58) presentan un espectro de IR similar, con una banda ancha en 3325 cm<sup>-1</sup> correspondiente al alcohol y la banda adicional de 1044 cm<sup>-1</sup> que pertenece al estiramiento C-O. También se encuentra la banda del tipo O-C=N en 1664 cm<sup>-1</sup> y las bandas adicionales de 1387 y 1113 cm<sup>-1</sup> para la vibración C-O.

El espectro de RMN<sup>1</sup>H para la oxazolinina (58a) difiere del de (58b), por ser isómeros estructurales. Su espectro muestra una señal triplete (J = 1.8 Hz) en 6.88 ppm que se asigna al hidrógeno de la posición 2, debido al acoplamiento a través de la doble ligadura con los protones de la posición 4, que a su vez son dos protones no equivalentes magnéticamente (J = 2.1; 14.4 Hz), es decir dos dobles de dobles en 3.86 y 3.83 ppm; donde, el valor más alto de la constante de acoplamiento se debe a la posición geminal. El hidrógeno de la posición 5 (4.63 ppm) tiene un patrón de multiplicidad característico debido al acoplamiento con los cuatro protones circuncidantes (J = 2.1, 5.1 Hz). Finalmente los protones correspondientes al alcohol primario, son dos dobles de dobles (J = 5.1, 8.8 Hz) situados en 3.66 y 3.58 ppm.

El espectro de RMN<sup>13</sup>C, tiene las cuatro señales que caracterizan al compuesto, destacando la de 154.8 ppm de C2 y la de 78.8 ppm de C5.

Por último, en el espectro de masas, por la técnica de Impacto Electrónico (IE) se puede leer el ión molecular en m/z 101 y el pico base en m/z 83, correspondiente a [M-18]<sup>+</sup>.

El espectro de RMN<sup>1</sup>H para la oxazolina (58b), describe una señal doblete en 6.92 ppm ( $J = 1.5$  Hz) que corresponde al hidrógeno H2, por el acoplamiento que existe con el hidrógeno del metino H4 en 4.23 ppm, el cual a su vez es un multiplete por ser el centro de acoplamiento de los metilenos circundantes. Cada uno de los hidrógenos del metileno de la posición 5 presentan una señal de doble de doblete en 4.31 ppm ( $J = 0.6$  Hz, 9.1 Hz) y 4.29 ppm ( $J = 0.6$  Hz, 9.1 Hz). Finalmente, los protones del metileno del alcohol primario también son una señal doble de doblete ( $J = 3.0$  Hz, 11.5 Hz).

El espectro de RMN<sup>13</sup>C presenta las cuatro señales de los cuatro tipos de carbono diferentes, resaltando la señal de 156.3 ppm para el carbono sp<sup>2</sup> de la imina (C2) y la de 66.9 ppm para el metino de la posición 4.

El espectro de masas por impacto electrónico tiene al ión molecular en  $m/z$  101 y al pico base en  $m/z$  71, que corresponde a  $[M-30]^+$ .

Una vez caracterizadas las oxazolinas, se planeó la ciclización del anillo  $\beta$ -lactámico por medio de la reacción de Staudinger.

### C. Reacciones de Cicloadición.

La formación de anillos con cloruro de acilo o ácidos carboxílicos activados e iminas se conoce como la reacción de Staudinger. La primera  $\beta$ -lactama fue sintetizada por Staudinger en 1907.<sup>9</sup> Este compuesto adquirió importancia después de establecer que la penicilina tenía este grupo funcional como característica única. El método de Staudinger es un procedimiento versátil para la construcción del anillo de la 2-azetidiona.<sup>36</sup>

La construcción de  $\beta$ -lactamas naturales o sintéticas con un control en los grupos funcionales y la estereoquímica es una de las metas llamativas en la química orgánica sintética, y que por lo tanto ha sido objeto de estudio. Este método es uno de los más explorados y se han dedicado revisiones para informar sobre su alcance<sup>37</sup> y su mecanismo.<sup>38</sup>

Aunque la reacción ha sido usada e investigada ampliamente, la reactividad y estereoquímica dependen de diversos factores como la estructura de la imina y de la cetena, el disolvente, la base, las interacciones estéricas, la forma de originar la cetena, la temperatura y el orden de adición de los reactivos.<sup>36</sup>

- Reacción de cicloadición [2+2] de ciclopentadieno.

En la búsqueda de condiciones de reacción, la cicloadición entre ciclopentadieno y diclorocetena se llevó a cabo; figura 20.<sup>18</sup> La reacción es muy sencilla cuando la cetena tiene *grupos electroattractores* sobre ella (por ejemplo Cl), y cuando la olefina es relativamente rica en electrones. Los grupos electroattractores disminuyen la energía del LUMO de la cetena. La riqueza de electrones en la olefina otorga un HOMO de alta energía. La evidencia dicta que se trata de una reacción concertada y la regioselectividad está determinada por el hecho de que el lóbulo más largo del HOMO de la olefina se traslapa con el lóbulo más grande del LUMO de la cetena.<sup>39</sup>

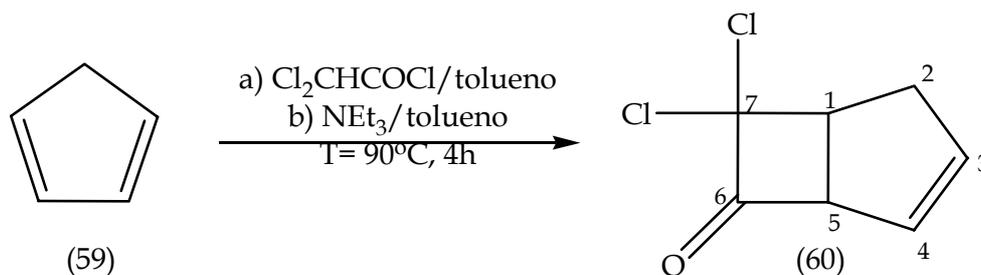


Figura 20. Cicloadición alqueno-cetena.

El espectro de IR de (60) muestra una banda débil en  $3065\text{ cm}^{-1}$  del estiramiento  $\text{C}=\text{CH}$ , también la presencia de una banda fuerte y pronunciada en  $1805\text{ cm}^{-1}$  que corresponde a una diclorocetona, así como las bandas en  $753\text{ cm}^{-1}$  y  $730\text{ cm}^{-1}$  que son del estiramiento  $\text{C}-\text{Cl}$ .

El espectro de  $\text{RMN}^1\text{H}$  muestra tres tipos de protones diferentes (6.05 ppm, 5.81 ppm, 2H; 4.27 ppm, 4.08 ppm, 2H; 2.82 ppm, 2.58 ppm, 2H) y seis patrones de multiplicidad (dddd, ddd, ddd, ddd, dt, ddc), cuyas constantes de acoplamiento se resumen en la Tabla 1 y que se logran medir a partir de la multiplicidad más sencilla hacia la más compleja.

**Tabla 1. Relación de constantes de acoplamiento (Hz)**

	H1	H2a	H2b	H3	H4	H5
H1	-----	5.0	9.0	0.6	-----	8.8
H2a	5.0	-----	17.4	2.4	2.1	1.2
H2b	9.0	17.4	-----	2.4	2.1	-----
H3	0.6	2.4	2.4	-----	4.5	3.0
H4	-----	2.1	2.1	4.5	-----	7.3
H5	8.8	1.2	-----	3.00	7.3	-----

El espectro de  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  tiene siete señales. El C2 en la región  $\text{sp}^3$  en 35.2 ppm, los carbonos cabeza de puente C1 y C5 en 58.5 ppm y 59.5 ppm, los carbonos  $\text{sp}^2$  (C3 y C4) en 136.4 ppm y 128.4 ppm, respectivamente. Finalmente, la señal en 197.7 ppm para el carbonilo de diclorocetona (C6), además del carbono cuaternario en 90.4 ppm que sostiene los dos átomos de cloro (C7).

#### D. Reacción de Staudinger.

La mayoría de las pruebas experimentales, se llevaron a cabo con la oxazolina (58a) debido a la comodidad de su preparación.

Al realizar la cicloadición de (58a) bajo las condiciones del ciclopentadieno (calentamiento a reflujo), como primera aproximación, sólo se obtiene la descomposición de la oxazolina, es decir, durante el seguimiento por cromatografía en capa fina (ccf) no se observa materia prima y además no logra aislarse compuesto alguno.

Por esta razón, la protección del alcohol primario de la estructura se realiza pensando en una posible interacción del grupo oxhidrilo sobre la cetena. La forma más elemental de protegerlo fue una acetilación; figura 21.

- Acetilación de (58a).<sup>40</sup>

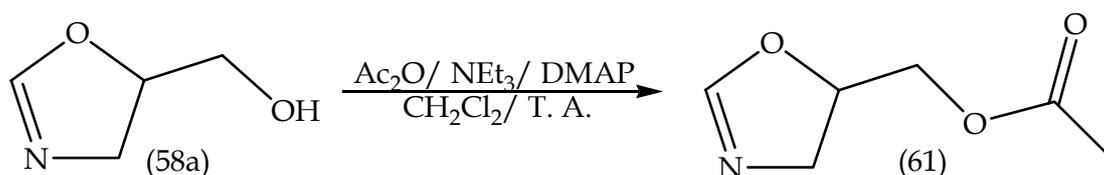


Figura 21. Acetilación del alcohol primario.

De acuerdo con la figura 21, el alcohol primario de (58a) se logra acetilar, pero el rendimiento de reacción después del trabajo de reacción es sólo 40%.

El espectro de IR de (61) muestra una banda de absorción en 1739 cm<sup>-1</sup> que corresponde a la banda de estiramiento del carbonilo, así como la banda de estiramiento asimétrico C-O en 1046 cm<sup>-1</sup> y la banda de estiramiento simétrico en 1373 cm<sup>-1</sup>. Además, la banda pronunciada en 1666 cm<sup>-1</sup> y su banda adicional en 1101 cm<sup>-1</sup> que corresponde a la imina del tipo O-C=N.

El espectro de RMN<sup>1</sup>H presenta un triplete centrado en 6.84 ppm (J = 1.8 Hz) por el acoplamiento del H2 con los hidrógenos en la posición 4. Además del multiplete que corresponde al H5 centrado

en 4.73 ppm que se encuentra acoplado con los protones circundantes (H2 y el CH<sub>2</sub> unido al C5).

El espectro de RMN<sup>13</sup>C presenta seis tipos de carbono; el carbono de la imina se localiza en 154.6 ppm, el carbono del metilo del acetilo en 20.6 ppm y el carbono del carbonilo del éster en 170.5 ppm.

Finalmente, el espectro de masas (IE), muestra al ión molecular en m/z 143 y el pico base en m/z 101, que corresponde a [M-42]<sup>+</sup>.

Sin embargo, el procedimiento de la acetilación no es reproducible debido al trabajo de reacción, ya que el producto es sensible al medio ácido, razón por la que el rendimiento es tan deficiente. De esta forma, la protección del alcohol primario de la oxazolina (58a), se cambia al éter de silicio con cloruro de *ter*-butildimetilsilano.

- Formación del éter de silicio.<sup>41</sup>

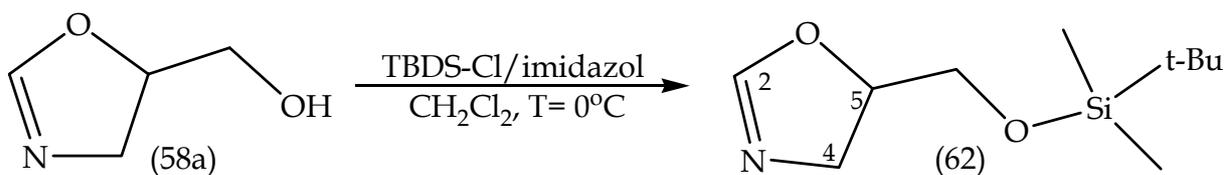


Figura 22. Sililación alcohol primario.

A diferencia de la acetilación, la síntesis del derivado sililado no requiere un trabajo de reacción diferente a una simple extracción, además de que el rendimiento es mayor al 90% y la metodología es 100% reproducible.

El espectro de infrarrojo de (62) muestra una serie de bandas de 2953 a 2857 cm<sup>-1</sup>, que pertenece a la zona alifática de la molécula; una banda intensa en 1634 cm<sup>-1</sup> y en 1092 cm<sup>-1</sup> para la imina tipo O-C=N. Finalmente, se observan las bandas en 838 y 777 cm<sup>-1</sup> que pertenecen a la vibración Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

El espectro de RMN<sup>1</sup>H tiene como señales representativas un triplete centrado en 6.81 ppm (J = 1.8 Hz) asignado al hidrógeno de la posición 2, también el multiplete de 4.55 ppm asignado al

hidrógeno de la posición 5 y por supuesto las señales singulete en 0.89 ppm y 0.07 ppm que indican la presencia de un grupo dimetil-*tert*-butil enlazado a un átomo de silicio.

El espectro de RMN<sup>13</sup>C tiene siete señales; las más representativas son las del C2, C5 y el grupo dimetil-*ter*-butilsililo en 154.8, 78.5; 25.7, 18.2 y -5.4 ppm, respectivamente. La espectrometría de masas (IE), tiene un ión molecular en m/z 215 y un pico base en m/z 100 que corresponde a [M-115]<sup>+</sup>.

La oxazolina (62), se somete a las condiciones de cicloadición descritas para el ciclopentadieno, sin embargo, no se aísla producto alguno; por lo tanto, se ajustaron las condiciones de reacción a un calentamiento menor (40 °C) y con adición controlada de cloruro de dicloroacetilo; figura 23.<sup>42</sup>

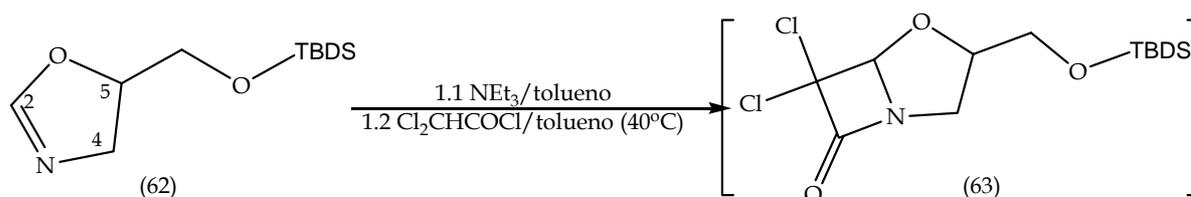


Figura 23. Condiciones temperatura intermedia.

Después de la separación de los tres compuestos observados por cromatografía en capa fina (ccf) y al obtener el espectro de IR del más abundante, no se observa la banda que caracterizaría una β-lactama (63), en su lugar se puede ver la banda pronunciada de 1724 cm<sup>-1</sup>, que corresponde a una amida, indicando un producto abierto.

Dos cambios principales en las condiciones de reacción se realizan: a) la disminución de la temperatura<sup>43</sup> a intervalos por debajo de 0 °C con el fin de mantener la integridad de la oxazolina y b) el cambio al cloruro de dicloroacetilo por el cloruro de cloroacetilo, bajo la premisa de que la monoclorocetena sería más reactiva; figura 24.

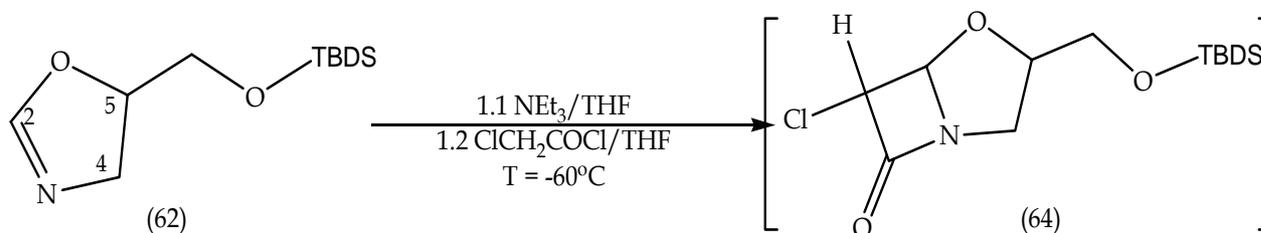


Figura 24. Condiciones temperatura baja.

Nuevamente la reacción se realiza, observando la formación de un producto menos polar que la materia prima ( $R_f = 0.6$ ), que se caracteriza por espectroscopia de IR.

El espectro muestra un par de bandas en 1723  $\text{cm}^{-1}$ , y una más en 1666  $\text{cm}^{-1}$ . La primera se atribuye a la formación de una  $\alpha$ -cloroamida y la segunda a una apertura en la oxazolina.

Analizando y tomando en cuenta, como ya se ha señalado, que la reacción de Staudinger depende de varias variables, la velocidad y el orden de adición de los reactivos se modificaron.

En primera instancia, se forma la monoclorocetena y finalmente se adiciona la oxazolina gota a gota durante un intervalo relativamente corto (90'). La reacción se sigue por ccf, obteniendo dos productos, que por el momento se llamarán: P1 ( $R_f = 0.6$ ) y P2 ( $R_f = 0.2$ ). Después del trabajo de reacción y purificación, el rendimiento total es del 80%, donde el producto mayoritario (P1) equivale al 75%.

Las características espectroscópicas de ambos productos son muy similares; la diferencia radica principalmente en los espectros de RMN y en el patrón de fragmentación del espectro de masas. En la Tabla 2 se resumen sus similitudes y diferencias principales.

**Tabla 2. Caracterización y similitudes espectroscópicas. Productos derivados de (62)**

Técnica	P1	P2
IR	Se encuentra una banda poco intensa en 3085 cm <sup>-1</sup> por el estiramiento CH-X (X es Cl), una serie de bandas entre 2953 cm <sup>-1</sup> -2857 cm <sup>-1</sup> para la parte alifática de la estructura. Además en la zona de carbonilos, se pueden apreciar dos bandas prominentes en 1724 cm <sup>-1</sup> y 1668 cm <sup>-1</sup> . Finalmente, se localizan las bandas características de Si-C y Si-O.	Se encuentra una banda pequeña en 3057 cm <sup>-1</sup> asignada al estiramiento CH-Cl. La zona alifática de la estructura está contenida entre 2953 cm <sup>-1</sup> y 2857 cm <sup>-1</sup> . Las bandas de carbonilos presentes en 1754 cm <sup>-1</sup> y en 1669 cm <sup>-1</sup> al igual que las bandas características de Si-C y Si-O, son perfectamente localizables.
RMN <sup>1</sup> H	Las señales principales son un singulete en 8.04 ppm (1H) y un multiplete centrado en 5.01 ppm (1H), además de las señales del grupo <i>tert</i> -butildimetilsilano.	Las señales de mayor importancia son un singulete situado en 8.21 ppm y un multiplete en 3.77 ppm que integran para un protón; además de las señales que pertenecen al grupo protector de silicio.
RMN <sup>13</sup> C	En este espectro se localizan los nueve carbonos diferentes donde dos de ellos son carbonilos. Usando el experimento DEPT para diferenciar los carbonos, se observa un metino base de oxígeno. Existen tres metilenos, uno base de oxígeno y los restantes localizados a campo alto.	En el espectro se localizan nueve carbonos distintos, el espectro es similar al de P1 por el desplazamiento de los carbonilos y usando el experimento DEPT se asigna que uno de ellos es un carbonilo de aldehído, además que existen tres metilenos y el fragmento debido al grupo protector.
EM	En el espectro obtenido vía FAB <sup>+</sup> se localiza al ión molecular en m/z 310 y 312 que corresponde al fragmento [M+1] <sup>+</sup> . Además del pico base en m/z 154 que corresponde al fragmento [M+1-156] <sup>+</sup> .	En el espectro obtenido vía FAB <sup>+</sup> se localiza al ión molecular y al pico base en la misma posición m/z 310 y 312 que corresponde al fragmento [M+1] <sup>+</sup> .

Ante los resultados y con la disponibilidad de la oxazolina isómera (58b), se decidió llevar a cabo los mismos intentos de cicloadición. El alcohol primario se transformó a un éter de silicio, bajo las mismas

condiciones que (58a); las características espectroscópicas de (65) corroboran su identidad (ver parte experimental).

La reacción de “cicloadición” se lleva a cabo en las mismas condiciones de baja temperatura y adición controlada. Después del trabajo de reacción, la separación de los dos productos observados por ccfc: P1 ( $R_f = 0.8$ ) y P2 ( $R_f = 0.2$ ) y su caracterización, se encontró nuevamente una similitud espectroscópica, resumida en la Tabla 3.

**Tabla 3. Caracterización y similitudes espectroscópicas. Productos derivados de (65)**

Técnica	P1	P2
IR	Se encuentra una banda ancha en 3353 $\text{cm}^{-1}$ y una menos intensa en 3080 $\text{cm}^{-1}$ por el estiramiento CH-X (X es Cl). Además en la zona de carbonilos, se pueden apreciar dos bandas prominentes en 1742 $\text{cm}^{-1}$ y 1664 $\text{cm}^{-1}$ .	Se encuentra una banda ancha en 3304 $\text{cm}^{-1}$ , seguida de una banda pequeña en 3077 $\text{cm}^{-1}$ asignada al estiramiento CH-Cl. Las bandas de carbonilos presentes en 1729 $\text{cm}^{-1}$ y en 1668 $\text{cm}^{-1}$ .
RMN- $^1\text{H}$	Las señales principales son un singulete en 8.03 ppm, un singulete ancho en 7.04 ppm, un singulete más en 6.16 ppm que integra para dos protones y un multiplete centrado en 4.29 ppm que integra para un protón.	Las señales de mayor importancia son un singulete situado en 7.98 ppm, un singulete ancho en 6.95 ppm, un singulete más en 3.97 ppm que integra para dos protones y un multiplete en 4.18 ppm que integran para un protón.
RMN- $^{13}\text{C}$	En este espectro se muestran nueve carbonos diferentes donde dos de ellos son carbonilos. Usando el experimento DEPT para diferenciarlos, se observan dos grupos CH, uno de ellos es un carbonilo de aldehído y el otro es base de nitrógeno.	En el espectro se localizan nueve carbonos distintos, el espectro similar al producto no polar (P1) por la localización de los carbonilos y usando el experimento DEPT se localiza que un carbonilo es un aldehído, además que existen de tres metilenos y el fragmento que se refiere al grupo protector.
EM	En el espectro obtenido vía FAB $^+$ se encuentra al ión molecular en m/z 310 y 312 que corresponde al fragmento $[\text{M}+1]^+$ . El pico base está en m/z 271 que corresponde al fragmento $[\text{M}+1-39]^+$ .	En el espectro obtenido vía FAB $^+$ se encuentra que el ión molecular y el pico base están en la misma posición m/z 310 y 312 que corresponde al fragmento $[\text{M}+1]^+$ .

Finalmente, reuniendo la evidencia espectroscópica se concluyen las estructuras para P1 (66 y 68) y P2 (67 y 69) obtenidos en cada reacción, las cuales se muestran en la figura 25.

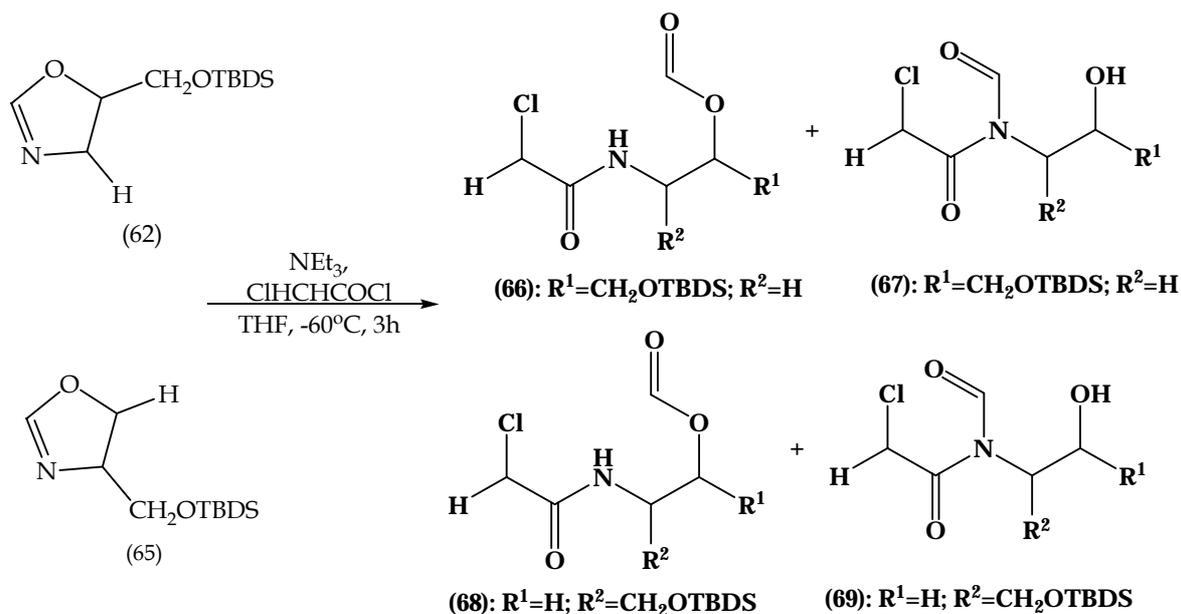


Figura 25. Obtención  $\alpha$ -cloroacetamidas.

Yanxia formó el producto (72) a partir de una reacción de Staudinger entre una 2-metil oxazolina (71) y clorocetena, con sólo un rendimiento del 40%; figura 26.<sup>44</sup>

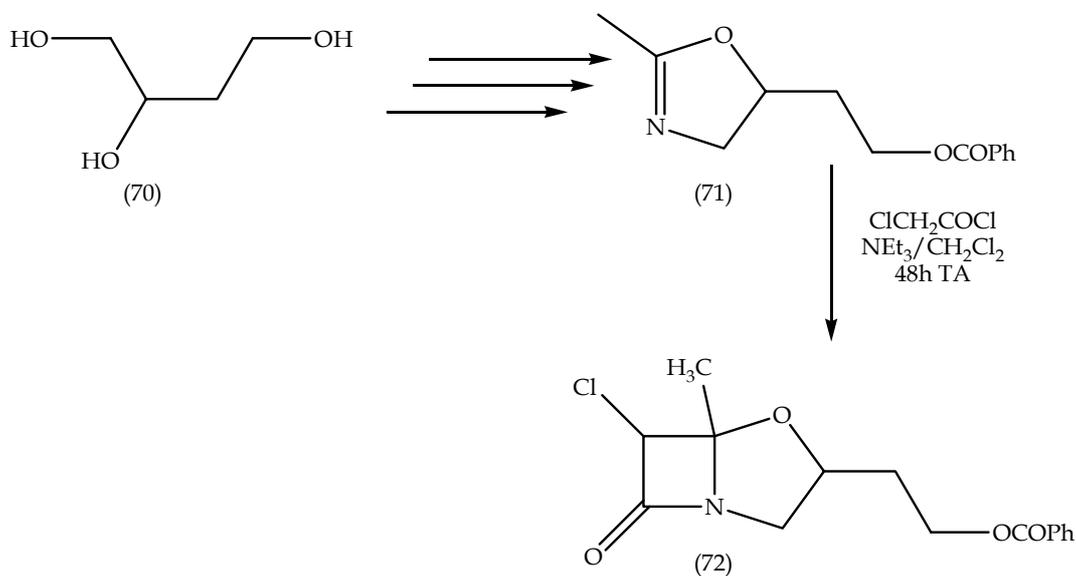
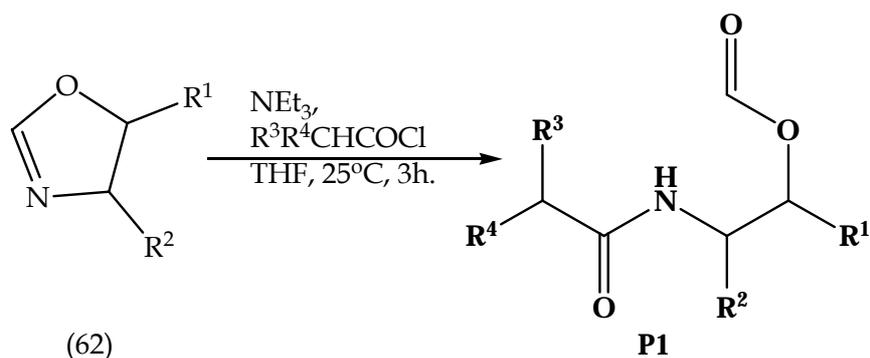


Figura 26. Síntesis de Yanxia.

Al reproducir estas condiciones experimentales (temperatura ambiente, 48h) con los cloruros de cloroacetilo, dicloroacetilo, y acetilo; figura 27. Los compuestos obtenidos son, nuevamente, los  $\alpha$ -cloroacetamidas.



P1	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
(66)	CH <sub>2</sub> OTBDS	H	Cl	H
(73)	CH <sub>2</sub> OTBDS	H	Cl	Cl
(74)	CH <sub>2</sub> OTBDS	H	H	H

Figura 27. Obtención 2-O-formil-1-(dimetil *ter*-butil)sililoxi-3-acetamidas.

La explicación más lógica es suponer que el par de electrones del nitrógeno de la imina realiza un ataque nucleofílico al carbonilo de la cetena. Debido a una posible cercanía de energías entre el orbital LUMO de la cetena y el par electrónico del nitrógeno se ha postulado que el LUMO del carbonilo de la cetena es atacado por las iminas debido a un acercamiento ortogonal, lo que concuerda con el mecanismo zwitteriónico que se conoce.<sup>45</sup> Sin embargo, el intermediario propuesto (75) adquiere una conformación que no permite el cierre conrotatorio para formar la β-lactama más estable. Esto da el lugar para que un nucleófilo como el agua estabilice al sistema provocando la apertura total de la oxazolina; figura 28.

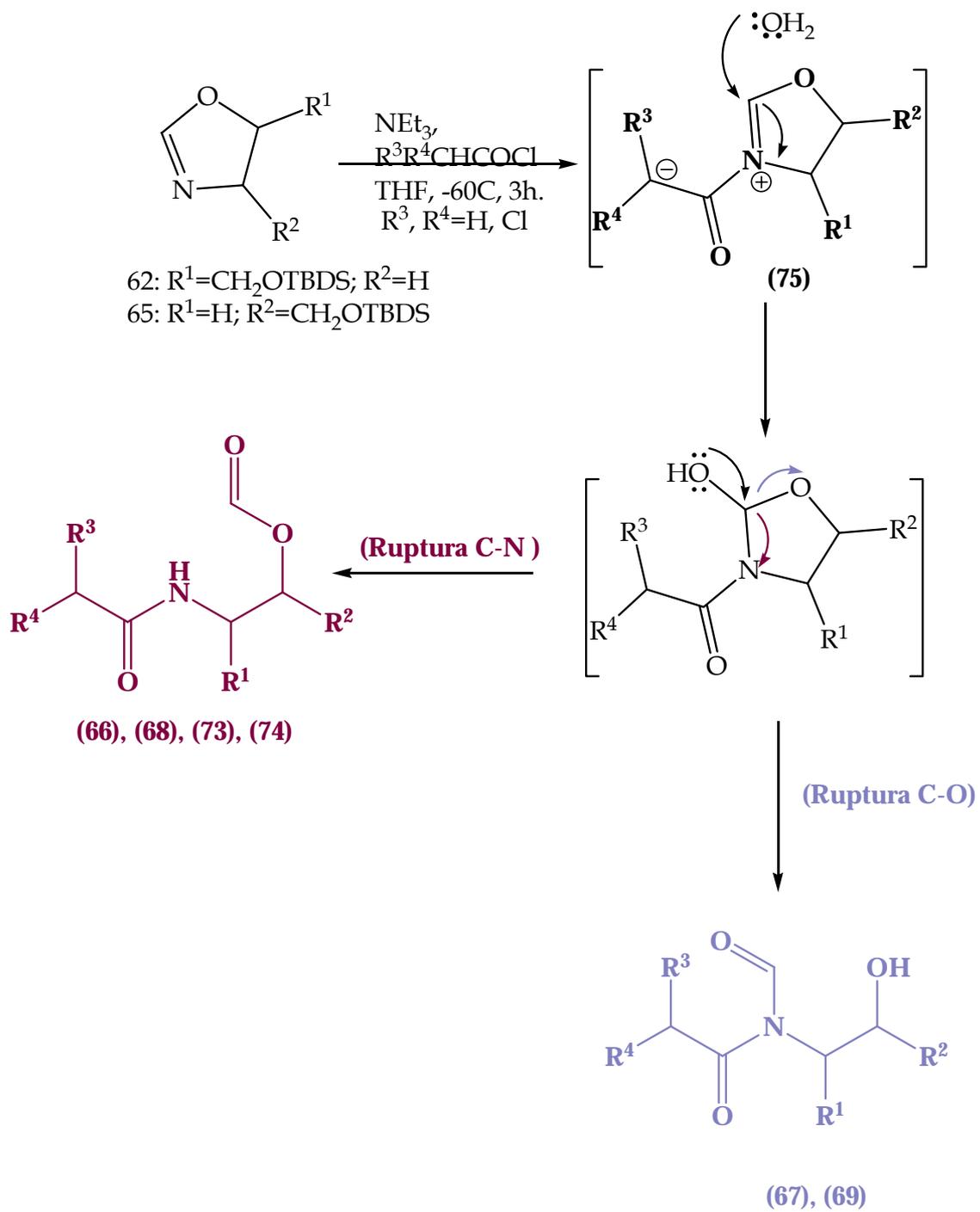
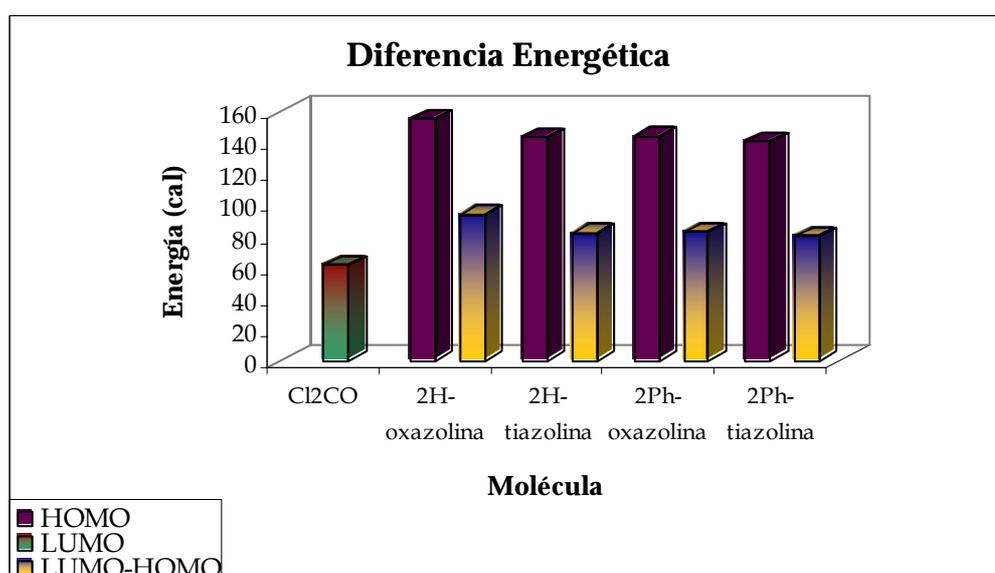


Figura 28. Mecanismo de reacción.

Esta apertura se puede explicar haciendo un cálculo comparativo (Tabla 4)<sup>46</sup> de los valores de energía del HOMO de cuatro heterociclos y del LUMO de la diclorocetena, donde los valores de energía están expresados en calorías. Los heterociclos son dos oxazolininas y dos tiazolininas; y son precisamente estos heterociclos debido a que son prototipos para la formación de  $\beta$ -lactamas. En particular la 2-feniltiazolinina se utilizó en una reacción de Staudinger para sintetizar un penamo.<sup>47</sup> Así, la diferencia LUMO-HOMO permite inducir que una 2H-oxazolinina es menos reactiva en las condiciones de una reacción de cicloadición que una 2H-tiazolinina. De hecho, la presencia de un grupo donador en la posición 2 de la oxazolinina parece ayudar a disminuir la barrera energética; como ocurre con la 2-metiloxazolinina que logra formar un oxapenamo (aún cuando su caracterización por RMN no es del todo clara).<sup>44</sup> Es por eso que, el caso de la 2-feniloxazolinina es un ejemplo claro de que un grupo donador disminuye el valor del HOMO del heterociclo y tenderá a parecerse a una olefina donde el proceso pericíclico es bien conocido.

**Tabla 4. Cálculos comparativos LUMO-HOMO**

Molécula	Cl <sub>2</sub> C=C=O	Oxazolinina	Tiazolinina	2- $\phi$ -oxazolinina	2- $\phi$ -tiazolinina
HOMO (cal)		-155.6	-143.7	-144.3	-141.2
LUMO (cal)	-61.5				
LUMO-HOMO (cal)		94.1	82.2	82.8	79.7
$\Delta E$ (cal)		14.4	2.5	3.1	0.0



Por otro lado, al realizar la reacción de desformilación en medio básico, las estructuras de las  $\alpha$ -cloroacetamidas (66 - 69) se confirman; figura 29. Las características espectroscópicas de estos nuevos derivados (76 - 79) se resumen en la Tabla 5.

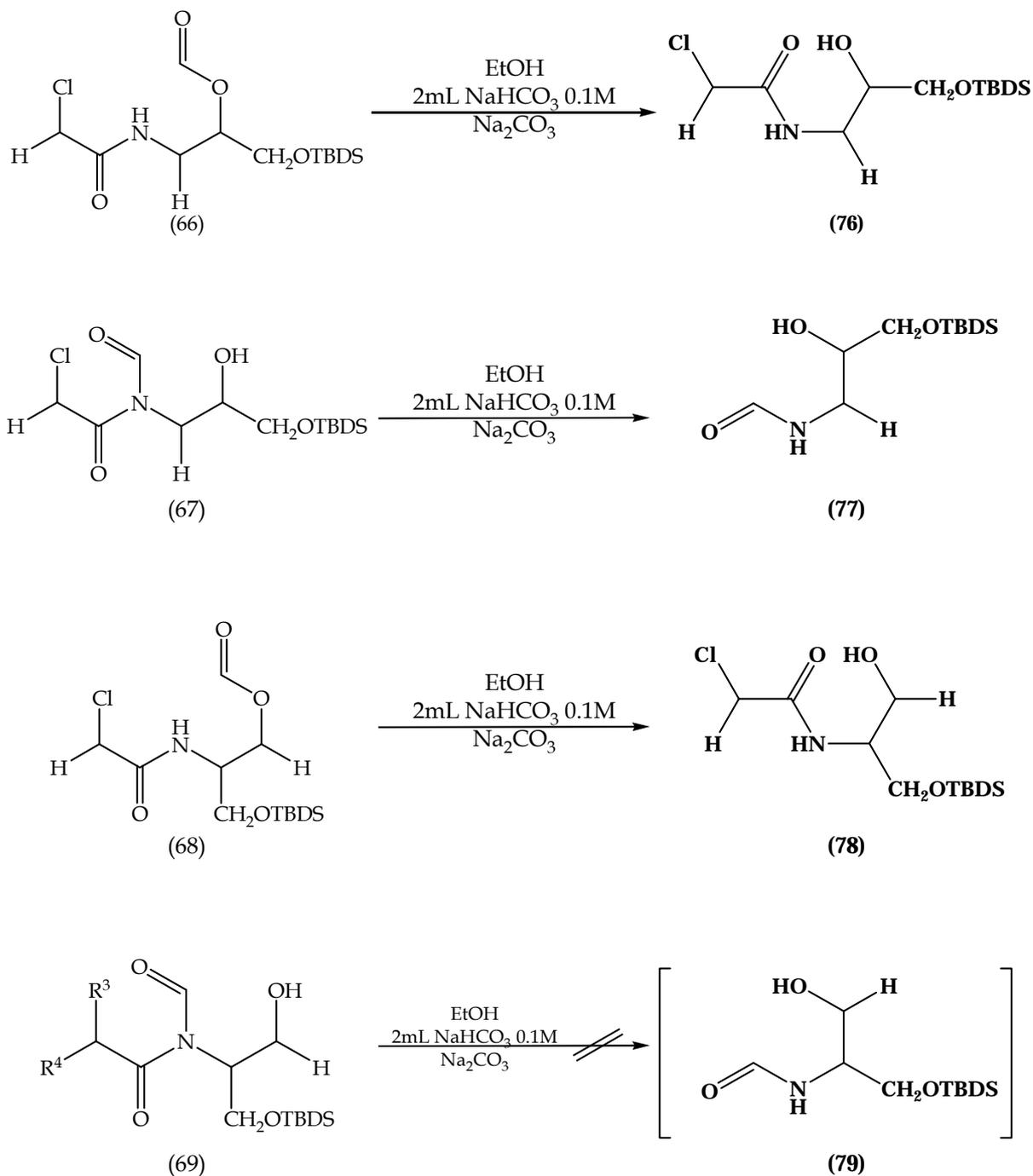


Figura 29. Reacciones de desformilación.

**Tabla 5. Espectroscopia reacción de desformilación**

Técnica	(76)	(77)	(78)
IR	Se observa una banda ancha en 3307 cm <sup>-1</sup> , una zona de bandas de intensidad media en el intervalo 2953 cm <sup>-1</sup> -2857 cm <sup>-1</sup> para la zona alifática de la molécula. Una banda de carbonilo muy intensa en 1662 cm <sup>-1</sup> , así como la banda de 1091 cm <sup>-1</sup> para el estrechamiento C-O. Finalmente las bandas de Si-O y Si-C en 837 cm <sup>-1</sup> y 778 cm <sup>-1</sup> .	Se observa una banda ancha en 3307 cm <sup>-1</sup> , una zona de bandas de intensidad media en el intervalo 2953 cm <sup>-1</sup> -2857 cm <sup>-1</sup> para la zona alifática de la molécula. Una banda de carbonilo muy intensa en 1668 cm <sup>-1</sup> , así como la banda de 1107 cm <sup>-1</sup> para el estrechamiento C-O. Finalmente las bandas de Si-O y Si-C en 837 cm <sup>-1</sup> y 778 cm <sup>-1</sup> .	Se observa una banda ancha en 3407 cm <sup>-1</sup> , una zona de bandas de intensidad media en el intervalo 2953 cm <sup>-1</sup> -2856 cm <sup>-1</sup> para la zona alifática de la molécula. Una banda de carbonilo muy intensa en 1668 cm <sup>-1</sup> , así como la banda de 1103 cm <sup>-1</sup> para el estrechamiento C-O. Finalmente las bandas de Si-O y Si-C en 837 cm <sup>-1</sup> y 778 cm <sup>-1</sup> .
RMN- <sup>1</sup> H	Existe un singulete ancho en 7.06 ppm asignado para el grupo NH, también existe un singulete en 4.07 ppm para el metileno de la acetamida formada. El metino (CH) es un multiplete en 3.80 ppm; también se puede leer que existe un metileno como un par de dobles de dobles situados en 3.66 ppm, y 3.55 ppm; y los protones del otro metileno son también un par de dobles de dobles en 3.29 ppm y 3.24 ppm, respectivamente.	La presencia de un singulete en 8.20 ppm que corresponde al N-formilo, un singulete ancho en 3.88 ppm para el grupo OH, el multiplete centrado en 3.77 ppm para el metino, así como los pares de dobles de dobles de los metilenos; así como los singuletes de 0.90 ppm que integra para 9H (grupo <i>t</i> -Bu) y el de 0.08 ppm que integra para 6H (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> del grupo protector.	Al igual que (94) este isómero estructural tiene un singulete ancho en 7.53 ppm que corresponde al grupo NH, un singulete en 4.084 ppm para el CH <sub>2</sub> de la cloro acetamida, un multiplete en 4.00 ppm para el metino, un par de dobles de dobles entre 3.70 y 3.80 ppm que corresponden al metileno, otro doble de dobles en 3.67 ppm para el otro metileno, un singulete ancho en 3.60 ppm para el grupo OH y la presencia del grupo protector en su desplazamiento químico habitual.

**Tabla 5. Espectroscopia reacción de desformilación (continuación)**

<p>RMN-<sup>13</sup>C</p>	<p>El espectro puede dividirse en cuatro tipos diferentes de carbonos, es decir, los que forman parte del grupo de silicio (-5.4 ppm, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 25.9, 18.2 ppm (<i>t</i>-Bu)), los metilenos (64.7 ppm, 42.5 ppm y 42.4 ppm), el metino (70.4 ppm) y el carbonilo de la acetamida en 166.6 ppm.</p>	<p>El espectro muestra un carbonilo en 161.8 ppm que por medio del experimento DEPT se observa que es un metino. Existe también una señal en 70.6 ppm que corresponde a otro metino, un par de metilenos en 64.7 ppm y 40.8 ppm, respectivamente.</p>	<p>El espectro tiene ocho señales, en la zona de carbonilos, se distingue el carbonilo de la amida en 164.2 ppm, en la zona alifática, se distinguen dos metilenos base de oxígeno, a campo alto un metino base de nitrógeno en 52.0 ppm y un metileno en 42.6 ppm asignado al CH<sub>2</sub>-Cl.</p>
<p>EM (FAB<sup>+</sup>)</p>	<p>El ión molecular se encuentra en m/z 282 y 284, que corresponde a [M+1]<sup>+</sup>. El pico base está en m/z 73 [M+1-209]<sup>+</sup>.</p>	<p>El ión molecular se encuentra en m/z 234 y 236, que corresponde a [M+1]<sup>+</sup>. El pico base está en m/z 73 [M+1-209]<sup>+</sup>.</p>	<p>El ión molecular se encuentra en m/z 282 y 284, que corresponde a [M+1]<sup>+</sup>. El pico base está en m/z 73 [M+1-209]<sup>+</sup>.</p>

Como se puede observar en la figura 29, el producto (69), no sufre ninguna transformación bajo las condiciones de reacción, como su análogo (67). El producto (67) como caso particular sufre la pérdida del fragmento -COCH<sub>2</sub>Cl, generando (77) después de dos días de reacción.



De manera alterna, se ha podido aislar y caracterizar el 4-aminobutiraldehído como su producto cíclico (83).<sup>49</sup> Sin embargo, es muy inestable a comparación de la estructura trimérica (84); figura 31.

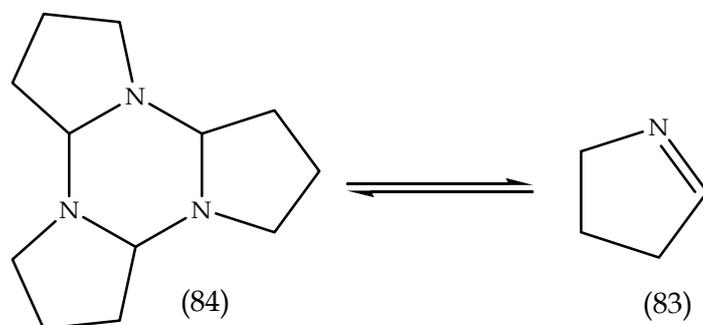


Figura 31. Equilibrio pirrolina.

El trímero de la pirrolina (84) puede obtenerse de manera sencilla y en rendimientos moderados gracias a la oxidación de pirrolidina (85); figura 32.<sup>50</sup>

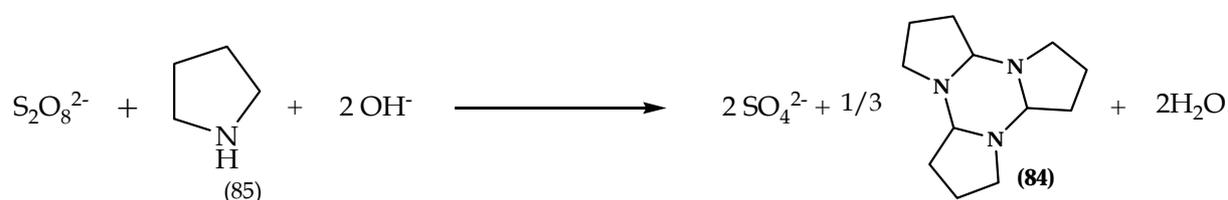


Figura 32. Síntesis del trímero de pirrolina.

La obtención del trímero data desde 1958 pero el compuesto no pudo aislarse por su labilidad en medios ácidos.<sup>51</sup> De forma interesante, el trímero se monomeriza aproximadamente a 50 °C y el monómero codestila con disolventes como el THF.<sup>52</sup>

Kraus sintetizó N-acil-2-pirrolinas (86).<sup>52</sup> Al destilado del trímero de pirrolina en THF, se adiciona trietilamina y el cloroformato correspondiente a baja temperatura porque la trimerización es lenta a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; figura 33.

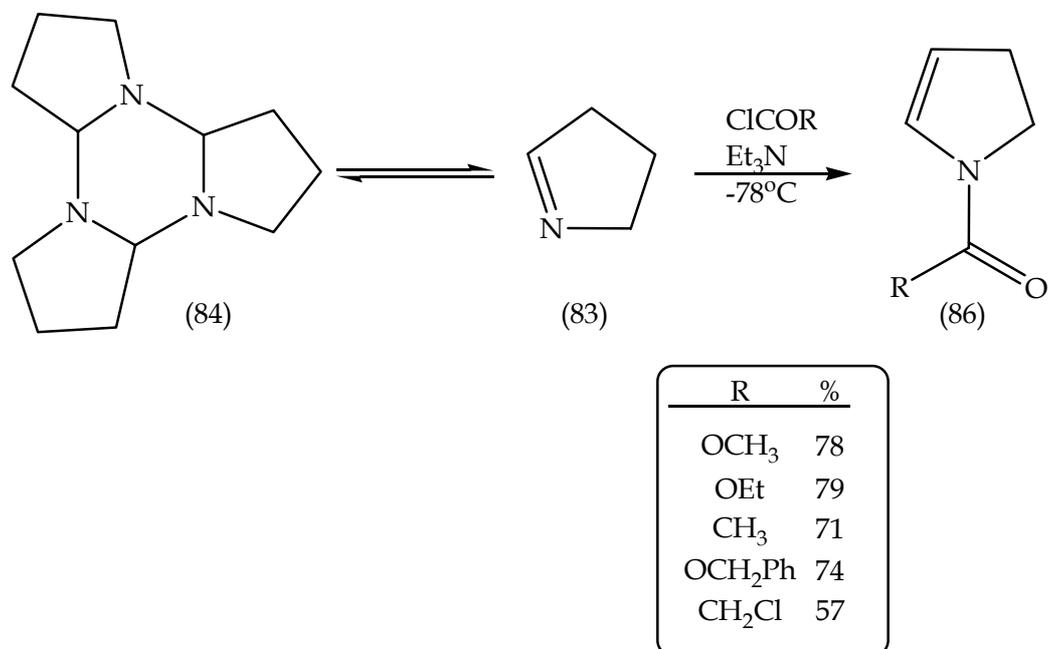


Figura 33. Síntesis de N-acil-2-pirrolinas.

Siguiendo esta idea el trímero de pirrolina (84) se sintetiza como lo marca la técnica de Nomura.<sup>50</sup> Después se prepara una disolución 0.1M en THF y se destila. El destilado se adiciona lentamente a una disolución de diclorocetena preparada *in situ* con trietilamina y cloruro de dicloroacetilo. Después de tres horas de calentamiento constante ( $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente.

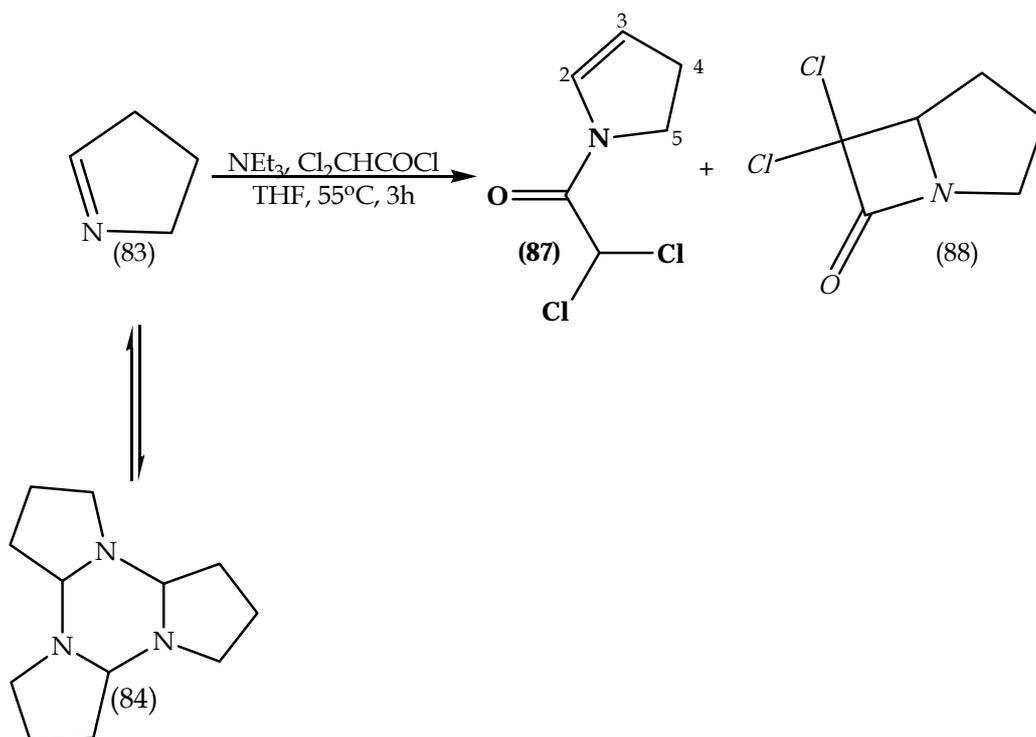


Figura 34. Síntesis de 7,7-diclorocarbapenam.

Al caracterizar el crudo de reacción por IR, se observa una pequeña banda en  $1795\text{ cm}^{-1}$  la cual de forma representativa indica la formación de la  $\beta$ -lactama (88). El producto N-acilado (87) es el mayoritario con respecto al aducto de la cicloadición; figura 34. La caracterización de (87) por RMN<sup>1</sup>H muestra cinco grupos de señales. Además en el espectro se puede apreciar con claridad las dos estructuras resonantes que existen, debido al efecto característico de las amidas. Así, el CH<sub>2</sub> de la posición 4 se localiza en 2.67 y 2.85 ppm y el CH<sub>2</sub> de la posición 5 en 3.93 y 4.11 ppm. El protón de la posición 3 en 5.439 y el de la posición 2 en 6.87 y 6.91 ppm. Finalmente, el protón adyacente al grupo carbonilo de la amida se encuentra en 6.16 y 6.13 ppm. Desafortunadamente, el análisis espectroscópico de (88) no puede concluirse porque no se pudo aislar por cromatografía en columna.

# **CONCLUSIONES**

- La síntesis de 2H-oxazolinas se logró de manera satisfactoria con modificaciones importantes al procedimiento informado. Además se obtuvieron 2H-oxazolinas no descritas en la literatura.
- Aunque los oxapenamos no fueron obtenidos, las condiciones de la reacción de Staudinger se exploraron ampliamente para la síntesis de ácidos clavamcarboxílicos.
- Se aislaron y establecieron las estructuras de las  $\alpha$ -cloroacetamidas obtenidas.
- Mediante el uso de cálculos teóricos preliminares, se explicó la baja reactividad de las 2H-oxazolinas sintetizadas durante una reacción de cicloadición [2+2].
- En conjunto, al establecerse las  $\alpha$ -cloroacetamidas y la baja reactividad de las 2H-oxazolinas, se propuso el posible mecanismo de reacción, el cual otorga una contribución al mecanismo zwitteriónico, ya conocido.
- Finalmente, el método se extrapoló de manera sencilla a la síntesis de carbapenamos, adquiriendo el producto  $\beta$ -lactámico aunque el rendimiento fue bajo.
- No obstante que los resultados para la obtención de los carbapenamos no fueron perfeccionados, representan una nueva línea de investigación, al no existir referencias previas en la literatura.

# **PARTE EXPERIMENTAL**

Notas:

El tolueno y el THF utilizados, se secaron y destilaron sobre sodio. En específico, el tolueno se bidestilló. La pirrolidina y  $\text{NEt}_3$  se destilaron sobre  $\text{BaO}$  y  $\text{KOH}$ . El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se destiló sobre  $\text{CaH}_2$ .

El cloruro de dicloroacetilo y el cloruro de cloroacetilo se destilaron antes de usarse con una destilación fraccionada y se guardaron sobre mallas moleculares tipo 4A.

El anhídrido acético, etanol, hexano y acetato de etilo se utilizaron sin mayor purificación.

Para las purificaciones en columna se utilizó como fase estacionaria sílica gel 60 (0.40-0.063mm), se eluyeron por la técnica "flash" con una mezcla de hexano: acetato de etilo en la proporción descrita en cada reacción. Los compuestos purificados por destilación, se destilaron a presión reducida (0.05 mmHg) con la ayuda de un Kugelrohr.

Los espectros de IR se adquirieron usando el espectrofotómetro FTIR 1605 Perkin Elmer y bajo la técnica de película. En IR, *i* significa intensa, *m* media, *d* débil. El símbolo *st* significa, estiramiento;  $\gamma$ , vibración del esqueleto;  $\delta$ , vibración de deformación y la escala está en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN se adquirieron en un equipo Varian Unity Inova de 300MHz. En la  $\text{RMN}^1\text{H}$  (300 MHz) se describe: el desplazamiento químico ( $\delta$ ) en partes por millón (ppm), la multiplicidad (s: singulete, sa: singulete ancho, d: doblete, t: triplete, c: cuarteto; m: multiplete; y sus combinaciones), el número de protones (integral), grupo y posición en la molécula. La  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (75 MHz) se describe: el desplazamiento químico ( $\delta$ ) en partes por millón, el grupo y la posición en la molécula. Finalmente, la constante de acoplamiento en unidades de frecuencia se denota: J (Hz).

La Espectrometría de Masas (EM) se realizó con un equipo JEOL SX-102A de doble sector y geometría inversa. La técnica de IE utiliza la cámara de ionización a 300°C y un estándar de calibración de perfluorokeroseno. El bombardeo rápido de átomos utiliza la cámara a temperatura ambiente, el cañón utiliza xenón de alta pureza y la matriz es alcohol 3-nitrobencílico. Si el equipo se utiliza acoplado con cromatografía de gases, el cromatógrafo es Hewlett Packard 5890- serie II, y usa helio como gas acarreador. La espectrometría de masas se describe de la siguiente manera:  $[M]^+$  (ión molecular), fórmula mínima;  $[M-x]^+$  (pico base), fórmula mínima.

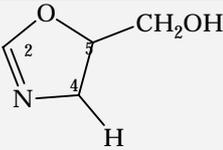
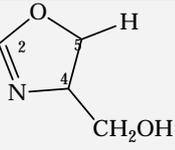
## SÍNTESIS 2H-OXAZOLINAS

### Formación formamidinas (57)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 10.08 g (0.11 mol) de aminoalcohol (56) y 18 mL de DMF-DMA (0.14 mol, 1.3 eq), a temperatura ambiente. Después de cuatro horas de reacción se concentró a presión reducida la mezcla de reacción con el fin de eliminar la DMF-DMA que no haya reaccionado, y se aisló el aceite incoloro que se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno.

### Ciclización intramolecular (58)

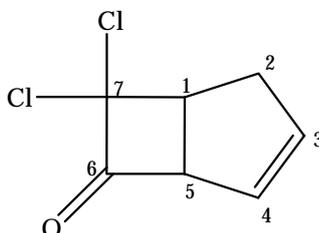
A 7 g de resina Dowex-50 se le agregaron 50 mL de tolueno destilado. Se adaptó una trampa de Dean-Stark y se comenzó el reflujo durante tres horas, hasta que no se separara agua del medio de reacción. En seguida, la resina se trasvasó al matraz que contenía la formamidina (57). Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. La resina se filtró, se lavó con metanol y las aguas madres se concentraron a presión reducida hasta obtener un aceite amarillo-rojizo que se purificó por destilación en el Kugelrohr (101 °C, 0.5 mmHg). El aceite se caracterizó por IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y EM (IE). El rendimiento fue del 80% después de la purificación.

TÉCNICA	 (58a)	 (58b)
IR (cm <sup>-1</sup> )	v, i, 3325 (O-H); st, m, 1044 (C-O); st, s, 1664 (O-C=N).	v, i, 3348 (O-H); st, m, 1068 (C-O); st, s, 1628 (O-C=N).
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	[3.58, dd (J = 5.1, 8.8 Hz), 1H; 3.66, dd (J = 5.4, 8.8 Hz), 1H] CH <sub>2</sub> OH; [3.83, ddd (J = 1.8, 2.1, 14.4 Hz), 1H; 3.86, ddd (J = 1.8, 2.1, 14.4 Hz), 1H] CH <sub>2</sub> , H4; 4.63, dddd (J = 1.8, 2.1, 2.1, 5.1, 5.4 Hz), 1H, CH, H5; 6.88, t (J = 1.8 Hz), 1H, CH, H2; 4.4, sa, ~D <sub>2</sub> O, 1H, OH.	[3.58, dd (J = 3.0, 11.5 Hz), 1H; 3.81, dd (J = 3.0, 11.5 Hz), 1H] CH <sub>2</sub> OH; [4.29, dd (J = 0.6, 9.2 Hz), 1H; 4.31, dd (J = 0.6, 9.2 Hz), 1H] CH <sub>2</sub> , H5; 4.23, dddd (J = 0.6, 0.6, 1.5, 3.0, 3.0, Hz), 1H, CH, H4; 6.92, d (J = 1.5 Hz), 1H, CH, H2; 4.0, sa, ~D <sub>2</sub> O, 1H, OH.
RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	54.8, CH <sub>2</sub> , C4; 63.9, CH <sub>2</sub> OH; 78.8, CH, C5; 154.8, HC=N, C2.	63.5, CH <sub>2</sub> OH; 66.9, CH, C4; 68.4, CH <sub>2</sub> , C5; 156.3, HC=N, C2.
EM (IE, m/z)	[M <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> . 101, C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> ; [M <sup>+</sup> -18] <sup>+</sup> . 83, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NO.	[M <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> . 101, C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub> ; [M <sup>+</sup> -30] <sup>+</sup> . 71, C <sub>3</sub> H <sub>4</sub> NO.

## REACCIÓN DE CICLOADCIÓN [2+2]

- ♦ *Obtención del 7,7-diclorobiciclo-[3.2.0]-hept-3-en-6-ona (60)*

En un matraz de fondo redondo de dos bocas, con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se le adaptó un condensador. En seguida, se inyectaron 0.35 mL de cloruro de dicloroacetilo (3.65 mmol, 1 eq) en 4 mL de tolueno. Al mismo tiempo, se destiló biciclopentadieno para obtener el monómero (ciclopentadieno, 59) por medio de una destilación fraccionada y se adicionó a la mezcla de reacción 1 mL en 4 mL de tolueno (3.522727 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (90 °C). Posteriormente, 0.5 mL de trietilamina (3.60396 mmol, 1.1 eq) en 4 mL de tolueno se adicionaron gota a gota, y se observó la formación de un precipitado. Después de 4 horas de reacción, la mezcla viró a un color café y su seguimiento por ccf mostró la ausencia de materia prima. La mezcla de reacción se lavó con 5 mL de NaHCO<sub>3</sub>, después con 5 mL de salmuera y finalmente 5 mL de agua. Se extrajo con acetato de etilo y finalmente las fracciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida; obteniéndose un aceite oscuro con un 85% de rendimiento. El producto se caracterizó por IR, RMN<sup>1</sup>H y RMN<sup>13</sup>C.

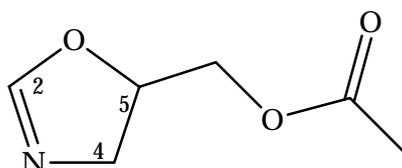


IR (cm <sup>-1</sup> )	st, <i>i</i> , 1805 (α,α'-Cl <sub>2</sub> C=O); st, <i>m</i> , 1027 (C-Cl); st, <i>i</i> , 754, 730 (C-Cl); st, <i>d</i> , 3065 (HC=CH cíclico).
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	[2.58, ddc (J = 2.1, 9.0, 17.5 Hz), 1H; 2.82, ddt (J = 2.4, 5.0, 17.5 Hz), 1H] CH <sub>2</sub> , H2; 4.07, ddd (J = 0.6, 8.7, 9.0 Hz), 1H, CH, H1; 4.27, ddd (J = 1.2, 7.4, 8.7 Hz), 1H, CH, H5; 5.81, ddd (J = 4.5, 2.4, 2.1 Hz), 1H, CH, H4; 6.05, dddd (J = 0.6, 2.4, 4.5, 3.0 Hz), 1H, CH, H3.
RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	35.2, CH <sub>2</sub> , C2; 58.5, CH, C1; 59.5, CH, C5; 90.4, C-Cl <sub>2</sub> , C7; 128.4, CH, C4; 136.8, CH, C3; 197.8, C=O, C6.

## PROTECCIÓN ALCOHOL PRIMARIO

### ▪ Acetilación (61)

En un matraz de tres bocas con agitación magnética, se disolvieron 250 mg de la oxazolina (58a) (2.47 mmol) en 3 mL de cloruro de metileno a temperatura ambiente. Después se adicionaron de forma sucesiva 0.3 mL de piridina (3.73 mmol, 1 eq), 0.24 mL de anhídrido acético (2.54 mmol, 1 eq) y finalmente 30 mg de dimetilaminopiridina (DMAP) (0.25 mmol, 0.09 eq). La mezcla de reacción se siguió por ccf durante dos horas y por último se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 5%, después con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y finalmente con salmuera. El disolvente se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó a presión reducida, obteniéndose un aceite blanco con un 40% de rendimiento. El producto se caracterizó por IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y EM (IE).



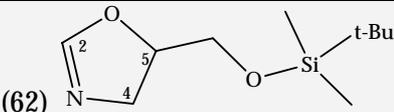
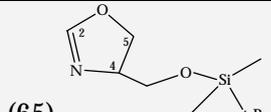
IR (cm <sup>-1</sup> )	st, i, 1739 (O-C=O); st, i, 1237 (AcO); st, i, 1666 (O-C=N), st, m, 1046 (C-O).
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	2.10, s, 3H, CH <sub>3</sub> CO; [3.60, dd (J = 7.5, 14.7 Hz), 1H; 3.90, dd (J = 7.5, 14.7 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -O; [4.09, ddd (J = 1.8, 6.3, 12.0 Hz), 1H; 4.24, ddd (J = 1.8, 3.3, 12.0 Hz), 1H]; CH <sub>2</sub> , H4; 4.73, dddd (J = 3.3, 6.3, 7.5, 7.5 Hz), 1H, CH, H5; 6.84, t (J = 1.8 Hz), 1H, CH, H2.
RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	20.6, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -C=O; 55.4, CH <sub>2</sub> , C4; 64.7, CH <sub>2</sub> -O; 75.5, CH, C5; 154.6, CH, C2; 170.5, O-C=O.
EM (IE, m/z)	[M <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> . 143, C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub> ; [M <sup>+</sup> -42] <sup>+</sup> . 101, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>2</sub> .

▪ Formación del éter de silicio (62, 65)

En un matraz de fondo redondo de 100 mL con agitación magnética se pesaron 2.69 g (0.018 mol) de dimetilterbutilclorosilano (TBDSCl) y se disolvieron en 50 mL de cloruro de metileno. Por medio de una destilación simple se redujo el disolvente a la mitad asegurando la ausencia de humedad. La temperatura se disminuyó a 0 °C por medio de un baño de hielo-agua. Entonces, se adicionaron 2.02 g (0.030 mol) de imidazol y la mezcla de reacción se agitó durante media hora, hasta la formación de un precipitado.

El precipitado se filtró sobre algodón y el filtrado se recibió en un matraz de dos bocas previamente enfriado con agitación y atmósfera de nitrógeno. Por otro lado, en un matraz de fondo redondo con agitación magnética de 50 mL se pesó 1 g de oxazolina (58) (0.010 mol) y se disolvió en 20 mL de cloruro de metileno. Nuevamente, se destiló la mitad del disolvente para eliminar trazas de humedad. Finalmente, se adicionó lentamente vía cánula la disolución de oxazolina y se dejó en agitación durante una hora.

La mezcla de reacción se lavó con agua y el cloruro de metileno se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó a presión reducida. El rendimiento de reacción fue del 95%. El producto se caracterizó por IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C y EM (IE, FAB<sup>+</sup>).

TÉCNICA	 (62)	 (65)
IR (cm <sup>-1</sup> )	st, <i>i</i> , 2953-2857 (CH, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ); st, <i>i</i> , 1634 (O-C=N); st, <i>m</i> , 1092 (C-O); δ, <i>i</i> , 1255 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; γ, <i>i</i> , 838-777 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .	st, <i>i</i> , 2954-2857 (CH, CH <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> ); st, <i>i</i> , 1629 (O-C=N); st, <i>m</i> , 1106 (C-O); δ, <i>i</i> , 1255 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; γ, <i>i</i> , 838-777 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	0.07, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.89, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.64, dd (J = 5.1, 11.4 Hz), 1H; 3.71, dd (J = 5.1, 11.4 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -O-Si; [3.80, ddd (J = 1.8, 2.7, 14.1 Hz), 1H; 3.85, ddd (J = 1.8, 2.7, 14.1 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> , H4; 4.56, dddd (J = 2.7, 2.7, 5.1, 5.1 Hz), 1H, CH, H5; 6.81, t (J = 1.8 Hz), 1H, CH, H2.	0.05, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.87, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.18, dd (J = 2.1, 7.2 Hz), 1H; 3.23, dd (J = 2.1, 7.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -O-Si; [3.51, dd (J = 6.3, 10.2 Hz), 1H; 3.63, dd (J = 4.5, 10.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> , H5; 3.75, dddd (J = 4.5, 6.3, 7.2, 7.2 Hz), 1H, CH, H4; 6.13, s, 1H, CH, H2.
RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	-5.4, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.2, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.7, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 55.1, CH <sub>2</sub> , C4; 64.1, CH <sub>2</sub> -O-Si; 78.5, CH, C5; 154.8, CH, C2.	-5.4, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.2, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.8, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 64.7, CH <sub>2</sub> -O-Si; 66.8, CH <sub>2</sub> , C5; 68.7, CH, C4; 161.7, CH, C2.
EM (IE/FAB <sup>+</sup> , m/z)	[M <sup>+</sup> ] <sup>+</sup> . 215, C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> Si; [M <sup>+</sup> -115] <sup>+</sup> . 100, C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> NO <sub>2</sub> .	[M <sup>++1</sup> ] <sup>+</sup> . 216, C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> Si; [M <sup>++1</sup> -143] <sup>+</sup> . 73, C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NO.

- Condiciones baja temperatura (Obtención de  $\alpha$ -cloroacetamidas)

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, con agitación magnética, se pesaron 500 mg (2.33 mmol) de oxazolina (62 ó 65), y se disolvieron en 10 mL de THF anhidro. El sistema estuvo en atmósfera de nitrógeno y a  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  con ayuda de un baño de hielo seco-acetona. Posteriormente, se adicionaron 5 mL (0.036 mol) de trietilamina en 10 mL de THF. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante diez minutos. En seguida, se adicionaron lentamente (1.8 mL/h) 0.60 mL de cloruro de cloroacetilo (6.25 mmol, 3 eq) en 10 mL de THF con la ayuda de una bomba de adición. Después de cuatro horas, la mezcla se dejó en agitación hasta que llegara a temperatura ambiente. El precipitado se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó a la mitad a presión reducida. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. Los productos obtenidos se separaron por cromatografía en columna, usando una mezcla de elución hexano-acetato de etilo 50:50 para (66) y (67) y 70:30 para (68) y (69). El rendimiento es del 80% para ambos casos, donde el producto mayoritario (P1) equivale al 75% después de la purificación.

TÉCNICA	(66)	(67)	(68)	(69)
IR (cm <sup>-1</sup> )	st, <i>d</i> , 3085 (C-Cl); st, <i>m</i> , 2953-2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH); st, <i>i</i> , 1724 (O-CHO); st, <i>i</i> , 1668 (O=C-N); δ, <i>i</i> , 1257 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; γ, <i>i</i> , 838-779 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	st, <i>d</i> , 3057 (C-Cl); st, <i>m</i> , 2954-2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH); st, <i>i</i> , 1754 (O=C-N); st, <i>i</i> , 1669 (N-CHO); δ, <i>m</i> , 1255 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; γ, <i>i</i> , 838-779 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	st, <i>i</i> , 3353 (NH); st, <i>m</i> , 2952 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH); st, <i>i</i> , 1742 (O-CHO); st, <i>i</i> , 1664 (O=C-N); st, <i>m</i> , 1055 (C-O); δ, <i>i</i> , 1255 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; γ, <i>i</i> , 838-777 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	st, <i>d</i> , 3077 (C-Cl); st, <i>m</i> , 2954-2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH); st, <i>i</i> , 1729 (O=C-N); st, <i>i</i> , 1668 (N-CHO); st, <i>m</i> , 1103 (C-O); δ, <i>i</i> , 1257 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; γ, <i>i</i> , 838-779 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	0.01, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.83, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.45, dd (J = 6.2, 13.4 Hz), 1H; 3.65, dd (J = 6.2, 13.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -NH; 3.71, d (J = 4.8 Hz) 2H, CH <sub>2</sub> O-Si; 3.98, s, CH <sub>2</sub> Cl; 5.01, m, 1H, CH-OCHO; 6.97, sa, NH; 8.04, s, 1H, OCHO.	0.02, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.84, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.48, dd (J = 6.6, 15.0 Hz), 1H; 3.66, dd (J = 6.6, 15.0 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -N; 3.73, d (J = 5.1 Hz), 2H, CH <sub>2</sub> O-Si; 4.04, d (J = 3.3 Hz), 2H, CH <sub>2</sub> -Cl; 4.8, sa, OH; 4.98, m, CHOH; 8.14, s, 1H, NCHO.	0.03, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.85, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.62, dd (J = 6.6, 10.2 Hz), 1H; 3.73, dd (J = 3.6, 10.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -O-Si; [4.14, d (J = 12.3 Hz), 1H; 4.38, d (J = 12.3 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> OCHO; 4.29, m, 1H, CHN; 6.16, s, 2H, (CH <sub>2</sub> -Cl); 7.04, sa, NH; 8.04, s, 1H, OCHO.	-0.01, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.81, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.58, dd (J = 4.5, 10.2 Hz), 1H; 3.71, dd (J = 2.4, 10.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -O-Si; 3.98, s, 2H, CH <sub>2</sub> Cl; 4.18, m, 3H, (CH <sub>2</sub> -OH) y CH; 6.95, sa, OH; 7.98, s, 1H, NCHO.
RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	-5.6, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.1, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.7, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 40.2, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> N; 42.4, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -Cl; 62.6, CH <sub>2</sub> -O-Si; 72.3, CH-OCHO; 160.4, CH, OCHO; 166.2, C, HNCO.	-5.6, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.1, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.7, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 38.5, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> N; 40.8, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -Cl; 62.5, CH <sub>2</sub> -O-Si; 74.7, CH-OH; 161.4, CH, NCHO; 167.1, C, NCO.	-5.5, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.1, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.7, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 38.6, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl; 49.4, CH, CH-N; 61.8, CH <sub>2</sub> -O-Si; 69.8, CH <sub>2</sub> -OCHO; 160.5, CH, OCHO; 165.7, C, HN-C=O.	-5.8, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 17.9, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.6, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 42.4, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl; 49.3, CH, CH-N; 61.1, CH <sub>2</sub> -O-Si; 61.8, CH <sub>2</sub> -OH; 160.4, CH, NCHO; 165.6, C, N-C=O.
EM (FAB <sup>+</sup> )	[M+1] <sup>+</sup> . 310 y 312, C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>4</sub> Si; [M+1-174] <sup>+</sup> . 136 y 138, C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> .	[M+1] <sup>+</sup> . 310 y 312, C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>4</sub> Si; [M+1-58] <sup>+</sup> . 252 y 254; C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> ClNO <sub>4</sub> Si.	[M+1] <sup>+</sup> . 310 y 312, C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>4</sub> Si; [M+1-174] <sup>+</sup> . 136 y 138, C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> ClNO <sub>2</sub> .	[M+1] <sup>+</sup> . 310 y 312, C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>4</sub> Si; [M+1-58] <sup>+</sup> . 252 y 254, C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> ClNO <sub>4</sub> Si.

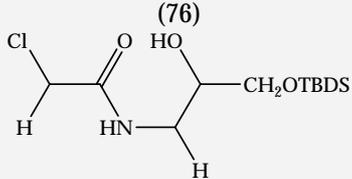
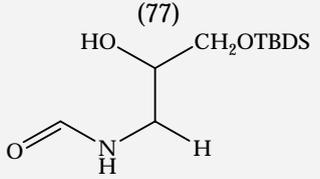
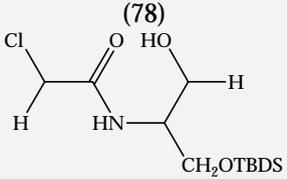
(73)

(74)



## REACCIÓN DE DESFORMILACIÓN.

En un matraz de fondo redondo de 25 mL con agitación magnética se disolvieron 100 mg (0.323 mmol) de las  $\alpha$ -cloroacetamidas (70-73) en 10 mL de etanol. A la mezcla de reacción se agregaron 2 mL de bicarbonato de sodio 0.1 M. Finalmente, se agregaron 5 mg de carbonato de sodio. La mezcla se dejó en agitación durante dos horas. El carbonato de sodio se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Finalmente se le agregó acetato de etilo, el cual se secó con sulfato de sodio anhidro y se eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite incoloro con un rendimiento del 85%.

TÉCNICA			
IR (cm <sup>-1</sup> )	st, <i>m</i> , 3307 (NH); st, <i>d</i> , 3065 (C-Cl); st, <i>m</i> , 2953-2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH); st, <i>i</i> , 1663 (O=C-NH); $\delta$ , <i>m</i> , 1255 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; st, <i>m</i> , 1091 (C-O); $\gamma$ , <i>i</i> , 837-778 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	st, <i>m</i> , 3307 (NH); st, <i>m</i> , 2953-2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH); st, <i>i</i> , 1668 (O=C-NH); $\delta$ , <i>m</i> , 1255 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; st, <i>m</i> , 1107 (C-O); $\gamma$ , <i>i</i> , 837-778 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	st, <i>m</i> , 3320 (NH); st, <i>m</i> , 2953-2857 (CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> , CH); st, <i>i</i> , 1668 (O=C-NH); $\delta$ , <i>m</i> , 1255 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; st, <i>m</i> , 1103 (C-O); $\gamma$ , <i>i</i> , 837-778 (Si-CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
RMN <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)	0.09, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.91, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.25, dd (J = 5.1, 7.2 Hz), 1H; 3.29, dd (J = 5.1, 7.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -NH; [3.55, dd (J = 6.0, 10.2 Hz), 1H; 3.67, dd (J = 6.0, 10.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> O-Si; 3.80, m, CH-OH; 4.07, s, 2H, CH <sub>2</sub> Cl; 7.06, sa, ~D <sub>2</sub> O, NH; 2.93, sa, ~D <sub>2</sub> O, OH.	0.08, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.90, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.25, dd (J = 6.1, 13.2 Hz), 1H; 3.46, dd (J = 4.8, 13.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -NH; [3.54, dd (J = 6.0, 10.2 Hz), 1H; 3.66, dd (J = 4.2, 10.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> O-Si; 3.77, m, CH-OH; 3.88, sa, ~D <sub>2</sub> O, NH; 8.21, sa, 1H, NCHO.	0.09, s, 6H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Si; 0.91, s, 9H, (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> -C-Si; [3.66, dd (J = 4.2, 9.9 Hz), 1H; 3.68, dd (J = 4.2, 9.9 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> O-Si; [3.70, dd (J = 3.3, 10.2 Hz), 1H; 3.85, dd (J = 3.3, 10.2 Hz), 1H], CH <sub>2</sub> -OH; 4.00, m, CH-NH; 4.08, s, 2H, CH <sub>2</sub> Cl; 7.03, sa, ~D <sub>2</sub> O, NH; 3.60, sa, ~D <sub>2</sub> O, OH.
RMN <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 75 MHz)	-5.5, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.2, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.9, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 42.5, CH, CH-Cl <sub>2</sub> ; 42.5, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> N; 64.7, CH <sub>2</sub> -O-Si; 70.4, CH-OH; 166.6, C, HNCO.	-5.5, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.1, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.8, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 40.8, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> N; 64.7, CH <sub>2</sub> -O-Si; 70.6, CH-OH; 161.8, C, NCHO.	-5.6, CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub> -Si; 18.2, C, ((H <sub>3</sub> C) <sub>3</sub> -C-Si); 25.7, CH <sub>3</sub> , (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 42.6, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -Cl; 52.0, CH, CHN; 63.3, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -O-Si; 63.4, CH <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> -OH; 164.3, C, HNCO.
EM (FAB <sup>+</sup> , m/z)	[M+1] <sup>+</sup> 282 y 284, C <sub>11</sub> H <sub>24</sub> ClNO <sub>3</sub> Si; [M+1-209] <sup>+</sup> 73, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO.	[M+1] <sup>+</sup> 234, C <sub>10</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> Si; [M <sup>+</sup> +1-161] <sup>+</sup> 73, C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> NO.	[M-18] <sup>+</sup> 264 y 266, C <sub>10</sub> H <sub>21</sub> ClNO <sub>3</sub> Si; [M+1-209] <sup>+</sup> 73, C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> NO.



# **BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Dürckheimer, W.; Blumbach, J.; Lattrell, R.; Scheunemann, K. H. Recent Developments in the Field of  $\beta$ -Lactam Antibiotics. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 180-202.
- 2) a) Huerta-Salazar, E.; Tesis Maestría en Ciencias Químicas, UNAM, **2000**. b) Goodman, L. S.; Gilman, A. G. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Panamericana: México, **1985**.
- 3) a) Iwata-Reuyl, D.; Townsend, C. A.; Common Origin of Clavulanic Acid and Other Clavam Metabolites in *Streptomyces*. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2762-2763. b) Liras, P.; Rodríguez-García, A. Clavulanic Acid, a  $\beta$ -Lactamase Inhibitor: Biosynthesis and Molecular Genetics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2000**, *54*, 467-475. c) Reading, C.; Cole, M. Inhibiting Beta-Lactam from *Streptomyces clavuligerus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 852-857.
- 4) a) Hoogmartens, J.; Claes, P. J.; Vanderhaeghe, H. Total Synthesis of Bisnorpenicillin V. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 389-392. b) Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R.; Johnson, D. A. The Synthesis of Substituted Penicillins and Simpler Structural Analogs. VII. The Cyclization of a Penicilloate Derivative to Methyl Phthalimidopenicillanate. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3292-3293.
- 5) Miller, M. J. Hydroxamate Approach to the Synthesis of beta-Lactam Antibiotics. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49-56.
- 6) Hart, D. J.; Ha, D. C. The Ester Enolate-Imine Condensation Route to beta-Lactams. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447-1465.
- 7) Barrett, M. A.; Sturgess, M. A. Applications of Organometallic Reagents in  $\beta$ -Lactam Chemistry. *Tetrahedron.* **1988**, *44*, 5615-5652.
- 8) Chmielewski, M.; Kaluza, Z.; Furman, B. Stereocontrolled Synthesis of 1-Oxabicyclic Lactam Antibiotics via [2+2] Cycloaddition of Isocyanates to Sugar Vinyl Ethers. *Chem. Commun.* **1996**, 2689-2696.

- 9) Staudinger, H. Zur Kenntniss der Ketene. Diphenylketene. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 356, 51-123.
- 10) Kametani, T.; Chu, S.; Itoh, A.; Wang, T. A Novel Construction of Penems and Carbapenems. Further Evidence of a Carbene Intermediate for the Oxalimide Cyclization Reaction. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 544-546.
- 11) Sakurai, O.; Horikawa, H. A New Synthetic Method of 1 $\beta$ -Methylcarbapenems Utilizing the Ketene Dithioacetal-Terminated Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7811-7814.
- 12) Andrews, M. D.; Brown, G. A.; Charmant, J. P. H. Aldehydes and Ketones as Dipolarophiles. Application to the Synthesis of Oxapenamams. *Chem. Commun.* **1999**, 249-250.
- 13) Howarth, T. T.; Brown, A. G.; Corbett, D. F.; *Azabicycloheptanes*, United States Patent, 4138403, **1979**.
- 14) Hegedus, L. Chromium Carbene Complex Photochemistry in Organic Synthesis. *Tetrahedron.* **1997**, 53, 4105-4128.
- 15) Imwinkelried, R.; Hegedus L. S.; Synthesis of (Aminocarbene)chromium (0) Complexes by the Reaction of Na<sub>2</sub>Cr(CO)<sub>5</sub> with Amides in the Presence of Trimethylsilyl Chloride. *Organometallics.* **1988**, 7, 702-706.
- 16) Truong, T. N.; Solvent Effects on Structure and Reaction Mechanism: A Theoretical Study of [2+2] Polar Cycloaddition between Ketene and Imine. *J. Phys. Chem. B.* **1998**, 102, 7877-7881.
- 17) Turner, R. W.; Seden, T. The Cycloaddition of Dichloroketene with Indene: A New Synthesis of 4,5-Benzotropolone. *Chem. Commun.* **1966**, 399.
- 18) Stevens, H. C.; Reich, D. A.; Brandt, D. R.; Fountain, K. R.; Gaughan, E. J. A New Tropolone Synthesis via Dichloroketene. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5257-5259.

- 19) 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.
- 20) Hegedus, L. S., Montgomery J., Narukawa, Y., Snustad, D. C. A Contribution to the Confusion Surrounding the Reaction of Ketenes with Imines to Produce beta-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.
- 21) Andreasch, R. Zur Kenntniss des Allylharnstoffs. *Monatsh. Chem.* **1884**, *5*, 33-46.
- 22) Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. The Synthetic Utility of 2-Oxazolines. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 270-281.
- 23) Wong, G. S. K., Wu, W. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volume 60: Oxazoles: Synthesis, Reactions, and Spectroscopy, Part B.* John Wiley & Sons: New York, **2004**.
- 24) Fischer, E. O.; Weiss, K.; Burger, K. Reactions of O-, N- and S-Carbenepentacarbonylchromium (0) with N-Acylimines of Hexafluoroacetone to Oxazoline Derivatives and Thioethers. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 1581-1588.
- 25) Cwik, A.; Hell, Z.; Hegedüs, A. A Simple Synthesis of 2-Substituted Oxazolines and Oxazines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3985-3987.
- 26) Sund, C.; Ylikoski, J.; Marek, K. A New Simple and Mild Synthesis of 2-Substituted 2-Oxazolines. *Synthesis.* **1987**, 853-854.
- 27) Meyers, A. I.; Roth, G. P.; Hoyer, D.; Barner, B. A.; Lancker, D. Asymmetric Tandem Addition to Chiral 1- and 2-Substituted Naphthalenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4611-4624.

- 28) Zhou, P.; Blubaum, J. E.; Burns, C. T.; Natale, N. R. The Direct Synthesis of 2-Oxazolines from Carboxylic Esters Using Lanthanide Chloride as Catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7019–7020.
- 29) Wuts, P. G. M.; Northlus, J.; Kwan, T. A. The Synthesis of Oxazolines Using the Vilsmeier Reagent. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9223-9225.
- 30) Langlois, N.; Wang, H. S. Synthesis of the Novel Antidepressant (R)-(-)-Rolipam. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3133–3144.
- 31) Gassman, P. G.; Guggenheim, T. L. Opening of Epoxides with Trimethylsilyl Cyanide to Produce  $\beta$ -Hydroxy Isonitriles. A General Synthesis of Oxazolines and  $\beta$ -Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5849-5850.
- 32) Ito, Y., Sawamura, M. et al. Asymmetric Aldol Reaction of  $\alpha$ -Isocyanocarboxylates with Paraformaldehyde Catalyzed by Chiral Ferrocenylphosphine-gold(I) Complexes: Catalytic Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Alkylserines. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 235-238.
- 33) Fit, J. J.; Gschwend, H. W.;  $\alpha$ -Alkylation and Michael Addition of Amino Acids – a Practical Method. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2639-2641.
- 34) Pretsch, E.; Bühlmann, P., Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data.* Springer: New York, **2004**.
- 35) Leonard, W. R.; Romine, J. L.; Meyers, A. I; A Rapid and Efficient Synthesis of Chiral 2-Hydro 2-Oxazolines. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1961-1963.
- 36) Gunda, G. *The Organic Chemistry of  $\beta$ -Lactams.* John Wiley & Sons: New York, **1992**.

- 37) Koppel, G. A. *In Small Rings Heterocycles*; Wiley: New York, **1983**.
- 38) a) Holden, K. G. *Chemistry and Biology of  $\beta$ -Lactam Antibiotics*. Academic Press: New York, **1982**. b) Cooper, R. D. G.; Daugherty, B. W.; Boyd, D. B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 485-492. c) Brady, W. T.; Gu, Y. Q. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2838-2842.
- 39) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*. John Wiley & Sons: UK, **1976**.
- 40) Abe, T.; Sato, C.; Ushirongochi, H. A Novel, Mild, and Facile Method to Prepare 6-Methylidene Penam Derivatives. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5850-5860.
- 41) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. Protection of Hydroxyl Groups as *tert*-Butyldimethylsilyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190-6191.
- 42) Ambrósio, J. C. L.; Santos, R. H.; Correia, C. R. P. Reductive Decarboxylation of Bicyclic Prolinic Systems. *J. Braz. Chem Soc.* **2003**, 14, 27-38.
- 43) Lecea, B.; Arrastia, I.; Arrieta, A.; Roa, G.; López, X.; Arriortua, M. I.; Ugalde, J. M.; Cossío, F. P. Solvent and Substituent Effects in the Periselectivity of the Staudinger Reaction between Ketenes and  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated Imines. A Theoretical and Experimental Study. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3070-3079.
- 44) Yanxia, D.; Xiangjun, J.; Zhiping, Z. Synthetic Study on the Antibiotic of Oxapenamams. *Chinese Journal of Antibiotics Kangshengsu.* **1988**, 13, 15-18.
- 45) Lynch, J. E.; Riseman, S. M.; Laswell, W. L.; Volante, R. P.; Smith, G. B.; Shinkai, I.; Tschaen, D. M. Mechanism of an Acid Chloride-Imine Reaction by Low-Temperature FT-IR. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3792-3796.

- 46) Herrera, K.; García, G. A.; Cortés, F.; Sánchez, E. *Resultados no publicados*.
- 47) Christjohannes, J.; Roland, P.; Jost, B.; Heinz H. Synthesis of (methylthio)penam Derivatives via Ketene Addition to 4,5-dihydro-5-(methylthio)-1,3-thiazoles. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *69*, 1424-1434.
- 48) Strure, C.; Christophersen, C. Structural Equilibrium and Ring-Chain Tautomerism of Aqueous Solutions of 4-Aminobutyraldehyde. *Heterocycles.* **2003**, *60*, 1907-1914.
- 49) Fuhlhage, D. W., VanderWerf, C. A. Studies on the Formation and Reactions of 1-Pyrroline. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 6249-6254.
- 50) Nomura, Y.; Ogawa, K.; Takeuchi, Y.; Tomoda, S. One-Step Synthesis and Structural Confirmation of 1-pyrroline Trimer. *Chem. Lett.* **1977**, 693-696.
- 51) Bacon, R. G. R.; Stewart, D. Oxidation by Persulfate. Part IV. Silver-Catalyzed Oxidation of Primary Aliphatic Amines. *J. Chem. Soc. C.* **1966**, 1384-1387.
- 52) Kraus, G. A., Neuenschwander, K. Facile Synthesis of N-acyl-2-Pyrrolines. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791-4792.