



ESPAÑA

(10) ES	(11) NÚMERO 455625	(16) A I
	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN 3-2-77	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
04320/76	4-2-76	Gran Bretaña
08597/76	4-3-76	Gran Bretaña
15346/76	14-4-76	Gran Bretaña
24227/76	11-6-76	Gran Bretaña

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(50) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
β-LACTAMA

(71) SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, U.K.-
Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES)
Eric Hunt, de nacionalidad británica.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que contienen β -lactama, a sus composiciones farmacéuticas y a un procedimiento para su preparación.

5

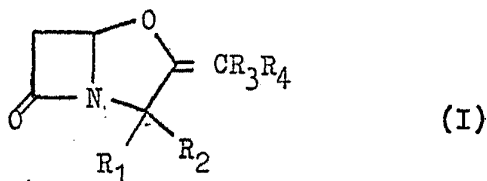
Muchas cepas de bacterias deben su resistencia a las penicilinas y cefalosporinas convencionales a su producción de β -lactamasa. La inhibición de estas enzimas por un inhibidor de la β -lactamasa natural ha sido descrita en la patente belga nº 827.926.

10

Ahora se ha descubierto un grupo de compuestos sintéticos que inhiben varias β -lactamasas y por lo tanto aumentan la eficacia de los derivados de penicilina y de cefalosporina contra una gama de bacterias gram-positivas y gram-negativas productoras de β -lactamasa.

15

Por consiguiente, esta invención proporciona compuestos de fórmula (I):



20

donde R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, hidroximetilo o fenilo; R₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o un grupo carboxilo opcionalmente salificado o esterificado; R₃ es un átomo de hidrógeno o de cloro, un grupo alquilo opcionalmente sustituido o un grupo conjugante y R₄ es un grupo conjugante o un grupo CH₂OH o CH(OH)CH₃.

25

30

Cuando se utiliza aquí el término "grupo conjugante" se refiere a un grupo que contiene un átomo insaturado unido directamente al átomo de carbono olefínico mostrado en

1 el compuesto de fórmula (I). Los grupos conjugantes adecuados
son NO_2 , CN , alquenilo, alquinilo, arilo, COR_5 , CO_2R_6 , SOR_7 ,
5 SO_2R_7 , CONR_8R_9 y similares, donde R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, R_6 es un
átomo de hidrógeno, un ión salificante, o un grupo hidrocarburo
opcionalmente sustituido, R_7 es un grupo hidrocarburo
opcionalmente sustituido, R_8 es un átomo de hidrógeno o un
grupo hidrocarburo y R_9 es un átomo de hidrógeno o un grupo
hidrocarburo opcionalmente sustituido.

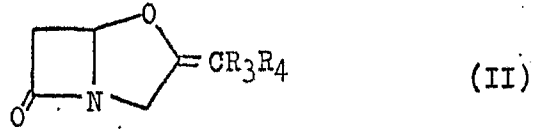
10 Cuando se utiliza aquí el término "grupo alquenilo",
significa un grupo vinilo o un grupo vinilo sustituido con
un grupo hidrocarburo y el término "grupo alquinilo" signifi-
ca un grupo etinilo o un grupo etinilo sustituido con un gru-
po hidrocarburo. Cuando se utiliza aquí el término "inferior",
15 significa que el grupo contiene hasta 4 átomos de carbono.
Cuando se utiliza aquí el término "arilo", comprende los
grupos fenilo y fenilo sustituido y los anillos heterocíclicos
de 5 y 6 miembros de hasta 4 heteroátomos, como los
grupos tienilo y furilo. Son grupos "arilo" especialmente
20 adecuados los grupos fenilo, hidroxifenilo, tienilo y furilo.
Cuando se utiliza aquí el término "opcionalmente sustituido",
significa no sustituido o sustituido con halógeno, hidroxilo,
hidroxilo eterificado, hidroxilo acilado, arilo, acilo, car-
boxilo, carboxilo salificado o carboxilo eterificado.

25 Salvo indicación en contrario, un grupo genéricamente
citado contendrá no más de 9 átomos de carbono y más adecua-
damente contendrá no más de 6 átomos de carbono.

Un grupo especialmente adecuado de compuestos de fór-
mula (I) es el de fórmula (II):

30

1

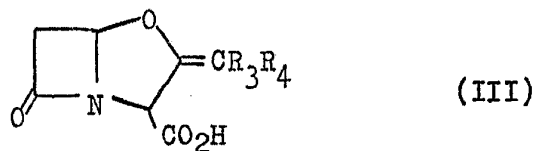


5

donde R_3 y R_4 son los definidos en relación con la fórmula (I) a excepción de que R_4 no es CH_2OH ni $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

Otro grupo especialmente adecuado de compuestos de fórmula (I) es el de fórmula (III):

10



15

y sales y ésteres del mismo, donde R_3 y R_4 son los definidos en relación con la fórmula (I), a excepción de que R_4 no es CH_2OH ni $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

20

Un significado preferido de R_3 en los compuestos de fórmulas (II) y (III) es el átomo de hidrógeno. Otros significados preferidos de R_3 son los grupos alquilo inferior como metilo, etilo y n-propilo.

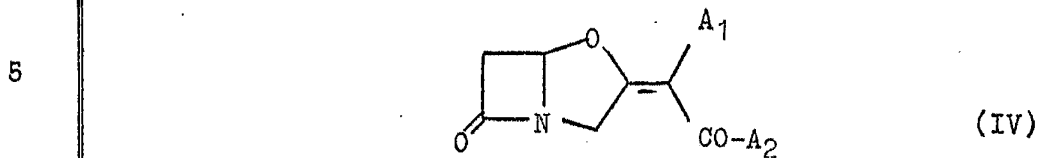
25

Los valores preferidos para R_4 en los compuestos de fórmulas (II) y (III) son NO_2 , CN , arilo, CO_2H opcionalmente salificado o esterificado o un grupo COR_5 , donde R_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido.

30

Ciertos significados especialmente adecuados de R_4 son: (a) grupos CO_2H opcionalmente salificados o esterificados, (b) COR'_5 donde R'_5 es un grupo hidrocarburo y (c) grupos arilo.

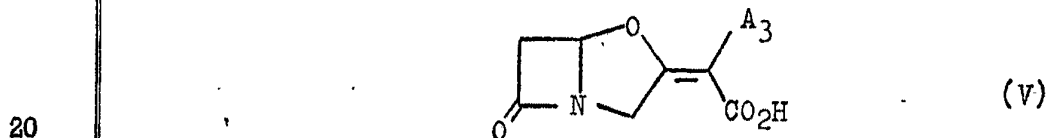
1 Un grupo de compuestos especialmente útiles de esta
invención es el de fórmula (IV):



10 donde A_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo,
fenilo o tienilo y A_2 es un grupo hidrocarburo opcionalmente
sustituído.

Más adecuadamente, A_1 es un grupo metilo. Adecuadamen-
te A_2 es un grupo hidrocarburo no sustituído, tal como un
grupo alquilo inferior, v.g. metilo, etilo o n-propilo o un
grupo fenilo.

15 Un segundo grupo de compuestos especialmente útiles de
esta invención es el de fórmula (V):



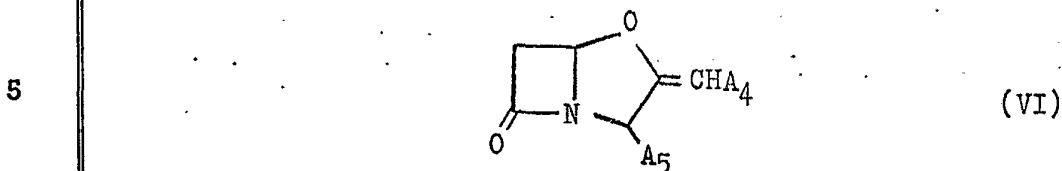
25 y sus sales y ésteres, donde A_3 es un átomo de hidrógeno o
un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo ari-
lo.

Adecuadamente A_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo
metilo, etilo, n-propilo, fenilo, hidroxifenilo, metoxifeni-
lo o tienilo.

Más adecuadamente, A_3 es un grupo etilo, n-propilo, fe-
nilo o p-hidroxifenilo.

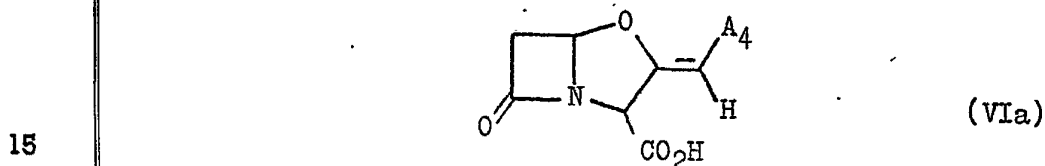
30

1 Un tercer grupo de compuestos especialmente útiles de esta invención es el de fórmula (VI):



donde A_4 es un grupo arilo y A_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo carboxilo opcionalmente salificado o esterificado.

10 Ciertos compuestos preferidos de fórmula (VI) son los de fórmula (VIa):



y sus sales y ésteres, donde A_4 es un grupo arilo.

Adecuadamente A_4 es un grupo fenilo, fenilo sustituido, tienilo, furilo o similares.

20 Un grupo A_4 preferido es el grupo p-hidroxifenilo.

Más adecuadamente, A_4 es un grupo fenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo o similares.

25 Las sales de los compuestos de esta invención que contienen grupos carboxilo son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables tales como sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y amonio sustituido.

30 Las sales específicas de esta invención son las de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, dimetilamino-etanol, trimetilamina, trietilamina, pirrolidina, benzatina,

1 1-efenamina, procaína y sales similares y las sales con resinas cambiadoras de ión.

Son sales especialmente útiles las de litio, sodio y potasio, especialmente cuando son cristalinas.

5 Las sales de esta invención también pueden ser utilizadas como intermediarios en la producción de ésteres por métodos convencionales.

10 Los ésteres adecuados de los compuestos de esta invención que contienen un grupo ácido carboxílico son aquellos donde el radical éster es de las subfórmulas (a) o (b):



15 donde E₁ es un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono, opcionalmente sustituido con halógeno o un grupo de fórmula OE₄, OCOE₄, SE₄ o SO₂E₄, donde E₄ es un grupo hidrocarburo de hasta 8 átomos de carbono; E₂ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior o arilo y E₃ es un grupo arilo.

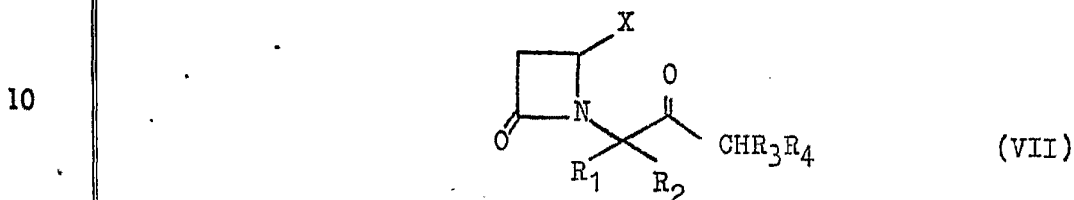
20 Son ésteres especialmente adecuados los ésteres alquilo inferior, bencílico, p-metoxibencílico, alílico, ftalidílico, pivaloiloximetílico, acetoximetílico, metoximetílico, α-etoxicarboniloxietílico y similares.

25 En los compuestos de esta invención que contienen un grupo carboxílico en C-2, este grupo carboxílico es preferible y normalmente cis con respecto al átomo de hidrógeno C-5.

30 En general, los compuestos de esta invención se producen generalmente como mezclas racémicas. En los compuestos de fórmula (II), el enantiómero preferido de la mezcla tiene la

1 estereoquímica (5R). En los compuestos de fórmula (III), el
enantiómero preferido de la mezcla tiene la estereoquímica
(2R, 5R).

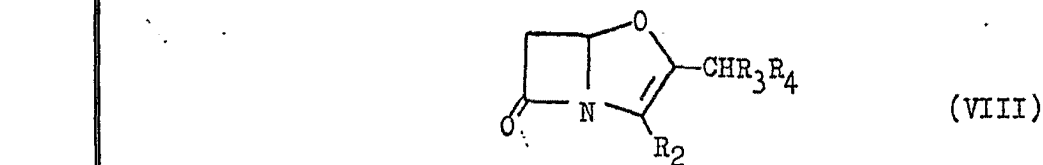
5 Esta invención también proporciona un procedimiento pa-
ra la preparación de los compuestos de fórmula (I) que con-
siste en la eliminación por cierre del anillo de HX de un
compuesto de fórmula (VII):



15 donde X es Cl o Br y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son los definidos en
relación con la fórmula (I), a excepción de que R_4 no es
 CH_2OH ni $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$.

Normal y preferiblemente X es Cl.

20 Para los compuestos de fórmula (I) donde R_1 es hidró-
geno y R_2 es un grupo ácido carboxílico esterificado, se
cree que el cierre de anillo transcurre a través de la forma-
ción y transposición de un compuesto de fórmula (VIII):



30 donde R_3 y R_4 son los definidos en relación con la fórmula
(I). Si se desea, el compuesto de fórmula (VIII) puede ser
aislado pero en general es mucho más conveniente permitir
o inducir la transposición in situ por tratamiento con una
base.

1 El cierre de anillo se efectúa normalmente en un disolvente no hidrofílico inerte como dimetilformamida, éter dietílico, dimetoxietano, tetrahidrofurano, dicloroetano, cloroformo, dimetilsulfóxido u otro disolvente similar.

5 La reacción de ciclación es inducida por lo menos por un equivalente molar de una base. Las bases adecuadas para uso en la reacción son las bases de nucleofilicidad baja tales como hidruro sódico, hidruro potásico, carbonato potásico, 1,5-diaza-biciclo(5,4,0)undec-5-eno, trietilamina, 10 N-metilmorfolina y similares.

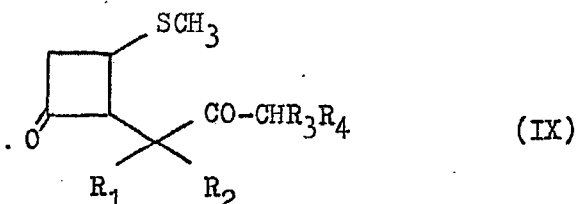
La reacción puede tener lugar a cualquier temperatura no extrema tal como -40 a 30°C, por ejemplo -30 a 20°C y frecuentemente a 5-18°C. Si la base utilizada para efectuar la reacción es el carbonato potásico o similar, la reacción se lleva a cabo normalmente alrededor de la temperatura ambiente. Si se utiliza una amina terciaria como base, es habitual iniciar la reacción a temperatura reducida y después permitir que alcance la temperatura ambiente.

15 Después de la reacción de ciclación, la isomerización de los compuestos de fórmula (VIII) a compuestos de fórmula (III) se realiza habitualmente por adición de una nueva cantidad de base, preferiblemente carbonato potásico o una amina terciaria, generalmente en una proporción de 0,1 a 20 1 equivalentes molares.

25 Si el compuesto requerido de fórmula (I) es un compuesto en el que uno de los sustituyentes es un grupo carboxilo opcionalmente salificado, entonces en general es más adecuado efectuar la reacción de ciclación sobre el correspondiente compuesto de fórmula (VII) donde el sustituyente es un 30 grupo éster escindible y después escindir el éster, por

1 ejemplo por hidrogenolisis de un éster bencílico.

Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de los compuestos de fórmula (VII) que compren-
de la cloración (o bromación) del correspondiente compuesto
5 de fórmula (IX):



10

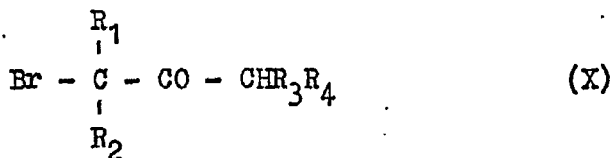
donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son los definidos en relación con la
fórmula (I).

15

La cloración (o bromación) se realiza normalmente me-
diante la acción del cloro a una temperatura no extrema, tal
como -10 a 20°C , en un disolvente orgánico inerte como di-
clorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono o simila-
res.

20

Los compuestos de fórmula (IX) pueden ser preparados
por alquilación de 4-metiltioacetidin-2-ona con un compues-
to de fórmula (X):



25

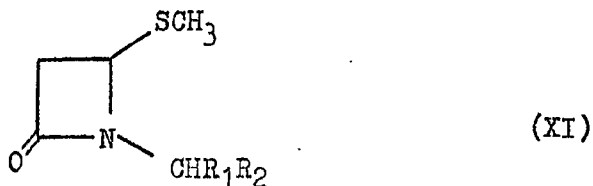
donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son los definidos en relación con la
fórmula (I).

30

En el caso más adecuado, la 4-metiltioacetidinona se
encuentra en forma de su sal sódica o similar, que puede ser
generada in situ por reacción con hidruro sódico o simila-
res. La reacción de alquilación se lleva a cabo normalmente
en un disolvente orgánico inerte como dimetilformamida o

1 similares, a temperatura reducida tal como -30 a 10°C , por ejemplo alrededor de 0°C .

Los compuestos de fórmula (IX) donde R_2 es un grupo ácido carboxílico esterificado también pueden ser preparados por acilación de un compuesto de fórmula (XI):



10 donde R_1 es el definido en relación con la fórmula (IX) y R_2 es un grupo éster, con un compuesto de fórmula (XII):



15 donde R_3 y R_4 son los definidos en relación con la fórmula (VII).

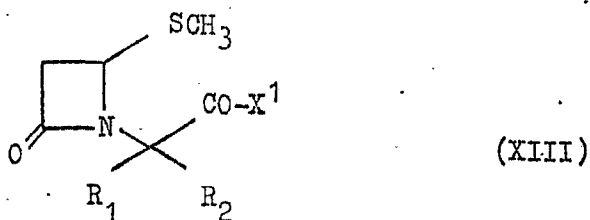
Esta reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de dos equivalentes de una base tal como una dialquilamida de litio o di-(trimetilsilil)amida de litio, de manera que el compuesto de fórmula (XI) se encuentra en forma de su sal de litio. La reacción se efectúa a temperatura reducida tal como -70 a -40°C en un medio inerte como tetrahidrofurano.

20 El compuesto de fórmula (XI) puede ser preparado por alquilación de la 4-metiltioazetidín-2-ona.

25 El compuesto de fórmula (IX) donde R_2 no es un grupo carboxilo o carboxilo salificado o esterificado también puede ser preparado por reacción del compuesto de fórmula (XIII):

30

1



5

donde X^1 es un átomo de cloro o un grupo $OPO(Ph)_2$, con un compuesto de fórmula (XIV):



10

donde R_3 y R_4 son los definidos en relación con la fórmula (IX), en presencia de una base.

Las condiciones para esta reacción son similares a las descritas para la reacción de los compuestos de fórmula (XI) y (XII).

15

Si están presentes, los grupos reactivos como los grupos ácido carboxílico serán normalmente enmascarados durante las reacciones anteriores, por ejemplo en forma de éster benzoico del que puede ser regenerado el grupo ácido carboxílico por hidrogenación o como éster metílico del que puede regenerarse una sal del ácido carboxílico por hidrólisis básica suave.

20

La 4-metiltioazetidín-2-ona puede prepararse por reacción de CH_3S con 4-acetoxiazetidínona.

25

Los grupos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 en los compuestos de fórmula (I) pueden modificarse químicamente después del cierre de anillo del compuesto de fórmula (VII), si se desea. Así, por ejemplo, un grupo ácido puede convertirse en una amida; un éster o un grupo cetónico (v.g. en R_3 ó R_4) puede ser reducido a un grupo alcohólico; un doble enlace puede ser isomerizado y similares. Los reactivos adecuados para estas transformaciones están descritos en los ejemplos.

30

1 Esta invención también proporciona composiciones farma-
céuticas que comprenden un compuesto de la invención junto
con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones de la invención comprenden las que
se encuentran en forma adecuada para uso oral, tópico o pa-
renteral y pueden ser utilizadas para el tratamiento de las
infecciones en los mamíferos, incluido el hombre. Las formas
adecuadas de las composiciones de esta invención son table-
10 tas, cápsulas, cremas, jarabes, suspensiones, soluciones,
polvos reconstituibles y formas estériles adecuadas para in-
yección o infusión. Estas composiciones pueden contener ma-
teriales farmacéuticamente aceptables convencionales tales
como diluyentes, ligantes, colorantes, aromatizantes, preser-
15 vativos, desintegrantes y similares, de acuerdo con la prác-
tica farmacéutica convencional, en la forma conocida por los
expertos en el campo de la formulación de antibióticos.

20 Las composiciones inyectables o infusibles de las sa-
les de esta invención son especialmente adecuadas ya que pue-
den producirse buenos niveles en sangre del compuesto después
de la administración por inyección o infusión. Así, un aspec-
to de composición preferido de esta invención comprende una
sal de la invención en forma estéril.

25 Las dosis unitarias que comprenden un compuesto de esta
invención adecuadas para administración oral constituyen otro
aspecto de composición del invento.

30 Bajo ciertas condiciones, la eficacia de las composi-
ciones orales puede ser aumentada y estas composiciones con-
tienen un agente tampón o un agente de revestimiento entéri-
co.

El compuesto de la invención puede encontrarse en la

1 composición como único agente terapéutico o puede estar junto con otros agentes terapéuticos como penicilina o cefalosporina.

5 Las penicilinas o cefalosporinas adecuadas para ser incluidas en las composiciones de esta invención son la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, meticilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefaloexina, cefacetriilo, cefamandol, cefarpirina, cefradina, cefaloglicina y otras penicilinas y cefalosporinas muy conocidas o pro-
10 drogas de las mismas como hetacilina, metampicilina, los ésteres acetoximetílicos, pivaloiloximetílicos o ftalidílicos de bencilpenicilina, ampicilina, amoxicilina o cefaloglicina o los α -ésteres fenílicos, tolílicos o indanílicos de carbenicilina o ticarcilina o similares.

15 Cuando se encuentra en una composición farmacéutica junto con una penicilina o una cefalosporina, la relación de compuesto de este invento a penicilina o cefalosporina puede ser, por ejemplo, de 10:1 a 1:10 y ventajosamente puede ser de 3:1 a 1:5, por ejemplo de 1:1 a 1:3.

20 La cantidad total de agentes antibacterianos presente en cualquier dosis unitaria estará comprendida normalmente entre 50 y 1500 mg y habitualmente entre 100 y 1000 mg.

25 Las composiciones de esta invención pueden ser utilizadas para el tratamiento de las infecciones de, entre otros, el tracto respiratorio, el tracto urinario y los tejidos blandos del hombre y de la mastitis en el ganado vacuno.

30 Normalmente se administran entre 50 y 1000 mg al día de los compuestos de esta invención pero más habitualmente se administrarán de 100 a 500 mg de estos compuestos cada día

1 de tratamiento.

Una penicilina preferida para su inclusión en las composiciones de este invento es la amoxicilina.

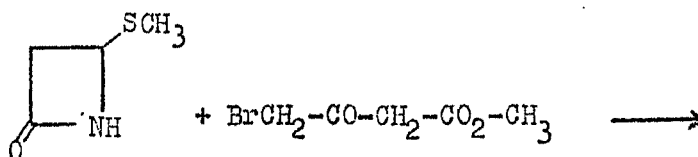
Los siguientes ejemplos ilustran la invención:

5

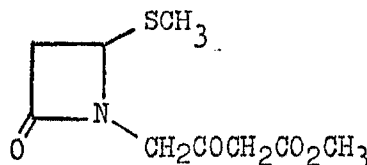
EJEMPLO 1.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de metilo

10



15



20

25

30

Se disuelven 7,3 g (62 milimoles) de 4-metiltioazetidín-2-ona en una mezcla de 40 ml de dimetilformamida seca y 40 ml de 1,2-dimetoxietano seco y la solución se agita a -20°C (temperatura del baño) mientras se añaden de una sola vez 6,3 g de una dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite (131 milimoles). La mezcla se agita fuertemente a -20°C con exclusión de la humedad hasta que ha cesado el desprendimiento de hidrógeno, (alrededor de 5 minutos) y después mientras se agregan gota a gota, a lo largo de 2-3 minutos, 13,5 g (69 milimoles) de 4-bromoacetoacetato de metilo en 10 ml de 1,2-dimetoxietano seco. Después de la adición del bromuro, el baño refrigerante se sustituye por un baño de agua de hielo y se continúa agitando con exclusión de la humedad durante 30 minutos. La mezcla se vierte en 200 ml de agua de hie-

1 lo y el pH se ajusta a 4 empleando solución fría de ácido cí-
trico. Se agita la mezcla con 200 ml de acetato de etilo y
se filtra, lavando bien el sólido con más acetato de etilo.
Se sacude el filtrado y se separan las capas. La capa orgá-
5 nica se lava dos veces con agua y después se seca sobre sul-
fato magnésico. Se evapora el disolvente a presión reducida
para dar 11,5 g de un aceite de color oscuro. El aceite se
cromatografía sobre 30 g de gel de sílice empleando acetato
de etilo/éter de petróleo para dar el compuesto del título
10 puro, en forma de goma amarilla pálida (3,6 g, 25 %).

(Encontrado: M^+ , 231,05676. $C_9H_{13}NO_4S$ requiere:
231,05652).

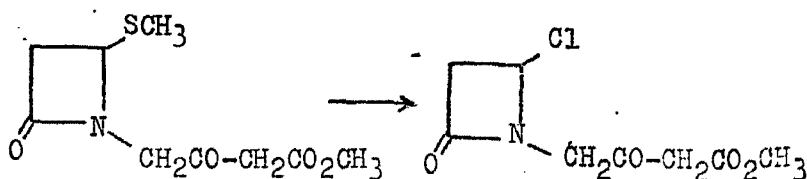
ν_{max} ($CHCl_3$): 1760 ($C=O$ de β -lactama), 1740 (hombro,
15 $C=O$ de cetoéster) cm^{-1} .

δ ppm ($CDCl_3$): 2,03 (s, 3H, SCH_3), 2,99 (dd, J 16 Hz,
J' 2,5 Hz, 1H, C(3)H de azetidina), 3,45 (dd, J 16 Hz,
J' 5 Hz 1H, C(3)H de azetidina), 3,50 (s, 2H, $COCH_2CO$),
3,74 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,90 (d, J 18 Hz, 1H, NCH_2CO), 4,42
20 (d, J 18 Hz, 1H, NCH_2CO), 4,88 (dd, J 5 Hz, J' 2,5 Hz, 1H,
C(4)H de azetidina).

m/e (2,5 %, M^+): 185 (10), 184 (83), 152 (30), 142 (22),
130 (27), 116 (10), 115 (100), 110 (28), 102 (65), 101 (52),
88 (73), 87 (55), 82 (75).

EJEMPLO 1.2

3-Oxo-4-(4-cloro-2-oxoazetidina-1-il)-butirato de metilo



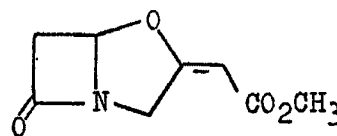
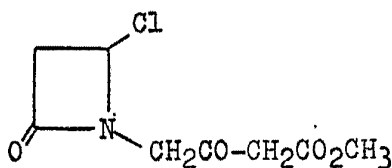
1 Se disuelven 300 mg de 3-oxo-4-(2-oxo-4-metiltioazeti-
din-1-il)butirato de metilo en 10 ml de tetracloruro de car-
bono seco y la solución se agita y se enfría con hielo con
5 exclusión de la humedad mientras se añaden de una sola vez
90 mg de cloro en 1,5 ml de tetracloruro de carbono seco. Des-
pués de la adición, la mezcla se calienta a la temperatura
ambiente y se agita durante 3 minutos. Después se evapora el
10 disolvente a presión reducida. El residuo se disuelve en
5 ml de tetracloruro de carbono limpio y de nuevo se separa
el disolvente a presión reducida. El compuesto del título se
obtiene en forma de goma amarilla (300 mg).

ν_{\max} (CHCl₃): 1790 (C=O de β -lactama), 1750 (C=O de
cetoéster) cm⁻¹.

15 δ ppm (CDCl₃): 3,22 (dd, J 15 Hz, J' 1,5 Hz, 1H, C(3)H
de azetidiona), 3,7 (m solapado, 1H, C(3)H de azetidi-
nona), 3,55 (s, 2H, COCH₂CO), 3,74 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,90
(d, J 18 Hz, 1H, NCHHCO), 4,49 (d, J 18 Hz, 1H, NCHHCO),
5,82 (dd, J 4 Hz, J' 1,5 Hz, 1H, C(4)H de azetidiona).

EJEMPLO 1.3

20 (E)-3-Carbometoximetilen-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-
7-ona



30 Se disuelven 200 mg de 4-(4-cloro-2-oxoazetidín-1-il)-
3-oxobutirato de metilo en 5 ml de dimetilformamida seca y
se añaden a la solución 200 mg de carbonato potásico anhidro
finamente pulverizado. La mezcla se agita a la temperatura
ambiente con exclusión de la humedad durante 18 horas. Des-

1 pués la mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo y se
lava tres veces con agua. Se seca la solución (sulfato magné-
sico) y el disolvente se evapora a presión reducida para dar
5 78 mg de una goma amarilla. La goma se cromatografía sobre
20 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de pe-
tróleo para dar el compuesto del título en forma de goma in-
colora (42 mg, 26 %) que cristaliza en éter/pentano como
agujas incoloras, p.f. 64-65°C.

(Encontrado: M⁺, 183,05317. C₈H₉NO₄ requiere:
10 183,05315).

λ_{max} (EtOH): 234 nm (ε 17000).

ν_{max} (CHCl₃): 1805 (C=O de β-lactama), 1715 (C=O de
éster), 1665 (C=C), 1120 (C-O) cm⁻¹.

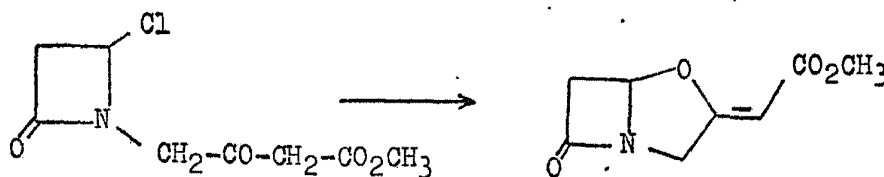
δ (CDCl₃): 3,05 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,47 (dd, J
15 16 Hz, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,64 (s, 3H, CO₂CH₃), 3,88 (dd,
J 18 Hz, J' 2Hz, 1H, C(2)H), 5,02 (dd, J 18 Hz, J' 2Hz, 1H,
C(2)H), 5,45 (t, J 2H₃, 1H, H olefínico), 5,60 (d, J 2 Hz,
1H, C(5)H).

m/e: 183 (M⁺, 68 %), 152 (48), 141 (48), 127 (100),
20 114 (52), 110 (29), 109 (65).

El compuesto del título también se obtiene mediante
el experimento descrito en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 2

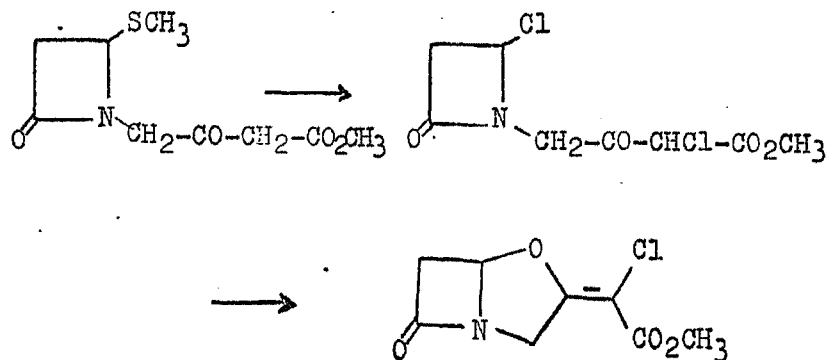
(Z)-3-Carbometoximetilen-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-
25 7-ona



1 Se disuelven 1,1 g (5 milimoles) de 4-(4-cloro-2-oxo-
azetidín-1-il)-3-oxobutirato de metilo en una mezcla de 20 ml
de éter dietílico y 30 ml de dicloruro de metileno. La solu-
5 ción se agita a -30°C con exclusión de la humedad mientras
se añaden gota a gota, a lo largo de 3 minutos, 510 mg (5 mi-
limoles) de trietilamina en 5 ml de éter dietílico. Después
la mezcla se calienta a 0°C y se agita durante 40 minutos más.
Se diluye la mezcla con 100 ml de acetato de etilo y la solu-
ción se lava dos veces con solución de cloruro sódico al 5 %.
10 Se seca la solución sobre sulfato magnésico y el disolvente
se evapora para dar 350 mg de una goma amarilla. Esta goma
se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice empleando ace-
tato de etilo/éter de petróleo para dar, por orden de elu-
15 ción, (Z)-carbometoxiclorometilen-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-
heptan-7-ona (5 mg), (E)-carbometoximetilen-4-oxa-1-aza-bici-
clo{3.2.0}heptan-7-ona (73 mg) y (Z)-carbometoximetilen-4-
oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona (65 mg). Este último
compuesto se obtiene como prismas incoloros, p.f. $168-169^{\circ}\text{C}$,
de acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. $60-80^{\circ}\text{C}$). (Encon-
20 trado: M^+ , 183,05334. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4$ requiere 183,05315).
 λ_{max} (EtOH): 232 nm (ϵ 16000).
 ν_{max} (CHCl_3): 1805 (C=O de β -lactama), 1715 (C=O de
éster), 1675 (C=C) cm^{-1}
 δ (CDCl_3): 3,18 (d, J 16,5 Hz, 1H, C(6)H), 3,52 (dd,
25 J 16,5 Hz, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,65 (s 3H, CO_2CH_3), 3,70
(dd, J 16 Hz, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 4,51 (dd, J 16 Hz, J' 1 Hz,
1H, C(2)H), 4,93 (t, J 1 Hz, 1H, H olefínico), 5,75 (d, J 2 Hz,
1H, C(5)H).
30 m/e: 183 (M^+ , 43 %), 152 (52), 141 (47), 127 (100),
114 (39), 110 (28), 109 (43).

EJEMPLO 3

(Z)-3-(Carbometoxiclorometilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-
heptan-7-ona



Se disuelven 120 mg (0,52 milimoles) de 3-oxo-4-(2-
oxo-4-metiltioazetidín-1-il)butirato de metilo en 15 ml de
15 tetracloruro de carbono seco y la solución se agita y se en-
fría con hielo mientras se añaden de una sola vez 75 mg
(1,05 milimoles) de cloro en 1,4 ml de tetracloruro de car-
bono. Se retira el baño refrigerante y se continúa agitando
durante 10 minutos. Después se evapora el disolvente a pre-
20 sión reducida para dar 135 mg de una goma de color amarillo
pálido.

ν_{\max} (CHCl₃): 1785 (C=O de β-lactama), 1745 (hombro)
(C=O de cetoéster) cm⁻¹.

La goma se disuelve en 3 ml de dimetilformamida seca
25 y a la solución se agregan 200 mg de carbonato potásico anhi-
dro finamente pulverizado. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente con exclusión de la humedad durante 17 horas.
Después la mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo y
se lava tres veces con 20 ml cada vez de agua. Se seca la so-
30 lución sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a

1 presión reducida para dar 55 mg de una goma de color amari-
llo pálido. La goma se cromatografía sobre 10 g de gel de sí-
lice empleando acetato de etilo/éter de petróleo para dar el
5 compuesto del título como goma incolora (45 mg, rendimiento
40 %).

(Encontrado: M^+ , 217,01426. $C_8H_8NO_4^{35}Cl$ requiere
217,01418).

λ_{max} (EtOH): 246 nm (ϵ 15000).

10 ν_{max} ($CHCl_3$): 1805 (C=O de β -lactama), 1715 (C=O de
éster), 1645 (C=C olefínico) cm^{-1} .

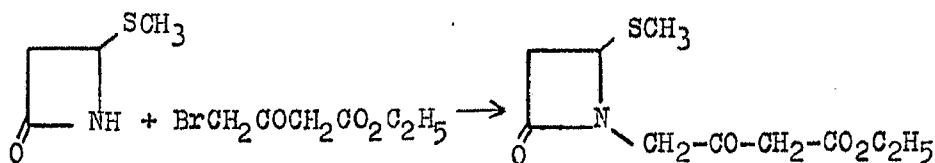
δ ($CDCl_3$): 3,05 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,48 (dd, J
16 Hz, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,65 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,98 (d,
J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,05 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,73
(d, J 2Hz, 1H, C(5)H).

15 El compuesto del título también se obtiene mediante el
experimento descrito en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 4.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de
etilo

20



25

Se prepara el compuesto del título por un procedimien-
to exactamente análogo al descrito en el Ejemplo 1.1 y se
obtiene como goma incolora.

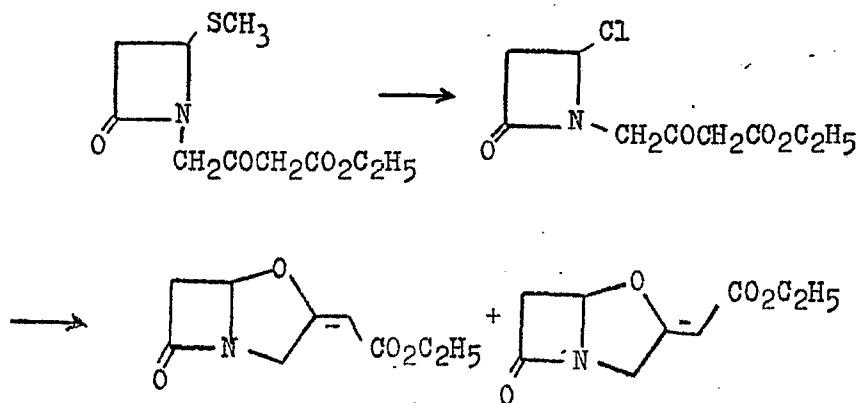
30

1 ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (C=O de β-lactama) 1740 (hombro)
y 1725 (hombro) (C=O de cetoéster) cm⁻¹.

5 δ (CDCl₃): 1,32 (t, J 7 Hz, 3H, CH₃), 2,05 (s, 3H,
SCH₃), 2,98 (dd, J 15,5, J' 2 Hz, 1H, CHH de β-lactama),
3,46 (dd, J 15,5, J' 5 Hz, 1H, CHH de β-lactama), 3,50 (s,
2H, COCH₂CO), 3,87 (d, J 18 Hz, 1H, NCHHCO), 4,20 (q, J,
7 Hz, 2H, OCH₂), 4,43 (d, J 18 Hz, 1H, NCHHCO), 4,88 (dd, J
5, J' 2 Hz, 1H, CH de β-lactama).

EJEMPLO 4.2

10 (E)- y (Z)-3-Carbetoximetilen-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]hep-
tan-7-ona



25 Se disuelven 400 mg (1,63 milimoles) de 4-(4-metiltio-
2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de etilo en 15 ml de tetra-
cloruro de carbono seco y la solución se agita y se enfría
con hielo mientras se añaden de una sola vez 115 mg (1,6 mi-
30 limoles) de cloro en 1,4 ml de tetracloruro de carbono. Una
vez terminada la adición del cloro, se retira el baño refri-
gerante y se continúa agitando durante 3 minutos. Se separa
el disolvente a presión reducida para dar 4-(4-cloro-2-oxo-
azetidín-1-il)-3-oxobutirato de etilo en forma de goma amari-
lla pálida (400 mg).

1 ν_{\max} (CHCl₃): 1785 (C=O de β -lactama), 1750 y 1730 (C=O de cetoéster) cm⁻¹.

5 El producto anterior se disuelve en 5 ml de dimetilformamida seca y se añaden 400 mg de carbonato potásico anhídrido finamente pulverizado. La mezcla se agita a la temperatura ambiente con exclusión de la humedad durante 16 horas. Se diluye la mezcla con 50 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con 20 ml cada vez de agua. La solución se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 140 mg de una goma amarilla. La goma se cromatografía sobre 20 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar, por orden de elución, los siguientes compuestos:

15 (E)-3-carbetoximetilen-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (64 mg, rendimiento 20 %).

(Encontrado: M⁺, 197,06895. C₉H₁₁NO₄ requiere 197,06880).

λ_{\max} (EtOH): 233 nm (ϵ , 18000).

20 ν_{\max} (CHCl₃): 1803 (C=O de β -lactama), 1708 (C=O de éster), 1660 (C=C olefínico) cm⁻¹.

25 δ (CDCl₃): 1,28 (t, J 7 Hz, 3H, CH₃), 3,05 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,48 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,84 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H), 4,08 (q, J 7 Hz, 2H, OCH₂), 5,08 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H), 5,56 (t, J 1,5 Hz, 1H, H olefínico), 5,66 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

m/e: 197 (M⁺, 43 %), 152 (71), 141 (69), 127 (100), 125 (62), 110 (40), 109 (71), 100 (76).

30 (Z)-3-carbetoximetilen-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (10 mg, rendimiento 3 %).

(Encontrado: M⁺, 197,06894. C₉H₁₁NO₄ requiere

1 197,06880).

ν_{\max} (CHCl₃): 1802 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de éster), 1675 (C=C olefínico) cm⁻¹.

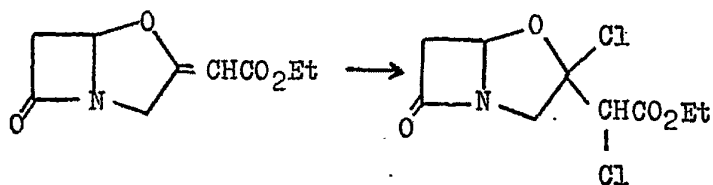
5 δ (CDCl₃): 1,26 (t, J 7 Hz, 3H, CH₃), 3,18 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,52 (ad, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,71 (d, J 16 Hz, 1H, C(2)H), 4,11 (q, J 7 Hz, 2H, OCH₂), 4,50 (ad, J 16 Hz, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 4,92 (d, J 1 Hz, 1H, H olefínico), 5,74 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

10 m/e: 197 (M⁺, 31 %), 152 (100), 141 (79), 127 (90), 125 (73), 110 (53), 109 (68), 100 (73).

EJEMPLO 5.1

3-Cloro-3-(carbetoximetil)-4-oxa-1-aza-biciclo {3.2.0}-heptan-7-ona

15



20

Se disuelven 50 mg (0,25 milimoles) de 3-carbetoximetilen-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en 3 ml de dicloruro de metileno seco y la solución se agita y se enfría con hielo mientras se añaden de una sola vez 18 mg (0,25 milimoles) de cloro en 0,9 ml de tetracloruro de carbono seco. La solución se agita y se enfría con hielo durante 10 minutos y después se retira el baño refrigerante y se continúa agitando durante 1 hora más. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título como goma amarilla (70 g).

25

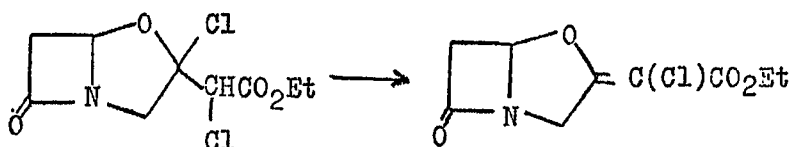
30

ν_{\max} (CHCl₃): 1787 (C=O de β -lactama), 1745 (C=O de éster) cm⁻¹.

1 δ (CDCl₃): 1,31 (t, J 7 Hz, 3H, CH₃), 3,17 (d, J 15 Hz, 1H, C6-H), 3,67 (dd, J 15, 3 Hz, 1H, C6-H), 4,0-5,0 (complejo, 5H), 5,89 (d, J 3 Hz, 1H, C5-H).

EJEMPLO 5.2

5 3-(Carbetoxiclorometilen)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona



15 Se disuelven 70 mg de 3-cloro-3-(carbetoxiclorometil)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona en 5 ml de dicloruro de metileno seco y la solución se agita y se enfría con hielo mientras se añaden gota a gota 30 mg de trietilamina. Después de la adición, la mezcla se agita y se enfría con hielo durante 2 horas más. Después se diluye la mezcla con 50 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con 20 ml de agua cada vez. Se seca la solución sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa a presión reducida para dar 30 mg de una goma amarilla. La goma se cromatografía sobre 5 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo para dar el compuesto del título como goma incolora.

25 λ_{\max} (EtOH): 247 nm (ϵ 17000).

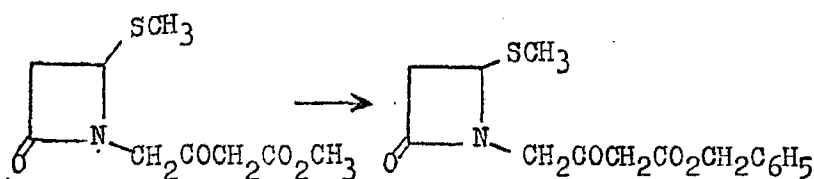
ν_{\max} (CHCl₃): 1805 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de éster), 1642 (C=O olefínico) cm⁻¹.

30 δ (CDCl₃): 1,31 (t, J 7 Hz, 3H, CH₃), 3,15 (d, J 16 Hz, 1H, C6-H), 3,54 (dd, J 16, 2 Hz, 1H, C6-H), 3,94 (d, J 18 Hz, 1H, C2-H), 4,22 (q, J 7 Hz, 2H, CO₂CH₂), 5,03 (d, J 18 Hz, 1H, C2-H), 5,72 (d, J 2 Hz, 1H, C5-H).

1 m/e 233 (M⁺, 16 %), 231 (M⁺, 46), 188 (8), 186 (24),
177 (21), 175 (60), 168 (16), 163 (29), 161 (84), 136 (32),
134 (100).

EJEMPLO 6.1

5 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de bencilo



15 Se disuelven 2,0 g (8,66 milimoles) de 4-(4-metiltio-
2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de metilo en 40 ml de to-
lueno seco y 2,8 g de alcohol bencílico y se agregan a la
solución 20 mg de metóxido sódico. La mezcla se agita y se
20 somete a reflujo con separación azeotrópica del metanol du-
rante 20 horas. Se enfría la mezcla, se diluye con 75 ml de
acetato de etilo y se lava dos veces con agua. La solución
se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a
presión reducida para dar 4,5 g de un aceite coloreado oscu-
ro. El aceite se cromatografía sobre 35 g de gel de sílice
empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C)
para dar el compuesto del título como aceite amarillo pálido
(2,2 g, rendimiento 83 %).

25 (Encontrado: M⁺, 307,08763. C₁₅H₁₇NO₄S requiere
307,08782).

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (C=O de β-lactama), 1735 (hombro
(C=O de cetoéster) cm⁻¹).

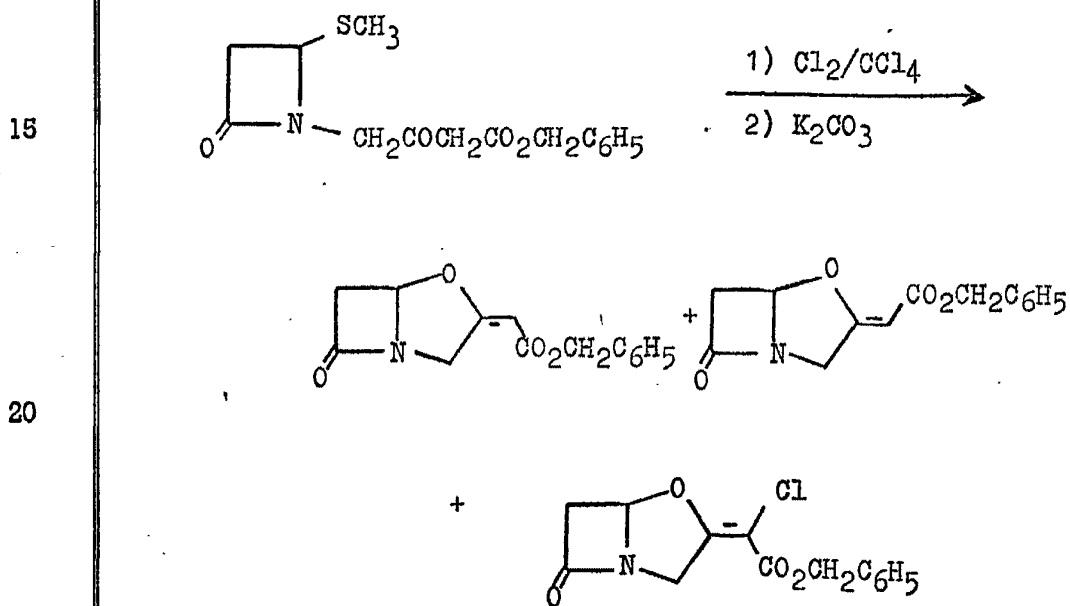
30 δ (CDCl₃): 1,95 (s, 3H, SCH₃), 2,90 (dd, J 15, J' 2Hz,

1 1H, CHH de β -lactama), 3,31 (dd, J 15, J' 5 Hz, 1H, CHH de
5 β -lactama), 3,47 (s, 2H, COCH₂CO), 3,82 (d, J 18,5 Hz, 1H,
NCHHCO), 4,33 (d, J 18,5 Hz, 1H, NCHHCO), 4,74 (dd, J 5, J'
2 Hz, 1H, CH de β -lactama), 5,10 (s, 2H, OCH₂Ph), 7,27 (s,
5H, C₆H₅).

m/e: 307 (M⁺, 1 %), 260 (25), 130 (11), 108 (19), 107
(15), 91 (100).

EJEMPLO 6.2

10 (E)- y (Z)-3-(Benciloxycarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}-heptan-7-ona y (Z)-3-(benciloxycarbonilclorometilen)-
4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona



25 Se disuelven 400 mg (1,3 milimoles) de 4-(4-metiltio-2-
30 oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de bencilo en 20 ml de tetra-
cloruro de carbono seco y la solución se agita y se enfría
con hielo mientras se añaden de una sola vez 92 mg (1,3 mili-
moles) de cloro en 1,9 ml de tetracloruro de carbono. Des-

1 pués de la adición del cloro, se retira el baño refrigerante
y se continúa agitando durante 3 minutos. Se evapora el di-
solvente a presión reducida para dar 395 mg de una goma ama-
5 rilla. La goma se disuelve en 5 ml de dimetilformamida seca
y se añaden 400 mg de carbonato potásico anhidro finamente
pulverizado. La mezcla se agita a la temperatura ambiente
con exclusión de la humedad durante 17 horas. Se diluye la
mezcla con 50 ml de acetato de etilo y se lava tres veces
10 con agua. Se seca la solución y el disolvente se evapora a
presión reducida para dar 290 mg de una goma parda. La goma
se cromatografía sobre 20 g de gel de sílice empleando aceta-
to de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar, por
orden de elución, los siguientes compuestos:

15 (Z)-3-(benciloxicarbonilclorometilen)-4-oxa-1-aza-bi-
ciclo{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (13 mg, rendi-
miento 3,5 %).

(Encontrado: M^+ , 293,04548. $C_{14}H_{12}NO_4^{35}Cl$ requiere
293,04548).

20 λ_{max} (EtOH): 247 nm (ϵ^f 13000).
 δ (CDCl₃): 3,14 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,52 (dd, J
16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,91 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,00
(d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,19 (s, 2H, OCH₂Ph), 5,71 (d, J
2 Hz, 1H, C(5)H), 7,28 (s, 5H, C₆H₅).

25 m/e: 295 (M^+ , 26 %), 293 (M^+ , 76 %), 199 (5), 198 (4),
197 (15), 196 (9), 161 (8), 159 (21), 91 (100).

(E)-3-(benciloxicarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-7-ona que se obtiene como prismas incoloros
(120 mg, rendimiento 36 %), p.f. 112-113°C.

30 (Encontrado: M^+ 259,08469. $C_{14}H_{13}NO_4$ requiere
259,08445).

1

λ_{\max} (EtOH): 235 nm (ϵ 16200).

ν_{\max} (CHCl_3): 1803 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de éster), 1660 (C=C olefínico) cm^{-1} .

5

δ (CDCl_3): 3,03 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,46 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,89 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H), 5,03 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H), 5,11 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,48 (t, J 1,5 Hz, 1H, H olefínico), 5,56 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,28 (s, 5H, C_6H_5).

10

m/e: 259 (M^+ , 18 %), 190 (15), 153 (100), 91 (80),
(Z)-3-(benciloxycarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo {3.2.0}heptan-7-ona que se obtiene como goma incolora (10 mg, rendimiento 3 %).

15

λ_{\max} (EtOH): 236 nm (ϵ 17000).

ν_{\max} (CHCl_3): 1805 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de éster), 1675 (C=C olefínico) cm^{-1} .

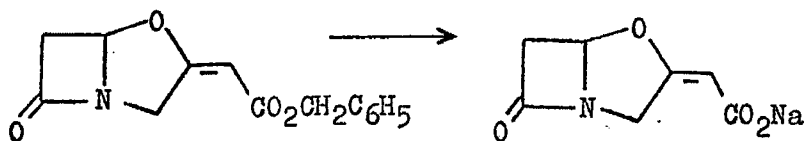
20

δ (CDCl_3): 3,16 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,52 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,66 (d, J 16 Hz, 1H, C(2)H), 4,49 (d, J 16 Hz, 1H, C(2)H), 4,97 (s, 1H, H olefínico), 5,10 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,74 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,27 (s, 5H, C_6H_5).

EJEMPLO 7

(E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-metilencarboxilato sódico

25



30

1 Bajo atmósfera de hidrógeno, a la temperatura ambiente,
se sacuden durante 1 hora 100 mg (0,386 milimoles) de (E)-3-
(benciloxicarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-
7-ona y 120 mg de paladio al 10. % en carbón en 15 ml de te-
5 trahidrofurano. El catalizador se separa por filtración y se
lava bien con tetrahidrofurano limpio. Se añade con agitación
al filtrado una solución de 33 mg de bicarbonato sódico en
5 ml de agua. El tetrahidrofurano se evapora a presión redu-
cida para dar un residuo acuoso que se liofiliza para dar el
10 compuesto del título como polvo amorfo incoloro (75 mg).

λ_{\max} (agua): 227,5 nm (ϵ 17100).

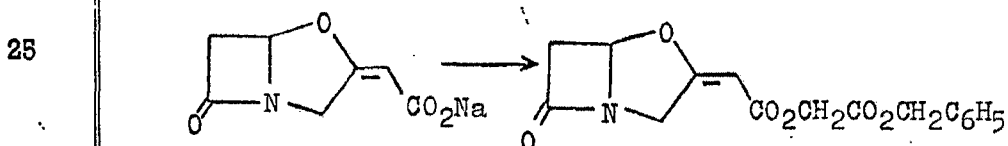
ν_{\max} (KBr): 1785 (C=O de β -lactama), 1660 (C=C olefínico), 1540 y 1410 (carboxilato) cm^{-1} .

15 δ (D_2O): 2,96 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,42 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,78 (dd, J 18, J' 2 Hz, 1H, C(2)H), 4,79 (dd, J 18, J' 2 Hz, 1H, C(2)H), 5,28 (t, J 2 Hz, 1H, H olefínico), 5,52 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

20 Espectro de masas de desorción de campo, m/e: 214
(100 %, $\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_4\text{Na} + \text{Na}$).

EJEMPLO 8

(E)-3-((Benciloxicarbonilmetoxi)carbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-
biciclo{3.2.0}heptan-7-ona



30 Se disuelven 45 mg (0,235 milimoles) de (E)-7-oxo-4-
oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-metilencarboxilato sódico

1 en 2 ml de dimetilformamida seca y se añaden 90 mg (0,39 milimoles) de bromoacetato de bencilo a la solución que después se agita a la temperatura ambiente con exclusión de la
5 de acetato de etilo y se lava tres veces con 20 ml cada vez de agua. La solución se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 130 mg de una goma de color amarillo pálido. La goma se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar el compuesto del título como goma incolora (50 mg, rendimiento 67 %).

(Encontrado: M^+ , 317,08982. $C_{16}H_{15}NO_6$ requiere 317,08993).

λ_{max} (EtOH): 236 nm (ϵ 18000).

15 ν_{max} ($CHCl_3$): 1805 (C=O de β -lactama), 1755 (C=O de éster), 1710 (C=O de éster), 1660 (C=C olefínico), 1120 (C-O) cm^{-1} .

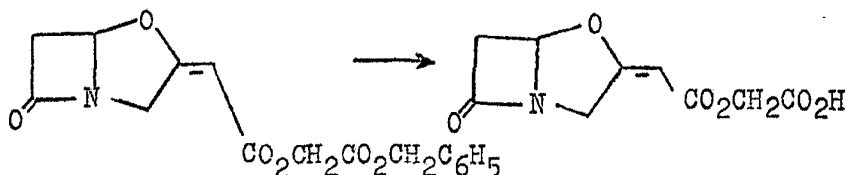
20 δ ($CDCl_3$): 2,97 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,42 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,80 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,52 (s, 2H, OCH_2CO), 4,91 (dd, J 18, J' 2 Hz, 1H, C(2)H), 5,15 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,63 (m, 2H, H olefínico y C(5)H), 7,30 (s, 5H C_6H_5).

25 m/e: 317 (M^+ , 37 %), 289 (67), 275 (23), 231 (41), 213 (31), 185 (93), 91 (100).

30

EJEMPLO 9

(E)-3-(Carboximetoxi)carbonilmetilen}-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-7-ona



10

15

Se sacuden bajo atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente, durante 1 hora, 65 mg (0,2 milimoles) de (E)-3-
{(benciloxicarbonilmetoxi)carbonilmetilen}-4-oxa-1-aza-biciclo-
clo{3,2,0}-heptan-7-ona y 50 mg de paladio al 10 % en carbón
en 20 ml de tetrahidrofurano acuoso al 5 %. El catalizador se
separa por filtración y se lava con tetrahidrofurano. Al fil-
trado se añade con agitación una solución de 20 mg de bicar-
bonato sódico en 5 ml de agua. El tetrahidrofurano se evapora
a presión reducida para dar un residuo acuoso que se lio-
filiza para dar la sal sódica del compuesto del título como
polvo amorfo incoloro (53 mg).

20

λ_{\max} (agua): 239 nm (ϵ 14000).

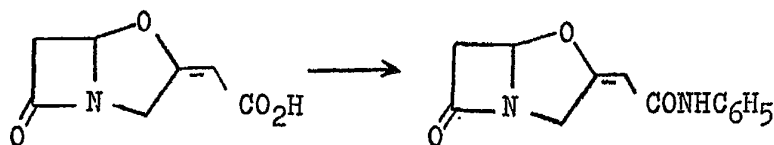
ν_{\max} (KBr): 1790 (C=O de β -lactama), 1700 (C=O de
éster), 1655 (hombro) (C=C olefínico), 1615 y 1400 (carboxi-
lato) cm^{-1} .

25

δ (D_2O): 3,11 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,53 (dd, J 17,
J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,96 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H),
4,38 (s, 2H, OCH_2CO), 4,95 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H),
5,53 (t, J 1,5 Hz, 1H, H olefínico), 5,74 (d, J 2 Hz, 1H,
C(5)H).

EJEMPLO 10

(E)-3-(N-Fenilcarbamoilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)-
heptan-7-ona



10 Bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente, con exclusión de la humedad, se sacude durante 1 hora 50 mg (0,19 milimoles) de (E)-3-(benciloxicarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)-heptan-7-ona y 50 mg de paladio al 10 % en carbón en 5 ml de tetrahidrofurano seco. El catalizador se separa por filtración y se lava con tetrahidrofurano seco. El filtrado, constituido por una solución de (E)-3-(carboximetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)-heptan-7-ona en tetrahidrofurano se concentra hasta unos 2 ml por evaporación del disolvente a presión reducida. A esta solución se añaden 78 mg de dicitclohexilcarbodiimida y 25 mg de anilina y la mezcla se agita a la temperatura ambiente con exclusión de la humedad, durante 16 horas. La mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo y se lava con solución de ácido cítrico al 10 %, solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera saturada. La solución se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 145 mg de una goma amarilla. La goma se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar el compuesto del título como goma incolora (15 mg, rendimiento 33 %).

15

20

25

30

1 ν_{\max} (CHCl_3): 3410 y 3300 (NH de amida), 1800 (C=O de β -lactama), 1690 (C=O de amida), 1640 (C=C olefínico), 1520 (banda de amida II), 1110 (C-O) cm^{-1} .

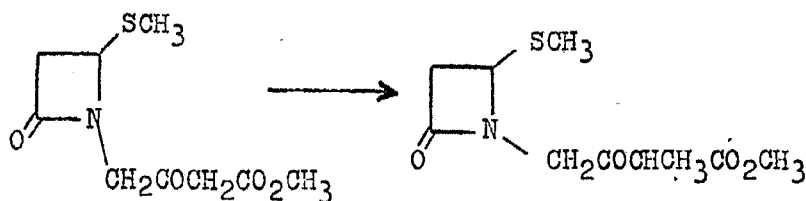
5 δ (CDCl_3): 3,02 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,46 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,98 (dd, J 18, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 5,14 (dd, J 18, J' 1 Hz, C(2)H), 5,50 (s ancho, 2H, H olefínico y C(5)H), 6,9-7,5 (m, 6H, NH y C_6H_5).

EJEMPLO 11.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-metil-3-oxobutirato de

10

metilo



15

20

25

30

Se disuelven 575 mg (2,5 milimoles) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de metilo y 355 mg (2,5 milimoles) de yoduro de metilo en 10 ml de dimetilformamida seca y se añaden 500 mg de carbonato potásico anhidro finamente pulverizado a la solución que después se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente, con exclusión de la humedad. La mezcla se diluye con 70 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con 30 ml cada vez de agua. La solución se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el disolvente a presión reducida para dar 560 mg de una goma amarilla. La goma se cromatografía sobre 20 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar el compuesto del título en forma de goma incolora (300 mg, rendimiento 49 %). Este producto está constituido por una mezcla 1:1 de diastereómeros como se deduce de la espectroscopía de

1 RMN.

(Encontrado: M^+ , 245,07218. $C_{10}H_{15}NO_4S$ requiere 245,07217).

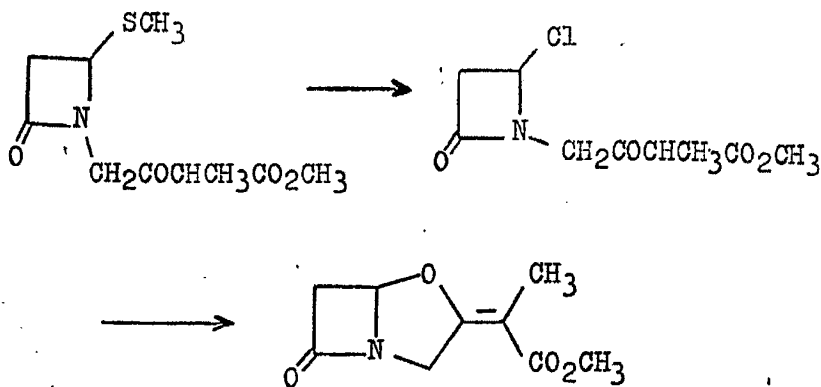
5 ν_{max} ($CHCl_3$): 1760 (C=O de β -lactama), 1750 (hombro) y 1730 (hombro) (C=O de cetoéster) cm^{-1} .

10 δ ($CDCl_3$): 1,33 (d, J 7 Hz, 3H, CH_3), 2,00 (s, 3H, SCH_3), 2,96 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,47 (dd, J 16, J' 5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), aproximadamente 3,7 (m solapado, 1H, $CHMe$), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,87 y 3,93 (ambos d, J, 18 Hz, 1H, $NCHHCO$), 4,45 y 4,49 (ambos d, J 18 Hz, 1H, $NCHHCO$), 4,80 (m, 1H, C(5)H).

m/e : 245 (M^+ , 4 %), 198 (100), 166 (24), 130 (40), 129 (80), 102 (44), 101 (32), 96 (40), 88 (52).

EJEMPLO 11.2

15 (E)-3-(1-Metoxicarboniletiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-heptan-7-ona



30 Se disuelven 280 mg (1,14 milimoles) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-metil-3-oxobutirato de metilo en 15 ml de tetracloruro de carbono seco y a la solución agitada y enfriada con hielo se añaden de una sola vez 80 mg (1,13 milimoles) de cloro en 3,2 ml de tetracloruro de carbono. Des-

1 pués de la adición del cloro, se retira el baño de refrige-
ración y se continúa agitando durante 3 minutos. El disolven-
te se evapora a presión reducida para dar 4-(4-cloro-2-oxo-
azetidín-1-il)-2-metil-3-oxobutirato de metilo como goma de
5 color amarillo pálido (275 mg).

ν_{\max} (CHCl₃): 1780 (C=O de β -lactama), 1755 (C=O de
éster), 1725 (C=O de cetona) cm⁻¹.

El producto anterior se disuelve en 5 ml de dimetilforma-
mida seca y se añaden 300 mg de carbonato potásico anhidro
10 finamente pulverizado. La mezcla se agita a la temperatura
ambiente con exclusión de la humedad durante 18 horas. La
mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo y se lava
tres veces con 20 ml cada vez de agua. La solución se seca
sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión
15 reducida para dar 180 mg de una goma amarilla. La goma se
cromatografía sobre 10 g de gel de sílice empleando acetato
de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°C) para dar el compues-
to del título como agujas incoloras (135 mg, rendimiento
61 %), p.f. 90-91°C.

20 (Encontrado: M⁺, 197, 06895. C₉H₁₁NO₄ requiere
197,06880.

λ_{\max} (EtOH): 238 nm (ϵ 15700).

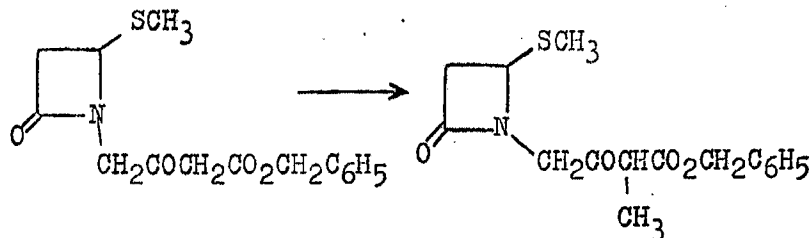
ν_{\max} (CHCl₃): 1803 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de
éster), 1655 (C=C olefínico), 1120 (C-O) cm⁻¹.

25 δ (CDCl₃): 1,82 (t, J 1 Hz, 3H, CH₃), 3,02 (d, J 16 Hz,
1H, C(6)H), 3,47 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,67 (s,
3H, OCH₃), 3,81 (dd, J 18, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 4,92 (dd,
J 18, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 5,54 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

30 m/e: 197 (M⁺, 76 %), 182 (1), 166 (83), 155 (43), 141
(100), 128 (69), 122 (52), 96 (50), 83 (62).

EJEMPLO 12.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-metil-3-oxobutirato de bencilo



Se convierten 307 mg (1 milimol) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de bencilo en el compuesto del título por un procedimiento exactamente análogo al descrito en el Ejemplo 11.1. El compuesto del título se obtiene como gama incolora (70 mg, rendimiento 22 %).

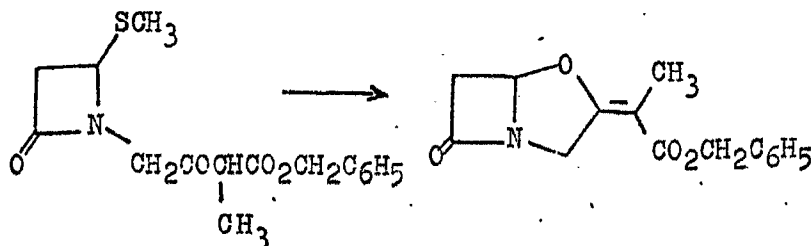
ν_{max} (CHCl₃): 1760 (C=O de β -lactama), 1740 (hombro) y 1720 (hombro) (C=O de cetoéster) cm⁻¹.

δ (CDCl₃): 1,35 (d, J 7 Hz, 3H, CH₃), 1,94 (s, 3H, SCH₃), 2,90 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,1-3,6 (complejo, 2H, CHH de β -lactama y COCHCO), 3,71 y 3,79 (ambos d, J 17 Hz, 1H, NCHHCO), 4,28 y 4,31 (ambos d, J 17 Hz, 1H, NCHHCO), 4,60 (m, 1H, CH de β -lactama), 5,11 (s, 2H, OCH₂Ph), 7,30 (s, 5H, C₆H₅).

EJEMPLO 12.2

(E)-3-(1-Benciloxicarboniletílidén)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-

heptan-7-ona



1 Se convierten 108 mg (0,327 milimoles) de 4-(4-metil-
tio-2-oxoazetidín-1-il)-2-metil-3-oxobutirato de bencilo en
el compuesto del título siguiendo el procedimiento descrito
en el Ejemplo 11.2. El compuesto del título se obtiene como
5 goma incolora (49 mg, rendimiento 55 %).

(Encontrado: M^+ , 273,09993. $C_{15}H_{15}NO_4$ requiere
273,100098).

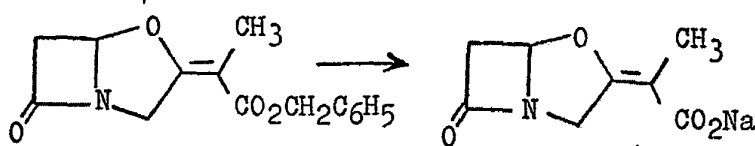
ν_{max} ($CHCl_3$): 1805 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de
éster), 1660 (C=C olefínico), 1120 (C-O) cm^{-1} .

10 δ ($CDCl_3$): 1,87 (s, 3H, SCH_3), 3,00 (d, J 16 Hz, 1H,
C(6)H), 3,43 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,82 (d ancho,
J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,91 (dd, J 18, J' 1 Hz, 1H, C(2)H),
5,10 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,52 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,28
(s, 5H, C_6H_5).

15 m/e: 273 (M^+ , 4 %), 245 (0,3), 167 (2,4), 166 (2,6),
139 (14), 91 (100).

EJEMPLO 13

(E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-(etiliden-1-
carboxilato)sódico



25 Se convierten 35 mg (0,128 milimoles) de (E)-3-(1-ben-
ciloxycarboniletílidén)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-
ona en el compuesto del título, utilizando el procedimiento
descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtie-
ne como polvo amorfo incoloro (25 mg).

30 λ_{max} (agua): 233 nm (ϵ 16000).

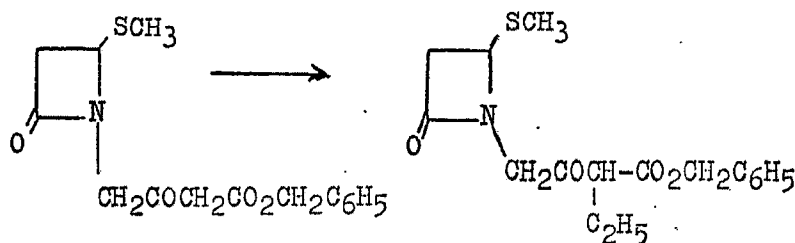
1 ν_{\max} (KBr): 1787 (C=O de β -lactama), 1670 (C=C olefínico), 1570 y 1400 (carboxilato) cm^{-1} .

5 δ (D_2O): 1,67 (t, J 1 Hz, 3H, CH_3), 2,97 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,45 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,78 (d ancho, J 18 Hz, 1H, C(2)H), aproximadamente 4,8 (dd, parte solapada por HOD, C(2)H), 5,56 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

EJEMPLO 14.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-etil-3-oxobutirato de

bencilo



15 Se convierten 307 mg (1 milimol) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de bencilo en el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.1. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (88 mg, rendimiento 26 %). (Encontrado: M^+ , 335,11894. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{S}$ requiere 335,11912).

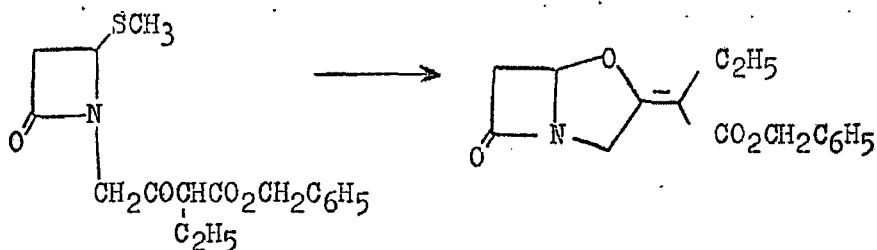
20 ν_{\max} (CHCl_3): 1760 (C=O de β -lactama), 1740 (hombro) y 1720 (hombro) (C=O de cetoéster) cm^{-1} .

25 δ (CDCl_3): 0,95 (t, J 7 Hz, 3H, CH_3), 1,9 (q, J 7 Hz, 2H, CH_2), 1,93 y 1,95 (ambos s, 3H, SCH_3), 2,88 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,2-4,8 (complejo, 5H, CHH de β -lactama, CH de β -lactama, NCH_2CO , COCHCO), 5,12 (s, 2H, OCH_2Ph), 7,28 (s, 5H, C_6H_5).

30 m/e 335 (M^+ , 3 %), 288 (32), 261 (3), 196 (2), 182 (2), 180 (2), 130 (17), 91 (100).

EJEMPLO 14.2

(E)-3-(1-Benciloxicarbonil-1,1-propiliden)-4-oxa-1-aza-bi-
clo{3.2.0}heptan-7-ona



Se convierten 81 mg (0,246 milimoles) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-etil-3-oxobutirato de bencilo en el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.2. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (28 mg, 39 %).

15 (Encontrado: M^+ , 287, 11534. $C_{16}H_{17}NO_4$ requiere 287,11575).

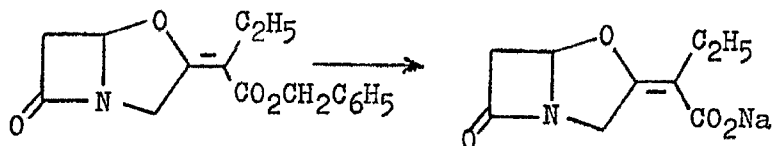
ν_{max} ($CHCl_3$): 1802 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de éster), 1650 (C=C olefínico), 1115 (C-O) cm^{-1} .

20 δ ($CDCl_3$): 0,98 (t, J 7 Hz, 3H, CH_3), 2,33 (q, J 7 Hz, 2H, CH_2Me), 2,99 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,42 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,80 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,89 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,09 (s, 2H, OCH_2Ph), 5,52 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,27 (s, 5H, C_6H_5).

25 m/e: 287 (M^+ , 5 %), 272 (0,3), 259 (0,4), 223 (1), 180 (3), 153 (11), 149 (7), 91 (100).

EJEMPLO 15

(E)-7-Oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptano-3-(1,1-propiliden-1-carboxilato) sódico



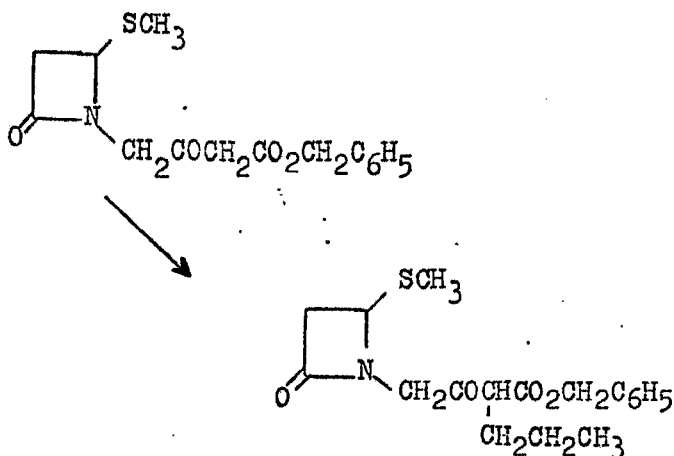
10 Se convierten 17 mg de (E)-3-(1-benciloxycarbonil-1,1-propiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtiene como polvo amorfo incoloro (12 mg).

λ_{\max} (agua): 233 mm (ϵ 16800).

15 ν_{\max} (KBr): 1788 (C=O de β -lactama), 1665 (C=C olefínico), 1540 y 1390 (carboxilato) cm^{-1} .

EJEMPLO 16.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-n-propil-3-oxobutirato de bencilo



30

1

Se convierten 307 mg (1 milimol) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de bencilo en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.1. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (137 mg, rendimiento 39 %).

5

(Encontrado: M^+ , 349, 13429. $C_{18}H_{23}NO_4S$ requiere 349, 13477).

ν_{max} ($CHCl_3$): 1760 (C=O de β -lactama), 1745 (hombro) y 1720 (hombro) (C=O de cetoéster) cm^{-1} .

10

δ ($CDCl_3$): 1,7-2,0 (complejo, 7H, n-Pr), 1,91 y 1,93 (ambos s, 3H, SCH_3), 2,88 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,0-4,8 (complejo, 5H, CH de β -lactama, NCH_2CO , $COCHCO$), 5,10 (s, 2H, OCH_2Ph), 7,29 (s, 5H, C_6H_5).

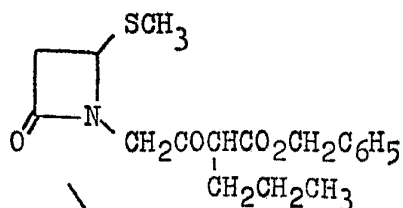
15

m/e: 349 (M^+ , 2 %), 302 (28), 275 (2,5), 258 (1), 196 (2), 194 (2), 130 (29), 91 (100).

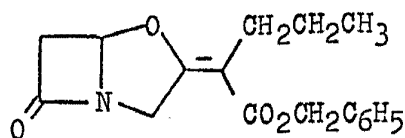
EJEMPLO 16.2

(E)-3-(1-Benciloxicarbonil-1,1-n-butiliden)-4-oxa-1-aza-bi-
ciclo{3.2.0}heptan-7-ona

20



25



30

1 Se convierten 133 mg (0,382 milimoles) de 4-(4-metil-
tio-2-oxoazetidín-1-il)-2-n-propil-3-oxobutirato de benci-
lo en el compuesto del título siguiendo el procedimiento des-
crito en el Ejemplo 11.2. El compuesto del título se obtiene
5 como goma incolora (50 mg, rendimiento 44 %).

(Encontrado: M^+ , 301,131600. $C_{17}H_{19}NO_4$ requiere
301,131397).

ν_{max} ($CHCl_3$): 1803 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de
éster), 1650 (C=C olefínico) cm^{-1} .

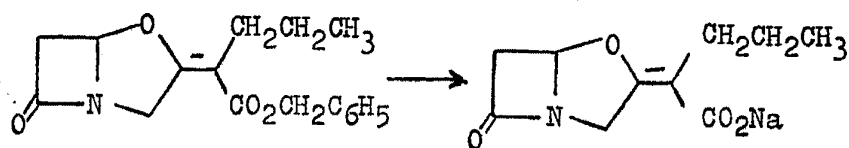
10 δ ($CDCl_3$): 0,88 (t, J 7 Hz, 3H, CH_3), 1,25-1,55 (m, 2H,
 CH_2Me), 2,32 (t, J 7,5 Hz, 2H, CH_2Et), 3,00 (d, J 16 Hz, 1H,
C(6)H), 3,44 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,84 (d, J 18 Hz,
1H, C(2)H), 4,91 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,10 (s, 2H, OCH_2Ph),
5,53 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,27 (s, 5H, C_6H_5).

15 m/e: 301 (M^+ , 4 %), 272 (1), 230 (1), 194 (3), 167 (7),
125 (3), 91 (100).

EJEMPLO 17

(E)-7-Oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-(1,1-n-butili-
den-1-carboxilato) sódico

20



25

Se convierten 38 mg (0,127 milimoles) de (E)-3-(1-ben-
ciloxicarbonil-1,1-butyliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}hep-
tan-7-ona en el compuesto del título, siguiendo el procedi-
miento descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se
obtiene como polvo amorfo incoloro (29 mg).

30

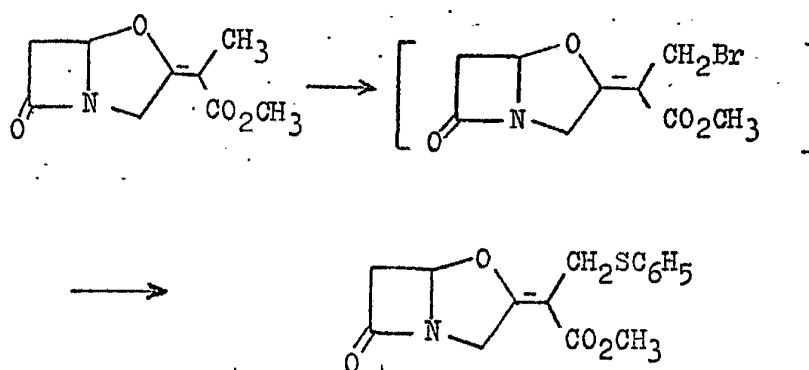
λ_{max} (agua): 234 nm (ϵ 16300).

1 ν_{\max} (KBr): 1785 (C=O de β -lactama), 1665 (C=C olefínico), 1540 y 1390 (carboxilato), 1120 (C-O) cm^{-1} .

5 $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 0,90 (t, J 7 Hz, 3H, CH_3), 1,44 (sextete, J 7 Hz, 2H, CH_2Me), 2,30 (t, J 7 Hz, 2H, CH_2Et), 3,10 (d, J 16,5 Hz, 1H, C(6)H), 3,60 (dd, J 16,5, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,90 (d, J 18 Hz, 2H, C(2)H), aproximadamente 4,8 (solapado por HOD, C(2)H), 5,65 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

EJEMPLO 18

10 (E)-3-(1-Metoxicarbonil-2-feniltio-1,1-etiliden)-4-oxa-1-aza-
biciclo{3.2.0}heptan-7-ona



25 Se disuelven 100 mg (0,5 milimoles) de (E)-3-(1-metoxi-carbonil-1,1-etiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona y 75 mg (0,26 milimoles) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoina en 6 ml de tetracloruro de carbono seco y se añaden a la solución 4 mg de α, α' -azoisobutironitrilo. La solución se somete a reflujo y se irradia con luz blanca (lámpara de wolframio) con exclusión de la humedad. Al cabo de unos 30 minutos, comienza a desarrollarse en la solución un precipitado incoloro. Un minuto después de iniciarse este precipitado, la mezcla se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla se concentra hasta unos 0,5 ml por evaporación del

30

1 disolvente a presión reducida y después se diluye con 3 ml de
1,2-dimetoxietano. La solución resultante se agrega a una so-
lución de tiofenolato sódico (a partir de 100 mg de tiofenol
5 y 30 mg de hidruro sódico al 50 %) en 6 ml. de dimetilformami-
da a 0°. La mezcla se agita a 0° con exclusión de la humedad
durante 30 minutos. Se diluye la mezcla con 50 ml de acetato
de etilo y la solución se lava tres veces con 20 ml cada vez
de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el di-
solvente a presión reducida para dar una goma amarilla (270
10 mg). La goma se cromatografía sobre 20 g de gel de sílice, em-
pleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para
dar el compuesto del título como goma incolora (47 mg, rendi-
miento 30 %).

15 (Encontrado: M⁺, 305,07183) C₁₅H₁₅NO₄S requiere
305,07217).

λ_{\max} (EtOH): 223 (ϵ 12.200) y 244 nm (12700).

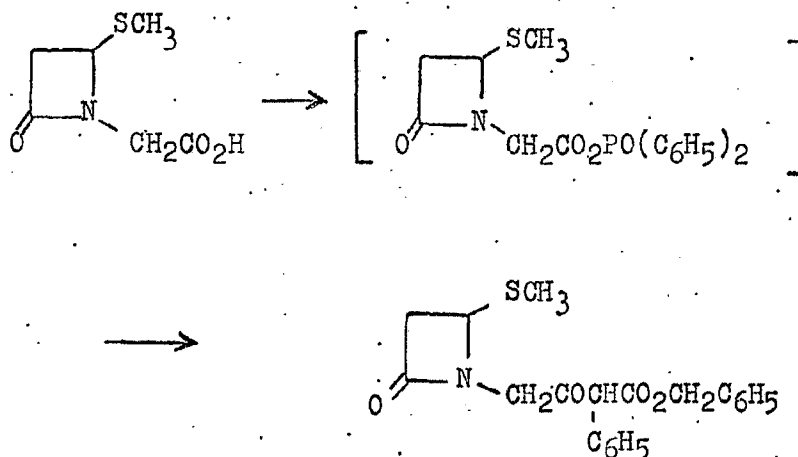
ν_{\max} (CHCl₃): 1802 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de
éster), 1645 (C=C olefínico), 1110 (C-O) cm⁻¹.

20 δ (CDCl₃): 2,73 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,33 (dd, J
16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,67 (s, 3H, OCH₃), 3,78 (s, 2H,
SCH₂), 3,80 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,93 (d, J 18 Hz, 1H,
C(2)H), 5,32 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,15-7,45 (m, 5H, C₆H₅).

25 m/e: 305 (M⁺, 13 %), 196 (100), 164 (17), 154 (30),
127 (80), 110 (20), 109 (17).

EJEMPLO 19.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-fenil-3-oxobutirato de bencilo



Se disuelven 175 mg (1 milimol) de ácido (4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)acético en una mezcla de 2 ml de 1,2-dimetoxietano seco y 5 ml de éter seco. La solución se agita y se enfría con hielo mientras se añaden 110 mg (1 milimol) de 2,6-lutidina, seguido de una solución de 240 mg (1 milimol) de cloruro difenilfosfínico en 2 ml de éter seco. La mezcla se agita y se enfría con hielo durante 20 minutos. El precipitado se separa por filtración y se lava con éter seco. Se evapora el disolvente del filtrado y las aguas de lavado combinados para dar 390 mg de una goma incolora. La goma se disuelve en 2 ml de 1,2-dimetoxietano seco y la solución se agrega gota a gota a una solución agitada de 1 milimol de bencilacetato de litio y 1 milimol de bis(trimetilsilil)amida de litio en 10 ml de 1,2-dimetoxietano seco a -70° , bajo nitrógeno seco. La mezcla se agita a -70° bajo nitrógeno seco durante hora y media y después se vierte en 70 ml de agua de hielo. La mezcla acuosa se cubre con 50 ml de acetato de

1 etilo y la capa acuosa se lleva a pH 3 empleando una solu-
ción de ácido cítrico. La mezcla se sacude y se separan las
5 capas. La capa acuosa se extrae una vez más con 30 ml de
acetato de etilo y las soluciones orgánicas combinadas se
lavan dos veces con 30 ml cada vez de agua. La solución se
seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a
presión reducida para dar 470 mg de una goma incolora. La
10 goma se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice empleando
acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar el
compuesto del título como goma incolora (70 mg, rendimiento
18 %).

(Encontrado: M^+ , 383,11906. $C_{26}H_{21}NO_4S$ requiere
383,11912).

15 ν_{max} ($CHCl_3$): 1760 (C=O de β -lactama), 1735 (hombro)
y 1720 (hombro) (C=O de cetoéster) cm^{-1} .

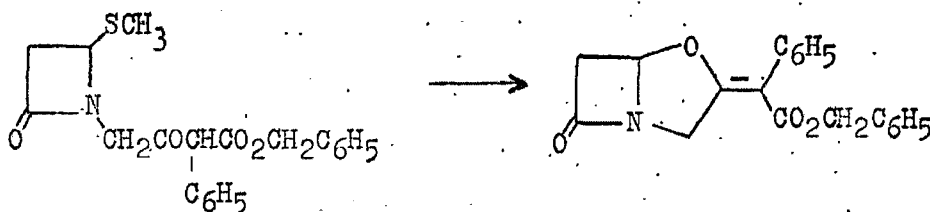
20 δ ($CDCl_3$): 1,90 (s, 3H, SCl_3), 2,81 (dd, J 16, J' 2 Hz,
1H, CHH de β -lactama), 3,28 (dd, J 16, J' 5 Hz, 1H, CHH de
 β -lactama), 3,70 y 3,74 (ambos d, J 17 Hz, 1H, $NCHH$) 4,26
y 4,28 (ambos d, J 17 Hz, 1H, $NCHHCO$), 4,60 (dd, J 5, J'
2 Hz, 1H, CH de β -lactama), 4,71 (s, 1H, $COCHCO$), 5,14 (s,
2H, OCH_2Ph), 7,28 (s, 5H, C_6H_5).

25 m/e: 383 (M^+ , 0,5 %), 336 (6), 309 (0,5), 275 (1),
267 (0,5), 236 (0,5), 228 (0,9), 226 (0,8), 201 (1,5), 130
(5), 108 (100), 107 (85), 91 (65), 79 (75), 77 (80).

30

EJEMPLO 19.2

(E)-3-(1-Benciloxycarbonilbenciliden)-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-7-ona



10 Se convierten 70 mg (0,183 milimoles) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2-fenil-3-oxobutirato de bencilo en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.2. El compuesto del título se obtiene como agujas incoloras (47 mg, rendimiento 77 %), p.f. 120-121°.

15 λ_{\max} (EtOH): 245 nm (ϵ 11300).

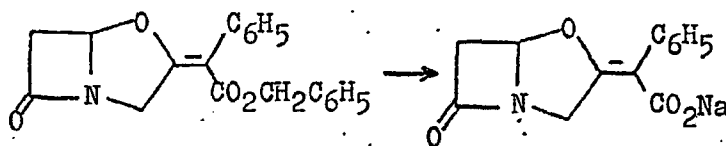
ν_{\max} (CHCl₃): 1802 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de éster), 1640 (C=C olefínico) cm⁻¹.

20 δ (CDCl₃): 2,99 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,38 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 4,02 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,11 (s, 2H, OCH₂Ph), 5,12 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,51 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,25 (s, 10H, 2 x C₆H₅).

m/e: 335 (M⁺, 5 %), 307 (1), 202 (2,5), 91 (100).

EJEMPLO 20

25 (E)-7-Oxo-4-oxa-1-aza-biciclo {3.2.0}heptan-3-(benciliden-1-
carboxilato)sódico



1 Se convierten 28 mg de (E)-3-(1-benciloxycarbonilben-
ciliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en el compues-
to del título, siguiendo el procedimiento descrito en el
Ejemplo 7. El compuesto del título se obtiene como polvo amor-
fo incoloro (23 mg).

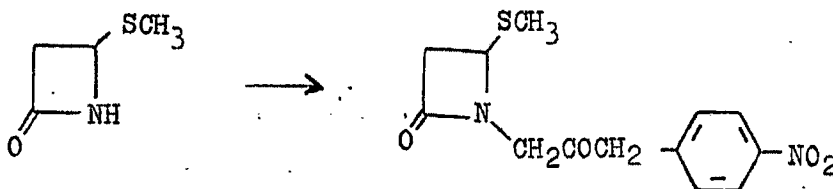
5 λ_{\max} (agua): 241 nm (ϵ 9300),

ν_{\max} (KBr): 1780 (C=O de β -lactama), 1650 (C=C ole-
fínico), 1550 y 1380 (carboxilato) cm^{-1} .

10 $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,89 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,38 (dd, J
17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,90 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,86
(d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,50 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,22
(s, 5H, C_6H_5).

EJEMPLO 21.1

15 1-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-(p-nitrofenil)propan-
2-ona



20 Se convierten 470 mg (4 milimoles) de 4-metiltioazeti-
din-2-ona y 1,05 g (4,07 milimoles) de 1-bromo-3-p-nitrofe-
nilpropan-2-ona en el compuesto del título, siguiendo el pro-
cedimiento descrito en el Ejemplo 1.1. El compuesto del títu-
lo se obtiene como goma amarilla (176 mg, rendimiento 15 %).

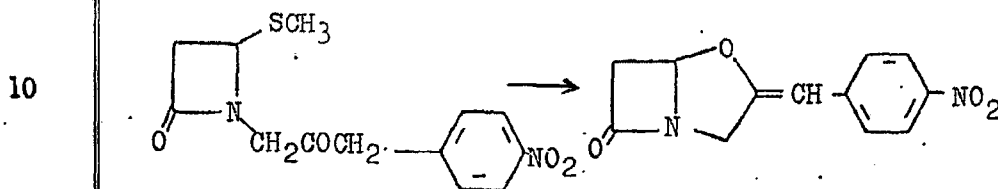
25 ν_{\max} (CHCl_3): 1765 (C=O de β -lactama), 1735 (C=O de
cetona), 1605 (C=C aromático), 1530 y 1355 (NO_2 aromático)
 cm^{-1} .

30 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,98 (s, 3H, SCH_3), 2,98 (dd, J 15, J' 3 Hz,

1 1H, $\underline{\text{CHH}}$ de β -lactama), 3,42 (dd, J 15, J' 6 Hz, 1H, $\underline{\text{CHH}}$ de
2 β -lactama), 3,80 (d, J 18 Hz, 1H, $\underline{\text{NCHH}}$), 3,88 (s, 2H, $\text{COCH}_2^{\text{Ar}}$)
3 4,38 (d, J 18 Hz, 1H, $\underline{\text{NCHH}}$), 4,82 (dd, J 6, J' 3 Hz, 1H,
4 CH de β -lactama), 7,43 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 8,22 (d, J
5 8,5 Hz, 2H, Ar-H).

EJEMPLO 21.2

3-(p-Nitrobenziliden)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona



15 Se convierten 159 mg de 1-(4-metiltio-2-oxoazetidín-
1-il)-3-(p-nitrofenil)propan-2-ona en el compuesto del tí-
tulo, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.2.
El compuesto del título se obtiene como goma amarilla (13 mg).

(Encontrado: M^+ , 246,06381. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere
246,06405).

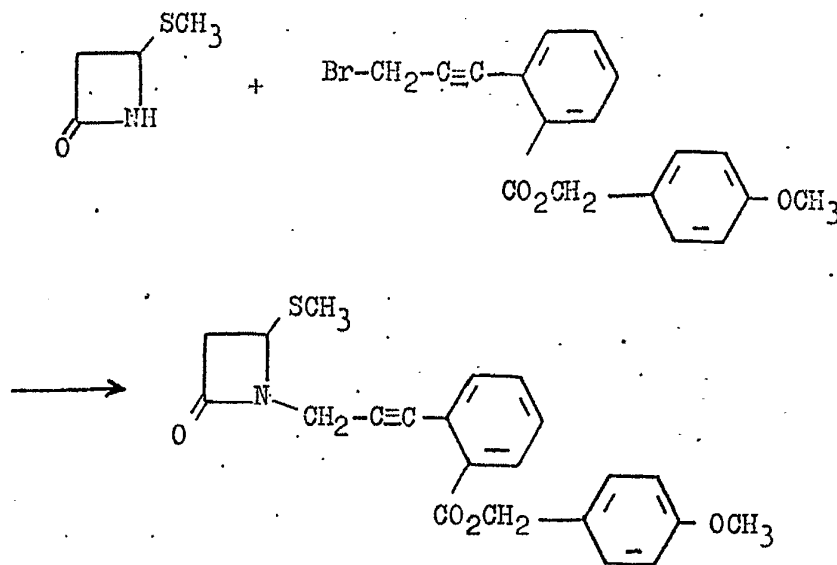
20 λ_{max} (EtOH): 337 nm.
 ν_{max} (CHCl_3): 1802 (C=O de β -lactama), 1679 (C=C ole-
fínico), 1600 (C=C aromático), 1520 y 1350 (NO_2 aromático)
 cm^{-1} .

25 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,14 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,56 (dd, J
16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,80 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 4,62
(d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 5,38 (s, 1H, H olefínico), 5,78
(d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,60 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 8,14
(d, J 8,5 Hz, 2 H, Ar-H).

30 m/e: 246 (M^+ , 75 %), 218 (92), 204 (42), 176 (92),
175 (42), 162 (100), 130 (42), 129 (67), 119 (67).

EJEMPLO 22.1

3-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-(o-(p-metoxibenciloxi-carbonil)fenil)prop-1-ino



Se disuelven 470 mg (4 milimoles) de 4-metiltioazetidín-2-ona en 10 ml de dimetilformamida seca y la solución se agita a -20° con exclusión de la humedad, mientras se añaden 200 mg de dispersión de hidruro sódico al 50 % en aceite (4 milimoles). Cuando ha cesado el desprendimiento de hidrógeno (alrededor de 10 minutos), se añaden gota a gota 1,44 g (4 milimoles) de 3-bromo-1-(o-(p-metoxibenciloxicarbonil)fenil)prop-1-ino en 5 ml de dimetilformamida seca a la mezcla agitada a -20° . Una vez completada la adición del bromuro, la mezcla se calienta a 0° y se agita a esa temperatura durante 30 minutos. La mezcla se vierte en 50 ml de agua de hielo y la mezcla acuosa se extrae dos veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados se lavan tres veces con 30 ml cada vez de agua.

1 La solución se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente
se evapora a presión reducida para dar una goma amarilla. La
goma se cromatografía sobre 25 g de gel de sílice empleando
acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar el
5 compuesto del título como goma incolora (400 mg, rendimiento
26 %).

(Encontrado: M⁺, 395, 11850. C₂₂H₂₁NO₄S requiere
395, 11912).

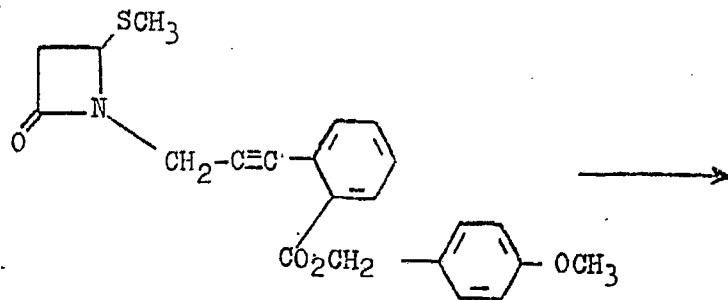
10 ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (C=O de β -lactama), 1730 (C=O de
éster), 1620 y 1520 (C=C aromático) cm⁻¹.

δ (CDCl₃): 2,10 (s, 3H, SCH₃), 2,91 (dd, J 15, J' 3 Hz,
1H, CHH de β -lactama), 3,35 (dd, J 15, J' 6 Hz, 1H, CHH de
 β -lactama), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,86 (d, J 16,5 Hz, 1H,
NCHH), 4,42 (d, J 16,5 Hz, 1H, NCHH), 4,94 (dd, J 6, J' 3 Hz,
15 1H, CH de β -lactama), 5,35 (s, 2H, OCH₂Ar), 6,95 (d, J 8,5 Hz,
2H, Ar-H), 7,2-7,6 (m, 5H, Ar-H), 7,95 (m, 1H, Ar-H).

m/e: 395 (M⁺, 1 %), 348 (14), 274 (63), 205 (37), 168
(56), 159 (68), 158 (44), 122 (76), 121 (100).

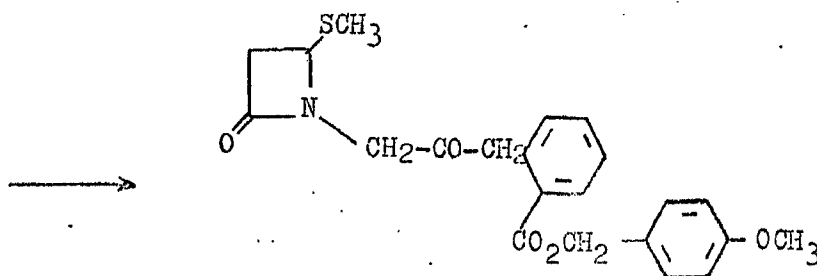
EJEMPLO 22.2

20 3-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-[o-(p-metoxibenciloxicar-
bonil)fenil]propan-2-ona



1

5



10

15

20

25

30

Se disuelven 258 mg (0,65 milimoles) de 3-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-{o-(p-metoxibenciloxicarbonil)fenil}-prop-1-ino en 6 ml de piperidina seca y la solución se agita a 40° durante 3,5 horas. La piperidina se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en 50 ml de acetato de etilo. La solución se lava dos veces con 30 ml cada vez de ácido clorhídrico 0,1 N y 20 ml de solución de cloruro sódico al 5 %. La solución se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar el compuesto del título como goma incolora (245 mg, rendimiento 91 %).

(Encontrado: M^+ , 413,12990. $C_{22}H_{23}NO_5S$ requiere 413,12968).

ν_{max} ($CHCl_3$): 1760 (C=O de β -lactama), 1730 (C=O de éster), 1715 (C=O de cetona), 1620 y 1520 (C=C aromático) cm^{-1}

$\delta(CDCl_3)$: 2,02 (s, 3H, SCH_3), 2,95 (dd, J 15, J' 2,5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,43 (dd, J 15, J' 5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (d, J 17 Hz, 1H, $NCHH$), 4,00 (s, 2H, $COCH_2Ar$), 4,45 (d, J 17 Hz, 1H, $NCHH$), 4,87 (dd, J 5, J' 2,5 Hz, 1H, CH de β -lactama), 5,32 (s, 2H, OCH_2Ar), 6,95 (d, J 8,5 Hz, 1H, $Ar-H$), 7,2-7,6 (m, 5H, $Ar-H$), 8,10 (m, 1H, $Ar-H$).

m/e: 413 (M^+ , 5 %), 365 (3), 324 (3), 292 (4), 277 (43),

1 230 (7), 228 (9), 121 (100).

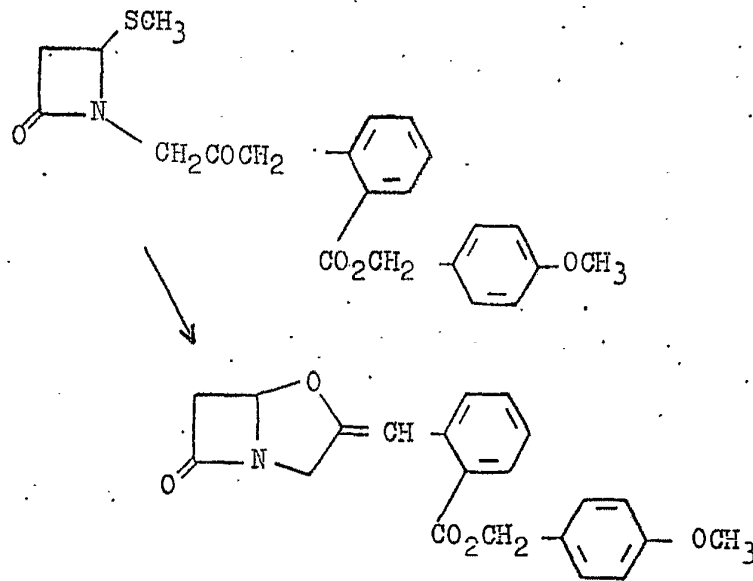
EJEMPLO 22.3

3-[o-(p-Metoxibenciloxicarbonil)benciliden]-4-oxa-1-aza-
biciclo[3.2.0]heptan-7-ona

5

10

15



20

Se convierten 76 mg de 3-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-[o-(p-metoxibenciloxicarbonil)fenil] -propan-2-ona en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.2. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (9 mg).

25

ν_{\max} (CHCl₃): 1795 (C=O de β -lactama), 1715 (C=O de éster), 1680 (hombro) (C=C olefínico), 1620 y 1520 (C=C aromático) cm⁻¹.

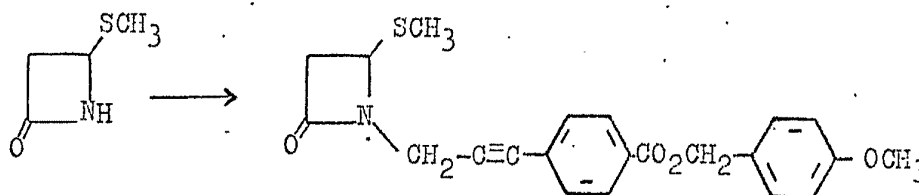
30

δ (CDCl₃): 3,02 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,43 (dd, J 16, J' 2,5 Hz, 1H, C(6)H), 3,50 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 4,47 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 5,22 (s, 3H, OCH₂Ar y H olefínico), 5,60 (d, J 2,5 Hz, 1H, C(5)H), 6,90

1 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 7,1-7,5 (m, 5H, Ar-H), 7,90 (m, 1H, Ar-H).

EJEMPLO 23.1

3-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-[p-(p-metoxibenciloxi-carbonil)fenil]prop-1-ino



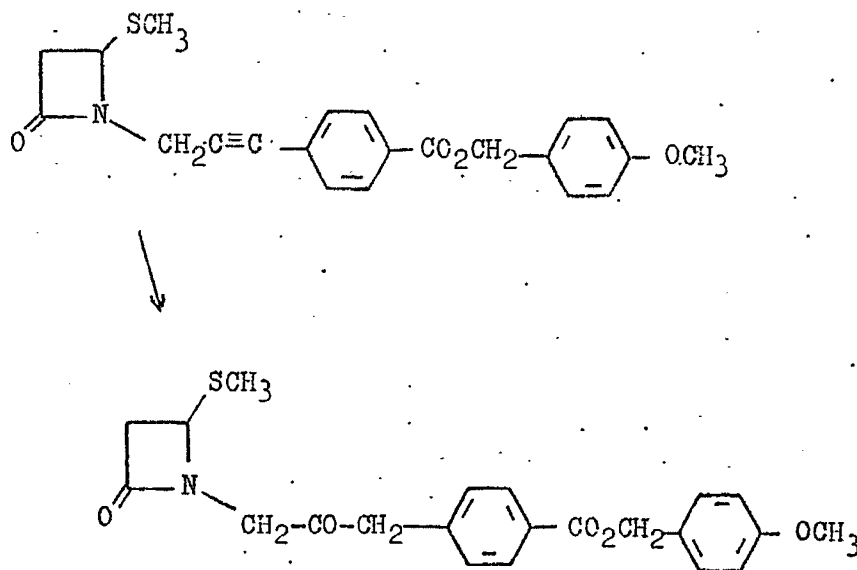
10 Se convierten 470 mg (4 milimoles) de 4-metiltioazetidín-2-ona y 1,44 g (4 milimoles) de 3-bromo-1-[p-(p-metoxibenciloxi-carbonil)fenil]prop-1-ino en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22.1. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (410 mg, rendimiento 27 %).

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (C=O de β -lactama), 1720 (C=O de éster), 1610 y 1515 (C=C aromático) cm⁻¹.

20 δ (CDCl₃): 2,10 (s, 3H, SCH₃), 2,91 (dd, J 15,5, J' 2 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,34 (dd, J 15,5, J' 5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,92 (d, J 17 Hz, 1H, NCHH), 4,40 (d, J 17 Hz, 1H, NCHH), 4,73 (dd, J 5, J' 2 Hz, 1H, CH de β -lactama), 5,35 (s, 2H, OCH₂Ar), 6,93 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,42 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,48 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 8,03 (d, J 8,5 Hz, 1H, Ar-H).

EJEMPLO 23.2

3-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-(p-(p-metoxibenciloxi-carbonil)fenil] propan-2-ona



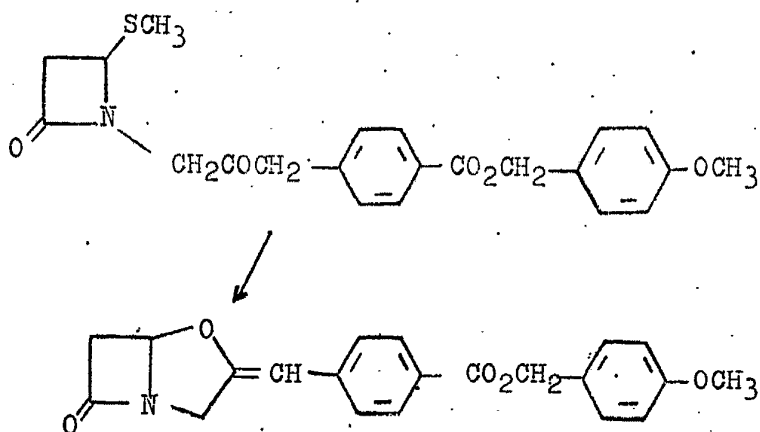
Se convierten 325 mg de 3-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-(p-(p-metoxibenciloxi-carbonil)fenil] prop-2-ino en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 22.2. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (340 mg).

ν_{\max} (CHCl₃): 1763 (C=O de β -lactama), 1725 (ancho) (C=O de éster y cetona), 1620 y 1520 (C=C aromático) cm⁻¹.

δ (CDCl₃): 1,98 (s, 3H, SCH₃), 2,94 (dd, J 16, J' 2,5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,42 (dd, J 16, J' 5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,72 (d, J 17 Hz, 1H, NCHH), 3,77 (s, 5H, OCH₃ y COCH₂Ar), 4,33 (d, J 17 Hz, 1H, NCHH), 4,76 (dd, J 5, J' 2,5 Hz, 1H, CH de β -lactama), 5,35 (s, 2H, OCH₂Ar), 6,96 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 7,25-7,55 (m, 4H, Ar-H), 8,05 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H).

EJEMPLO 23.3

3-p-(p-Metoxibenciloxicarbonil)enciliden-4-oxa-1-aza-bi-
clo[3.2.0]heptan-7-ona



Se convierten 93 mg de 3-(4-metiltio-2-oxoazetidin-1-il)-1-(p-(p-metoxibenciloxicarbonil)fenil) propan-2-ona en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 11.2. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (5 mg).

(Encontrado: M^+ , 365,12587. $C_{21}H_{19}NO_5$ requiere 365,12631).

λ_{max} (EtOH): 297 nm (ϵ 17200).

ν_{max} ($CHCl_3$): 1800 (C=O de β -lactama), 1715 (C=O de éster), 1680 (C=C olefínico), 1610 y 1520 (C=C aromáticos) cm^{-1} .

δ ($CDCl_3$): 3,05 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,49 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), aproximadamente 3,7 (solapado, 1H, C(2)H), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 4,55 (d, J 15 Hz, 1H, C(2)H), 5,25 (s, 2H, OCH_2Ar), 5,32 (s, 1H, H olefínico), 5,71 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 6,88 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,35 (d, J 8 Hz,

1 2H, Ar-H), 7,52 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar-H), 7,95 (d, J 8,5 Hz, 2H, Ar-H).

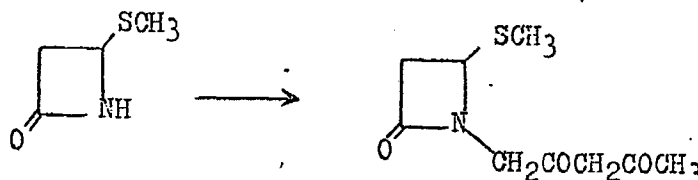
m/e: 365 (M⁺, 4 %), 323 (3), 252 (6), 240 (4), 194 (9), 189 (28), 156 (28), 121 (72), 120 (100).

5

EJEMPLO 24.1

1-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)pentan-2,4-diona

10



15

Se convierten 6,66 g (57 milimoles) de 4-metiltioazetidín-2-ona y 11,25 g (63 milimoles) de 1-bromopentan-2,4-diona en el compuesto del título, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1.1. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (3,13 g, rendimiento 25 %).

ν_{\max} (CHCl₃): 3400 (ancho) (OH de enol), 1760 (C=O de β -lactama), 1720 (hombro) (C=O de cetona), 1630 (hombro) y 1605 (C=O de β -dicetona enólica) cm⁻¹.

20

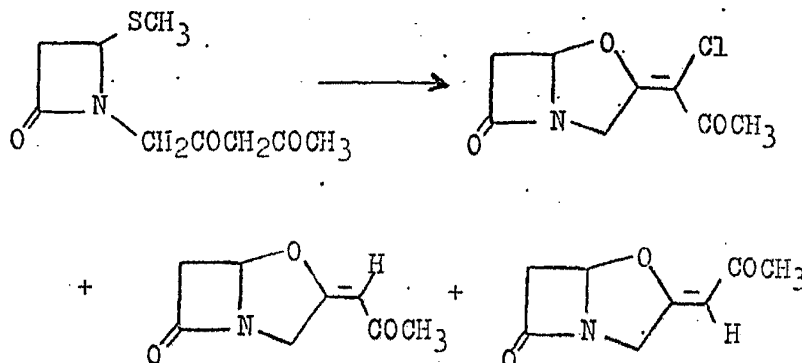
δ (CDCl₃): 2,03 (s, 6H, COCH₃ y SCH₃), 2,97 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, CH^H de β -lactama), 3,41 (dd, J 16, J' 5 Hz, 1H, CH^H de β -lactama), 3,60 (s, 0,4H, COCH₂CO), 3,65 (d, J 17 Hz, 1H, NCH^H), 4,18 (d, J 17 Hz, 1H, NCH^H), 4,78 (dd, J 5, J' 2 Hz, 1H, CH de β -lactama), 5,68 (s, 0,8H, H olefínico para enol), aproximadamente 14 (muy ancho, 0,8H, OH enólico).

25

30

EJEMPLO 24.2

(Z)-3-(1-Cloro-2-oxopropiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-
heptan-7-ona, (E)- y (Z)-3-(2-oxopropiliden)-4-oxa-1-aza-
biciclo[3.2.0]heptan-7-ona



Se disuelven 1,45 g de 1-(2-oxo-4-metiltioazetidín-1-il)pentan-2,4-diona en 75 ml de dicloruro de metileno seco y se añaden de una sola vez 480 mg de cloro en 6 ml de tetracloruro de carbono a la solución agitada y enfriada con hielo. Después de la adición del cloro, se retira el baño refrigerante y se continúa agitando durante 5 minutos. Después se evapora el disolvente a presión reducida para dar 1,4 g de una goma amarilla. La goma se disuelve en 20 ml de dimetilformamida seca y se añaden 0,9 mg de carbonato potásico anhidro finamente pulverizado.

La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluye con 150 ml de acetato de etilo y se lava tres veces con agua. La solución se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar 600 mg de una goma de color oscuro. La goma se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar, por orden

1 de elución, los siguientes compuestos:

(Z)-3-(1-cloro-2-oxopropiliden)-4-oxa-1-azabicyclo-
{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (64 mg).

5 (Encontrado: M^+ , 201,01950. $C_8H_8NO_3^{35}Cl$ requiere
201,019265).

λ_{max} (EtOH): 268 nm.

ν_{max} ($CHCl_3$): 1805 (C=O de β -lactama), 1682 (C=O de
cetona), 1600 (C=C olefínico) cm^{-1} .

10 $\delta(CDCl_3)$: 2,35 (s, 3H, $COCH_3$), 3,15 (d, J 17 Hz, 1H,
C(6)H), 3,55 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H C(6)H), 3,90 (d, J 18 Hz,
1H, C(2)H), 4,98 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,70 (d, J 2 Hz,
1H, C(5)H).

m/e: 203 (M^+ , 7 %), 201 (M^+ , 19), 159 (12), 157 (10),
134 (14), 132 (41), 85 (87), 83 (100).

15 (E)-3-(2-oxopropiliden)-4-oxa-1-aza-bicyclo{3.2.0}-
heptan-7-ona como agujas incoloras (139 mg), p.f. 80-82°C .

(Encontrado: M^+ , 167,05812. $C_8H_9NO_3$ requiere
167,05824).

λ_{max} (EtOH): 255 nm (ϵ 13200).

20 ν_{max} ($CHCl_3$): 1800 (C=O de β -lactama), 1690 (C=O de
cetona), 1605 (C=C olefínico) cm^{-1} .

25 $\delta(CDCl_3)$: 2,12 (s, 3H, $COCH_3$), 3,15 (d, J 16 Hz, 1H,
C(6)H), 3,46 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,85 (d ancho,
J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,02 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H),
5,54 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 5,88 (s ancho, 1H, H olefínico).

m/e: 167 (M^+ , 100 %), 152 (36), 139 (39), 125 (77),
123 (31), 111 (25), 110 (55); 98 (90), 85 (77), 83 (100),
82 (45).

30 (Z)-3-(2-oxopropiliden)-4-oxa-1-aza-bicyclo{3.2.0}hep-
tan-7-ona como goma incolora (15 mg).

1 (Encontrado: M^+ , 167,05812. $C_8H_9NO_3$ requiere 167,05824).

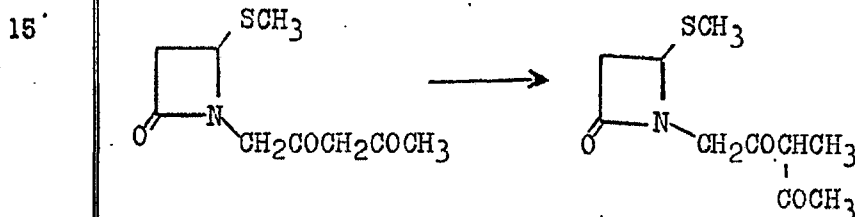
ν_{max} ($CHCl_3$): 1803 (C=O de β -lactama), 1670 (C=O de cetona), 1620 (C=C olefínico) cm^{-1} .

5 $\delta(CDCl_3)$: 2,27 (s, 3H, $COCH_3$), 3,15 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,53 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,71 (d, J 16 Hz, 1H, C(2)H), 4,51 (d, J 16 Hz, 1H, C(2)H), 5,16 (s, 1H, H olefínico), 5.75 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

10 m/e: 167 (M^+ , 50 %), 152 (20), 139 (25), 125 (70), 123 (14), 111 (30), 110 (45), 98 (75), 85 (70), 83 (100), 82 (30).

EJEMPLO 25.1

1-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-metilpentan-2,4-diona



20 Se disuelven 920 mg (4,28 milimoles) de 1-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)pentan-2,4-diona en 10 ml de dimetilformamida seca y a la solución agitada y enfriada con hielo se añaden 590 mg (4,28 milimoles) de carbonato potásico. La mezcla se agita y se enfría con hielo con expulsión de la humedad mientras se añaden gota a gota, a lo largo de 5 minutos,

25 610 mg (4,3 milimoles) de yoduro de metilo en 2 ml de dimetilformamida seca. Una vez completada la adición, se retira el baño refrigerante y se continúa agitando durante hora y media. Después la mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo y se lava una vez con solución de ácido cítrico y dos veces

30 con agua. Se seca la solución sobre sulfato magnésico y el

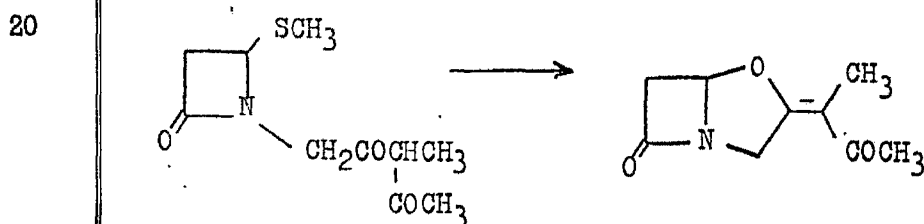
1 disolvente se evapora a presión reducida para dar 900 mg de
una goma de color oscuro. La goma se cromatografía sobre
30 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de pe-
tróleo (p.e. 60-80°) para dar el compuesto del título en for-
5 ma de goma de color amarillo pálido (270 mg, rendimiento
28 %).

ν_{\max} (CHCl₃): 3450 (ancho) (OH enólico), 1780 (C=O de
β-lactama), 1710 (C=O de cetona), 1600 (ancho) β-dicetona
enolizado), cm⁻¹.

10 δ (CDCl₃): 1,34 (d, J 7 Hz, 2,1H CHCH₃), 1,82 (s,
0,9H, =CCH₃ enólico), 1,98 (s, 3H, SCH₃), 2,18 (s, 3H, COCH₃),
2,93 (dd, J 15, J' 2 Hz, 1H, CHH de β-lactama), 3,40 (dd,
J 15, J' 5 Hz, 1H, CHH de β-lactama), 3,55-4,90 (complejo,
aproximadamente 4H, NCH₂, ceto CHMe, CH de β-lactama), 15,6
15 (s, 0,3H, OH enólico).

EJEMPLO 25.2

(E)-3-(1-Metil-2-oxopropiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-
heptan-7-ona



Se convierten 260 mg de 1-(4-metiltio-2-oxoazetidín-
1-il)-3-metilpentan-2,4-diona en el compuesto del título,
siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.2. El
compuesto del título se obtiene como goma incolora (17 mg).

30 (Encontrado: M⁺ 181,07388. C₉H₁₁NO₃ requiere
181,07389).

1 ν_{\max} (CHCl₃): 1797 (C=O de β -lactama), 1685 (C=O de cetona), 1605 (C=C olefínico) cm⁻¹.

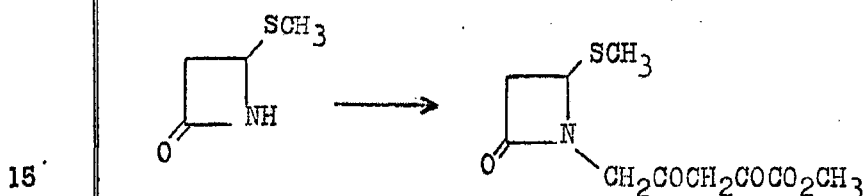
5 δ (CDCl₃): 1,95 (t, J 1 Hz, 3H, CH₃), 2,18 (s, 3H, COCH₃), 3,03 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,48 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,83 (d ancho, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,91 (dd, J 18, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 5,54 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

m/e: 181 (M⁺, 100 %), 166 (28), 139 (36), 137 (58), 112 (58), 99 (39), 97 (29), 83 (40).

EJEMPLO 26.1

10 5-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-2,4-dioxopentanoato de

metilo



20 Se convierten 940 mg (8 milimoles) de 4-metiltioazetidín-2-ona y 2,21 g (10 milimoles) de 5-bromo-2,4-dioxopentanoato de metilo en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.1. El compuesto del título se obtiene como goma de color amarillo pálido (550 mg, rendimiento 27 %).

25 (Encontrado: M⁺, 259,05113. C₁₀H₁₃NO₅S requiere 259,05144).

ν_{\max} (CHCl₃): 1750 (ancho) (C=O de β -lactama y éster), 1650 y 1600 (C=O de β -dicetona) cm⁻¹.

30 δ (CDCl₃): 2,00 (s, 3H, SCH₃), 2,98 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,43 (dd, J 16, J' 5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,80 (d, J 17 Hz, 1H, NCHH), 4,31 (d, J 17 Hz, 1H, NCHH), 4,73 (dd, J 5, J' 2 Hz, 1H,

1 CH de β -lactama), 6,46 (s, 1H, enol, H olefínico), 11,8 (s ancho, 1H, enol, OH).

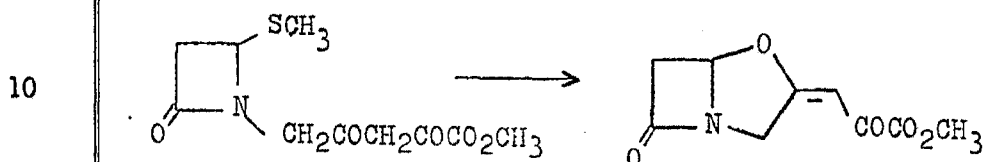
m/e: 259 (M^+ , 9 %), 212 (100), 184 (8), 170 (19), 155 (28), 152 (40), 116 (80), 110 (95).

5

EJEMPLO 26.2

(E)-3-(2-Metoxicarbonil-2-oxoetiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo

{3.2.0}heptan-7-ona



15

Se convierten 550 mg de 5-(4-metiltio-2-oxoazetidin-1-il)-2,4-dioxopentanoato de metilo en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.2. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (14 mg, rendimiento 3 %).

20

(Encontrado: M^+ , 211,04789. $C_9H_9NO_5$ requiere 211,04806).

λ_{max} ($CHCl_3$): 1800 (C=O de β -lactama), 1735 (C=O de éster), 1690 C=O de cetona), 1615 (C=C olefínico) cm^{-1} .

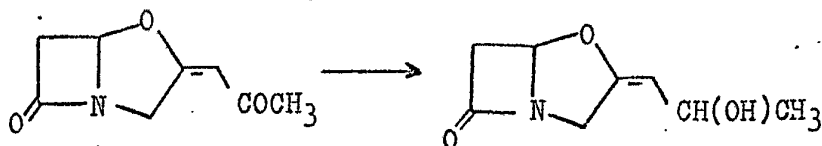
25

δ ($CDCl_3$): 3,12 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,53 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,95 (d ancho, J 19 Hz, 1H, C(2)H), 5,10 (dd, J 19, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 5,68 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 6,60 (t, J 1 Hz, 1H, H olefínico).

30

EJEMPLO 27

(E)-3-(2-Hidroxi-propiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona



Se disuelven 145 mg (0,87 milimoles) de (E)-3-(2-oxo-propiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en 6 ml de benceno seco y la solución se agita y se enfría con hielo en atmósfera de nitrógeno seco mientras se añaden gota a gota 0,7 ml de una solución de hidruro de di-isobutilaluminio al 20 % en tolueno (0,98 milimoles). Después de la adición, la mezcla se agita a 0° bajo nitrógeno seco durante 4 horas. Después la mezcla se diluye con acetato de etilo y la solución se sacude con salmuera saturada. Se filtra la mezcla, se sacude el filtrado y se separan las capas. Se seca la capa de acetato de etilo sobre sulfato magnésico y el disolvente se evapora a presión reducida para dar una goma amarilla. La goma se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar los dos diastereómeros del compuesto del título. Ambos isómeros se obtienen como aceites incoloros (3 mg de cada uno de ellos) y presentan unos espectros IR idénticos.

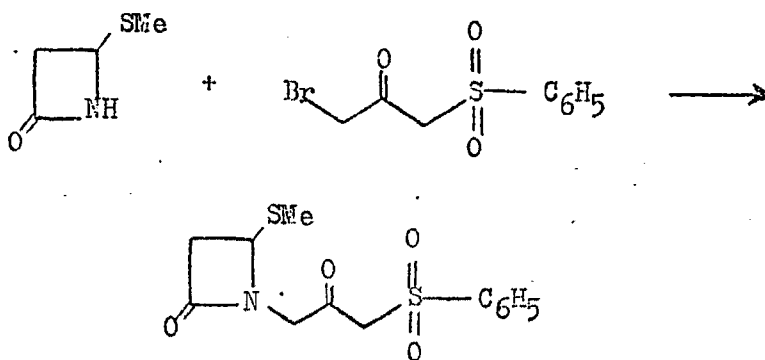
ν_{\max} (CHCl₃): 3500 y 3360 (OH del alcohol), 1790 (C=O de β -lactama), 1690 (C=C.olefínico) cm⁻¹.

1

EJEMPLO 28.1

1-(2-Oxo-4-metiltioazetidín-1-il)-3-fenilsulfonilpropan-2-ona

5



10

15

20

25

30

Se disuelven 940 mg (8 milimoles) de 4-metiltioazetidín-2-ona en 25 ml de una mezcla 1:1 de dimetilformamida seca y 1,2-dimetoxietano seco y la solución se agita a -25°C , con exclusión de la humedad mientras se añaden de una sola vez 820 mg de una dispersión de hidruro sódico al 50 % en aceite mineral (17 milimoles). La mezcla se agita entre -25 y -20°C durante 5 minutos después de la adición del hidruro. A continuación se añaden gota a gota 2,5 g (9 milimoles) de 1-bromo-3-fenilsulfonilpropan-2-ona en 10 ml de 1,2-dimetoxietano seco a la mezcla agitada a -20° . Después de la adición del bromuro, la mezcla se calienta a 0° y se agita a esa temperatura durante 20 minutos. Después la mezcla se vierte en agua de hielo (alrededor de 100 ml) y la solución acuosa se acidula (pH 3) con solución de ácido cítrico. La mezcla se agita bien con unos 100 ml de acetato de etilo y después se filtra. El sólido se lava varias veces con acetato de etilo. Se sacuden el filtrado y las aguas de lavado y se separan las capas. La capa orgánica se lava dos veces con 50 ml cada vez de agua, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora el di-

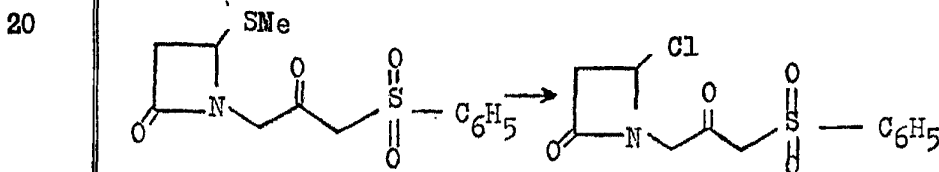
1 solvente a presión reducida para dar 2,8 g de una goma par-
da. La goma se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice em-
pleando acetato de etilo/éter de petróleo para dar el com-
puesto del título puro en forma de goma incolora (1,22 g,
5 rendimiento 49 %) que cristaliza manteniéndola a 4°. Por re-
cristalización en acetato de etilo/éter de petróleo se obtie-
nen cristales incoloros, p.f. 82-84° (Encontrado: C, 49,78;
H, 4,97; N, 4,21; S, 20,75. C₁₃H₁₅NO₄S₂ requiere: C, 49,85;
H, 4,82; N, 4,47; S, 20,45 %).

10 ν_{max} (CHCl₃): 1765 (C=O de β-lactama), 1735 (C=O de
cetona), 1335 y 1160 (sulfona) cm⁻¹.

15 δ (CDCl₃): 2,00 (s, 3H, SCH₃), 2,92 (dd, J 15, 2,5 Hz,
1H, CHH de β-lactama), 3,34 (dd, J 15, 4,5 Hz, 1H, CHH de
β-lactama), 3,96 (d, J 18 Hz, 1H, NCHH), 4,17 (s, 2H,
CH₂SO₂Ph), 4,48 (d, J 18 Hz, 1H, NCHH), 4,68 (dd, J, 4,5,
2,5 Hz, 1H, CH de β-lactama), 7,4-8,0 (m, 5H, Ar-H).

EJEMPLO 28.2

1-(2-Oxo-4-cloroazetidín-1-il)-3-fenilsulfonilpropan-2-ona



25 Se disuelven 1,17 g (3,7 milimoles) de 1-(2-oxo-4-me-
tiltioazetidín-1-il)-3-fenilsulfonil-propen-2-ona en 40 ml
de una mezcla 1:1 de tetracloruro de carbono y dicloruro de
metileno y la solución se agita y se enfría con hielo mien-
tras se añaden de una sola vez 265 mg (3,7 milimoles) de clo-
30 ro en 6 ml de tetracloruro de carbono. Después de la adición
del cloro, se retira el baño refrigerante y la mezcla se

1 agita durante 3 minutos. Se separa el disolvente a presión
reducida para dar el compuesto del título como espuma inco-
lora (1,12 g).

5 ν_{\max} (CHCl₃): 1780 (C=O de β -lactama), 1735 (C=O de
cetona), 1330 y 1160 (sulfona) cm⁻¹.

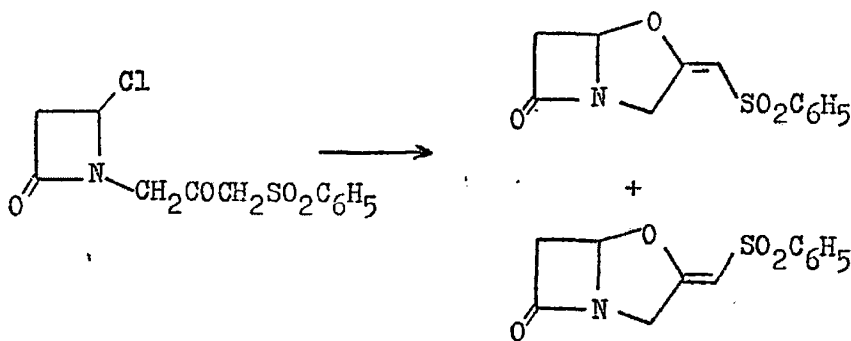
δ (CDCl₃): 3,07 (dd, J 15, 1,5 Hz, 1H, CHH de β -lac-
tama), 3,56 (dd, J 15, 3,5 Hz, 1H, CHH de β -lactama), 3,87
(d, J 18 Hz, 1H, NCHH), 4,09 (s, 2H, CH₂SO₂Ph), 4,45 (d, J
18 Hz, NCHH), 5,69 (dd, J 3,5, 1,5Hz, 1H, CH de β -lactama),
10 7,4-8,0 (m, 5H, Ar-H).

EJEMPLO 28.3

(E) y (Z)-3-(Fenilsulfonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]

heptan-7-ona

15



20

25

30

Se disuelven 1,12 g de 1-(4-cloro-2-oxoazetidín-1-il)-
3-fenilsulfonilpropan-2-ona en 10 ml de dimetilformamida se-
ca y se añaden 570 mg de carbonato potásico anhidro finamen-
te pulverizado. La mezcla se agita con exclusión de la hume-
dad durante 2 horas. Se añaden 570 mg más de carbonato potá-
sico y se continúa agitando durante 2,5 horas. La mezcla se
diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava tres veces
con agua. Se seca la solución sobre sulfato magnésico y el

1 disolvente se evapora a presión reducida para dar 260 mg de
una goma de color oscuro. La goma se cromatografía sobre
20 g de gel de sílice, empleando acetato de etilo/éter de pe-
tróleo (p.e. 60-80°) para dar, por este orden de elución,
5 los siguientes compuestos:

(E)-3-(fenilsulfonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-
heptan-7-ona como goma incolora (8,5 mg).

λ_{\max} (EtOH): 239 nm (ϵ 17800).

10 ν_{\max} (CHCl₃): 1808 (C=O de β -lactama), 1650 (C=C ole-
fínico), 1330 y 1160 (sulfona) cm⁻¹.

15 δ (CDCl₃): 3,02 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,48 (dd, J
17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 4,02 (d ancho, J 18 Hz, 1H, C(2)H),
5,14 (dd, J 18, J' 1,5 Hz, 1H, C(2)H), 5,58 (d, J 2 Hz, 1H,
C(5)H), 5,84 (t, J 1,5 Hz, 1H, H olefínico), 7,3-7,9 (m, 5H,
Ar-H),

(Z)-3-(fenilsulfonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-
heptan-7-ona como goma incolora (8 mg).

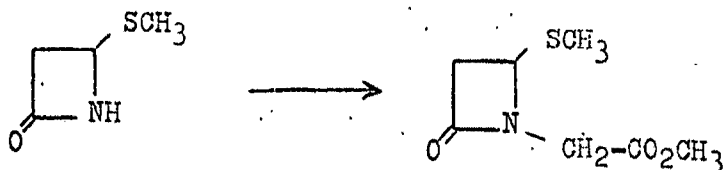
λ_{\max} (EtOH): 240 nm.

20 ν_{\max} (CHCl₃): 1808 (C=O de β -lactama), 1670 (C=C ole-
fínico), 1330 y 1160 (sulfona) cm⁻¹.

25 δ (CDCl₃): 3,00 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,47 (d ancho,
J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,66 (d, J 16 Hz, 1H, C(2)H), 4,46 (d,
J 16 Hz, 1H, C(2)H), 5,52 (s, 1H, H olefínico), 5,70 (s ancho,
1H, C(5)H), 7,35-8,00 (m, 5H, Ar-H).

EJEMPLO 29.1

(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)acetato de metilo

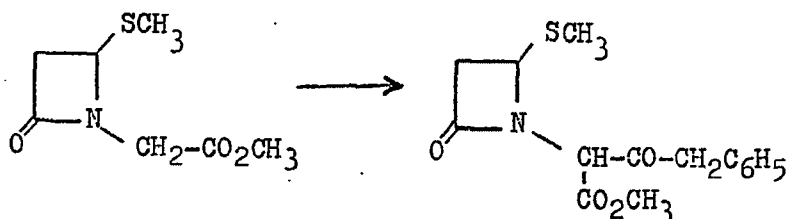


1 Se disuelven 2,34 g (20 milimoles) de 4-metiltioazeti-
din-2-ona en 40 ml de dimetilformamida seca y se trata a
0-5°C con 20 milimoles de hidruro sódico. Al cabo de 3 minu-
5 tos se añaden 3,37 g (22 milimoles) de bromoacetato de meti-
lo disueltos en 20 ml de dimetilformamida seca y la mezcla de
reacción se agita durante 3/4 de hora a 0-5°C. Después de di-
10 luir con 300 ml de agua, la mezcla se extrae tres veces con
100 ml cada vez de acetato de etilo y los extractos se com-
binan, se lavan con agua y se secan sobre sulfato magnésico
y se evaporan. Por cromatografía del residuo sobre gel de sí-
lice, eluyendo con acetato de etilo al 30 % en éter de pe-
tróleo, se obtienen 2,4 g (62 %) de (4-metiltio-2-oxoazetidina-
1-il)acetato de metilo como líquido móvil.

15 ν_{max} (CHCl₃): 1760 (ancho), 1410, 1240, 1185 cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 2,13 (s, 3H, SCH₃), 2,95-3,75 (2H, AB de ABX,
CH₂), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,93 y 4,23 (2H, picos principales
de ABq, J = 18 Hz, NCH₂) y 5.02 (1H, X de ABX, CH).

EJEMPLO 29.2

20 1-Metoxicarbonil-1-(4-metiltio-2-oxoazetidina-1-il)-3-fenil-
propan-2-ona



30 Se prepara una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidida
de litio por adición de 2,0 ml de una solución 1,64 M de bu-
til-litio en hexano a una solución de 0,45 g de 2,2,6,6-te-
trametilpiperidina en 10 ml de tetrahidrofurano seco, a -70°C

1 bajo atmósfera de nitrógeno. Al cabo de 3 minutos, se añade
rápidamente una solución de 0,346 g de (4-metiltio-2-oxo-
azetidín-1-il)acetato de metilo en 4 ml de tetrahidrofura-
no seco y la mezcla se agita durante 5 minutos a -70°C . Des-
5 pués se añade rápidamente una solución de 0,219 g de cloru-
ro de fenilacetilo en 4 ml de tetrahidrofurano seco y se de-
ja que la reacción transcurra durante 30 minutos a -70°C y
después durante 30 minutos a lo largo de los cuales se ca-
lienta hasta 20°C . La mezcla se acidula con ácido clorhídri-
co 1 N a $0-10^{\circ}\text{C}$ y se extrae tres veces con 50 ml cada vez de
10 acetato de etilo. Estos extractos se combinan, se lavan con
agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan. El re-
siduo (0,709 g) se cromatografía sobre gel de sílice, eluyen-
do con acetato de etilo al 25 % en éter de petróleo para ob-
15 tener 0,15 g (37 %) de la azetidínona deseada como goma in-
colora que es una mezcla de isómeros enólicos.

ν_{max} (CHCl_3): 3500, 1760 (ancho), 1655, 1605, 1440,
1400, 1355, 1260 cm^{-1} .

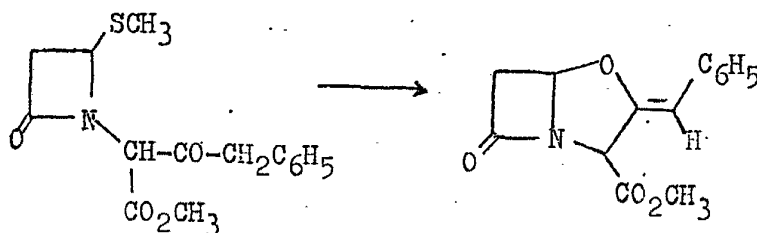
20 δ (CDCl_3): 2,00 y 2,06 (2s, 3H, SCH_3), 2,7-3,6 (m, AB de
ABX, 2H, CH_2CH), 3,58, 4,09 (picos principales de ABq,
 $J = 17$ Hz, CH_2Ph), 3,69, 3,76 (2s, 3H, CO_2CH_3), 4,8 (m, 1H,
CH) y 7,37 (s, 5H, Ph-H) ppm.

25 Si se utiliza bis(trimetilsilil)amida de litio como
base en este ejemplo, el rendimiento de cetoéster asciende
al 90 %.

30

EJEMPLO 29.3

(Z)-(2RS,5RS)-3-benciliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-
heptano-2-carboxilato de metilo



Se disuelven 0,15 g (0,5 milimoles) del β -cetoéster en 3 ml de tetracloruro de carbono seco y se trata con una solución de 1,1 equivalentes de cloro en 0,44 ml de tetracloruro de carbono. Al cabo de 3 minutos a 20°C, se evapora la solución a sequedad para dar el producto crudo como goma incolora.

ν_{\max} (CHCl₃): 3500-3100, 1780, 1755, 1660, 1610, 1450, 1400, 1360, 1255 cm⁻¹.

La goma incolora se disuelve en 3 ml de dimetilformamida seca y se trata a 20°C con 0,05 g de carbonato potásico seco y la mezcla se agita durante 1,3 horas. Después de diluir con 50 ml de acetato de etilo, la solución se lava con 5 ml de tampón de fosfato a pH 7 y después tres veces con 5 ml cada vez de solución de cloruro sódico al 5 %, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora la solución. El producto se cromatografía sobre 15 g de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo (60-80°). Se obtiene el producto deseado como goma incolora con un rendimiento del 27 % y pura por cromatografía en capa fina.

ν_{\max} (CHCl₃): 1800, 1755, 1680, 1315, 1120, 1050, 905 cm⁻¹.

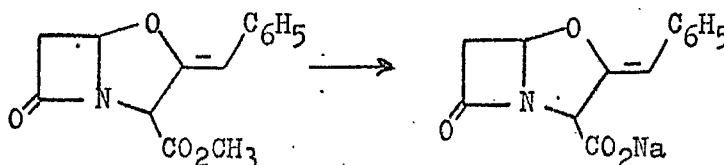
λ_{\max} (EtOH): 265 nm (ϵ 5800).

1 δ (CDCl₃): 3,16 (d, J = 16 Hz, 1H, C6-H), 3,54 (dd,
J = 16 Hz, J' = 2,5 Hz, 1H, C6-H), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 5,20
(s ancho, 1H, intercambio por tratamiento con D₂O conteniendo
5 DBN, C3-H), 5,58 (s ancho, 1H, H-vinílico), 5,87 (d, J =
2,5 Hz, 1H, C5-H), 7,1-7,6 (m, 5H, Ph-H) ppm.

EJEMPLO 30

(Z)-(2RS,5RS)-(3-benciliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-
heptan-2-carboxilato sódico

10



15

Se disuelven 0,041 g (0,158 milimoles) del éster metí-
lico en 8 ml de tetrahidrofurano y 20 ml de agua y se trata
con NaOH 1 N a lo largo de 1,25 horas, manteniendo el pH a
9,5-9,8 mediante el uso de un control estático del pH. La
cromatografía en capa fina indica la pérdida completa de
material de partida y la producción de un solo componente más
20 polar. (Rf en CHCl₃:Me₂CO:HOAc, 50:50:7 = 0,7). Ajustando
el pH a 7,0 con HCl diluido y liofilizando, se obtienen
0,035 g de la sal sódica adecuadamente pura.

25

ν_{\max} (KBr): 1790, 1675, 1630, 1580 (ancha), 1395,
1315, 1200, 1110 cm⁻¹.

δ (D₂O) (HOD a 4,45 ppm): 2,95 (d, J = 17, 1H, 3,40
(dd, J = 17, 2,6 Hz) (C6-H), 4,86 (s, 1H, C2-H), 5,47 (s an-
cho, 1H, =CH), 5,67 (d, J = 2,6 Hz, 1H, C5-H) y 7,0-7,5 (m,
5H, Ph-H).

30

EJEMPLOS 31 y 32

Ejemplo 31 - (Z)-(2RS,5RS)-3-(4-nitrobenziliden)-7-oxo-4-oxa-
1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-2-carboxilato de metilo y

Ejemplo 32 - (Z)-(2RS,5RS)-3-(4-metoxibenziliden)-7-oxo-4-
oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-2-carboxilato de metilo

Estos compuestos se preparan en la forma descrita en el Ejemplo 29, utilizando trietilamina en cloroformo para efectuar el cierre del anillo.

(31) ν_{\max} (CHCl_3): 1800, 1751, 1767, 1592, 1510, 1341 cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 3,17 (d, $J = 17$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,60 (dd, $J = 17$ y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 5,21 (s, 1H, C2-H), 5,62 (s, 1H, =CH-), 5,91 (d, $J = 3$ Hz, 1H, C5-H), 7,83 (ABq, 4H, CH aromático).

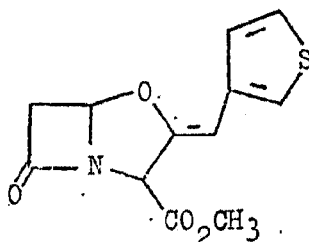
λ_{\max} (EtOH): 335,5 nm ($\epsilon = 11800$).

(32) ν_{\max} (CHCl_3): 1795, 1748, 1674, 1603, 1508, 1248 cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 3,10 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,51 (dd, $J = 16,5$ Hz y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 5,14 (s, 1H, C2-H), 5,49 (s, 1H, =CH-), 5,81 (d, $J = 3$ Hz, 1H, C5-H), 7,10 (ABq, 4H, CH aromático).

EJEMPLO 33

(Z)-(2RS,5RS)-3-(3-tienilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-2-carboxilato de metilo



1 El compuesto del título se prepara por el método del
Ejemplo 29, empleando trietilamina en cloroformo para efec-
tuar el cierre del anillo, (rendimiento 69 %).

$\nu_{\max}(\text{CHCl}_3)$: 1800, 1751, 1680, 1310 cm^{-1} .

5 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,09 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-
H), 3,51 (dd, $J = 16,5$ y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,75 (s,
3H, OCH_3), 5,13 (s, 1H, C2-H), 5,64 (s, 1H, =CH-), 5,80 (d,
 $J = 3$ Hz, 1H, C5-H), 7,1-7,4 (m, 3H, CH aromático).

$\lambda_{\max}(\text{EtOH})$: 265 ($\epsilon = 7850$).

EJEMPLO 34

10 (Z)-(2RS,5RS)-3-(3-Tienilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-2-carboxilato sódico

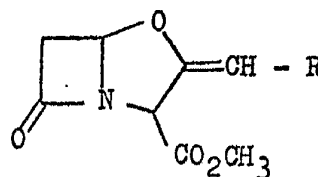


Se prepara el compuesto del título con un rendimiento
del 89 % a partir de su éster metílico, por el método descri-
to en el Ejemplo 30.

$\nu_{\max}(\text{KBr})$: 1780, 1677, 1620 (ancho), 1390, 1315, 1192,
1112 cm^{-1} .

20 $\delta(\text{D}_2\text{O})$ (HOD 4,45 ppm): 3,00 (d, $J = 17$ Hz, 1H,) y
3,60 (dd, $J = 17$ y 2,8 Hz, 1H, C6-H), 4,86 (s ancho, 1H, C2-H),
5,60 (s, ancho, 1H, =CH-), 5,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H, C5-H) y
7,1-7,4 (m, 3H, Ar-H).

EJEMPLOS 35-37



30

1 Los compuestos donde R es un grupo $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ (35), un grupo $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ (36) y un grupo 2-furilo (37) se preparan por el método del Ejemplo 33.

5 (35) ν_{max} (CHCl_3): 1800, 1750, 1670, 1305 cm^{-1} .

6 δ (CDCl_3): 2,96 (d, $J = 16$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,41 (dd, $J = 16$ y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,66 (s, 3H, OCH_3), 4,8-7,1 (6H, C2-H + C5-H + H vinílico).

λ_{max} (EtOH): 247 ($\epsilon = 30200$).

10 (36) ν_{max} (CHCl_3): 1800, 1750, 1662, 1592, 1489, 1310 cm^{-1} .

15 δ (CDCl_3): 3,06 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,48 (dd, $J = 16,5$ y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 5,08 (s, 1H, C2-H), 5,43 (d, $J = 10$ Hz, 1H, H vinílico), 5,71 (d, $J = 3$ Hz, 1H, C5-H), 6,3-7,0 (m, 2H, H vinílico), 7,25 (s ancho 5H, H fenílico).

λ_{max} (EtOH): 307 ($\epsilon = 10300$).

(37) ν_{max} (CHCl_3): 1805, 1750, 1680, 1640, 1435, 1310 cm^{-1} .

20 δ (CDCl_3): 3,13 (d, $J = 16$ Hz, 1H) y 3,50 (dd, $J = 16$ y 2,5 Hz, 1H) (C6-H), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 5,14 (s ancho 1H, C2-H), 5,62 (s ancho, 1H, = CH), 5,80 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H, C5-H), 6,36 (m, 2H) y 7,28 (m, 1H) (H furanílico).

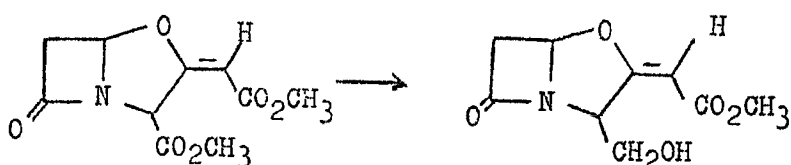
m/ϵ : 249 (M^+).

25

30

EJEMPLO 38

(E)-(2SR,5RS)-2-Hidroximetil-3-metoxicarbonilmétilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)heptano

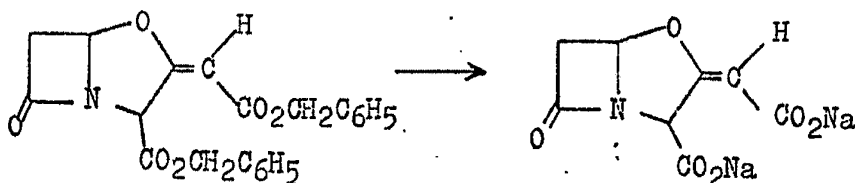


Se disuelven 100 mg (0,4 milimoles) del diéster en 10 ml de éter dietílico seco. La solución enfriada (0°C) y agitada se trata con 4 mg (1 equivalente) de LiAlH_4 y se deja que transcurra la reacción durante media hora. Después de diluir con éter, se lava la solución con solución diluída de ácido cítrico y agua, se seca y se evapora para dar 44 mg de un aceite amarillo. Por cromatografía repetida del producto en una placa de capa gruesa, eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo, se obtienen 20 mg del diéster de partida y 5 mg del éster del título como aceite amarillo pálido.

ν_{max} (CHCl_3): 3300, 1795, 1695, 1645, 1115 cm^{-1} .
 δ (CDCl_3): 2,9-3,6 (m, 2H, C6-H), 3,62 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (m, 2H, CH_2O), 5,3 (t ancho, 1H C3-H), 5,48 (s ancho 1H, = CH), 5,66 (m, 1H C5-H).

EJEMPLO 39

Sal disódica de (E)-(2RS,5RS)-2-carboxi-3-carboximetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)heptano

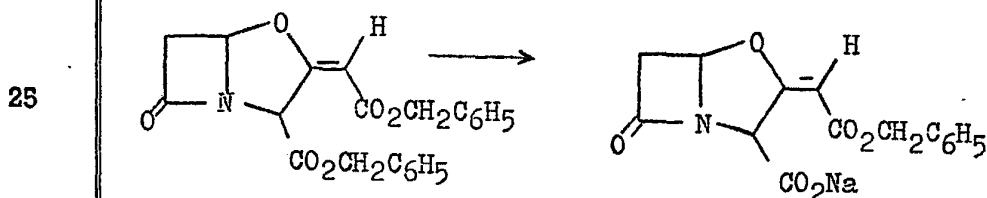


1 Se hidrogenan 20 mg (0,051 milimoles) del éster diben-
cílico en 20 ml de tetrahidrofurano seco, durante 20 minutos,
en presencia de 7 mg en total de paladio al 10 % en carbón.
Después de filtrar, se repite el procedimiento utilizando ca-
5 talizador limpio y finalmente la solución filtrada se hidoge-
na durante 3 horas en presencia de paladio al 10 % en car-
bón limpio (30 mg en total). El examen por cromatografía en
capa fina indica que la hidrogenación es completa. La solu-
ción filtrada se diluye con 10 ml de agua, seguido de la adi-
10 ción gota a gota de solución diluída de bicarbonato sódico pa-
ra llegar el pH a 7-7,5. Después de evaporar el tetrahidrofurano a vacío y liofilizar la solución acuosa, se obtiene la
sal disódica en forma de sólido amarillo pálido que se lava
brevemente con éter y se seca al aire para dar un producto ho-
15 mogéneo por cromatografía en capa fina.

ν_{\max} (KBr): 1780 (C=O de β -lactama), 1660-1590 (CO_2^-
del carboxilato). $R_f \sim 0,18$ en $\text{CHCl}_3/(\text{CH}_3)_2\text{CO}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$,
50:50:7.

EJEMPLO 40

20 (E)-(2RS,5RS)-3-benciloxicarbonilmetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-
biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato sódico



30 Se repite el Ejemplo 39 empleando 100 mg del éster di-
bencílico y examinando por cromatografía en capa fina en clo-
roformo-acetona-ácido acético (50:50:7). Un monoéster fue

1 identificado por su Rf comparado con el de la sal disódica.
Después de un total de 6 horas de hidrogenación, se filtra
el catalizador, y el filtrado se diluye con agua y se añae
de solución diluída de bicarbonato sódico para llevar el pH
5 a 7,5. La solución acuosa se extrae con éter y después se
evapora a sequedad. Por cromatografía del residuo sobre 5 g
de gel de sílice, eluyendo con n-butanol-etanol-agua
(4:1:1), se obtienen 13 mg de un sólido blanco identificado
como el compuesto del título.

10 ν_{\max} (KBr): 1793, 1700, 1640 (ancho), 1380, 1110 cm^{-1}
 λ_{\max} (H_2O): 244 nm (ϵ 7800).

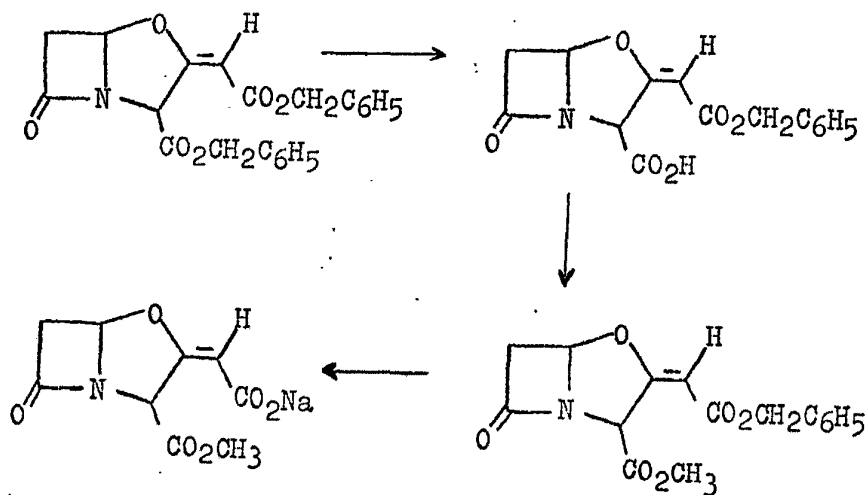
EJEMPLO 41

(E)-(2RS,5RS)-3-Benciloxicarbonilmetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-
biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato sódico

15

20

25



30

Se hidrogenan 130 mg del éster dibencilico en 30 ml de
tetrahidrofurano seco durante 2-3 horas, en presencia de
260 mg de paladio al 10 % en carbón. Después de filtrar, la

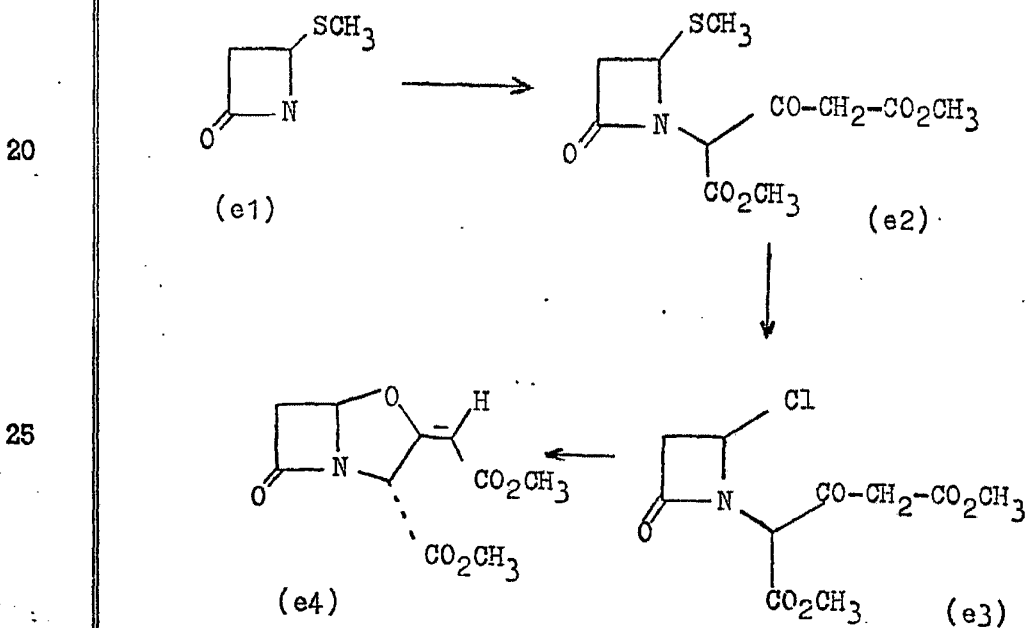
1 solución en tetrahidrofurano se trata con un exceso de diazo-
metano. Por cromatografía sobre gel de sílice se obtiene el
diéster mixto en forma de aceite incoloro (13 mg).

5 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,08 (d, J = 17, 1H) y 3,50 (dd, J = 17 y
2,4 Hz, 1H) (C6-H), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 5,09 (s, 2H, CH₂Ph),
5,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H) y 5,7 (m, 2H, (C2, C5 y -CH).

10 Por hidrogenolisis de este último en tetrahidrofurano
seco (durante 3 horas), en presencia de 20 mg de paladio al
10 % en carbón y tratamiento como se ha descrito en el Ejem-
plo 39, se obtiene el compuesto del título como sólido inco-
loro (5 mg), Rf 0,65 en cloroformo:acetona:ácido acético
(50:50:7).

EJEMPLO 42.1

15 E-(2RS,5RS)-3-Carbometoximetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3,2,0}heptan-2-carboxilato de metilo



1 (a) Se enfrían a -20°C 940 mg de 4-metiltioazetidina-
2-ona (e1) en 10 ml de dimetilformamida seca y se tratan con
1 g de dispersión al 50 % de hidruro sódico en aceite. Al ca-
5 bo de 5 minutos, la suspensión resultante se trata gota a
gota con 2 g de bromoacetondicarboxilato de dimetilo y des-
pués se agita a 20°C durante 30 minutos. La mezcla se dilu-
ye con acetato de etilo y se lava tres veces con 10 ml cada
10 vez de solución de ácido cítrico al 10 % y dos veces con
10 ml cada vez de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato
sódico y se evapora para dar un aceite pardo. Este aceite
se cromatografía sobre 20 g de gel de sílice empleando aceta-
to de etilo/éter de petróleo 1:1 para dar el producto desea-
do (e2) como aceite amarillo (490 mg).

15 ν_{max} (CHCl_3): 3500-3000 (OH enólico), 1760 (C=O de
 β -lactama), 1750 (C=O de éster), 1660, 1620 (enol) cm^{-1} .

(b) Se agitan 132 mg de la azetidina (e2) en 5 ml de
tetracloruro de carbono seco a 0°C durante la adición de una
solución de 32 mg de cloro en 2 ml de tetracloruro de car-
20 bono. La mezcla se agita a 20°C durante 3 minutos y el disol-
vente se separa por evaporación. El residuo se disuelve en
5 ml de tetracloruro de carbono y se evapora de nuevo. Se
obtienen 145 mg de la cloroazetidina (e3) cruda en forma
de aceite amarillo.

25 ν_{max} (CHCl_3): 3500-3000 (OH enólico), 1790 (C=O de
 β -lactama), 1750 (C=O de éster), 1670-1620 (enol) cm^{-1} .

(c) Se agitan durante 2 horas a 20°C en presencia de
200 mg de carbonato potásico finamente pulverizado, 145 mg
del aceite amarillo anterior y 5 ml de dimetilformamida se-
30 ca. Después la mezcla se diluye con 200 ml de acetato de

1 etilo y se lava tres veces con 10 ml cada vez de agua. La ca-
pa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora para
5 dar el compuesto del título (e4) como aceite amarillo (37 mg).

ν_{\max} (CHCl₃): 1800 (C=O de β -lactama), 1745 (C=O de és-
ter), 1710 (C=O conjugado), 1660 (C=C) cm⁻¹.

10 δ (CDCl₃): 3,09 (1H, d, J = 17 Hz, CHH de β -lactama),
3,53 (1H, dd, J = 17 Hz y 3 Hz, CHH de β -lactama), 3,65 (3H,
s, OCH₃), 3,76 (3H, s, OCH₃), 5,57 (1H, d, J = 1 Hz, H viní-
lico), 5,68 (1H, d, J = 1 Hz, CH, intercambia con D₂O), 5,72
(1H, d, J = 3 Hz, CH de β -lactama).

λ_{\max} (EtOH): 234 (ϵ 8440) nm.

EJEMPLOS 43-45

15 La etapa de cierre de anillo descrita en el Ejemplo 42
puede ser repetida utilizando los siguientes tiempos y ba-
ses:

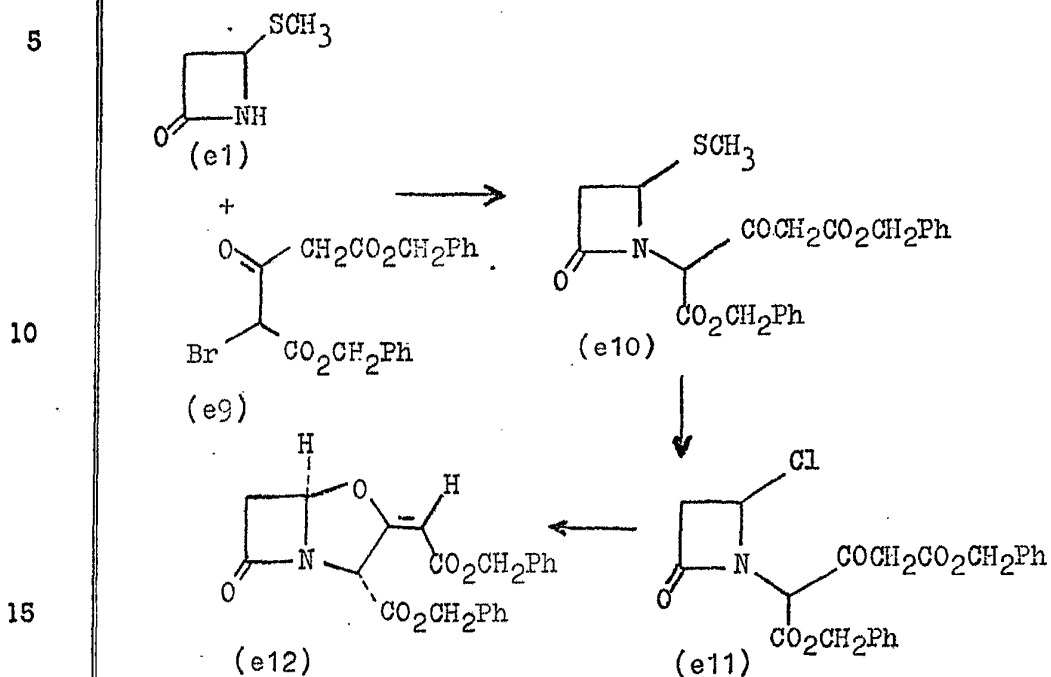
<u>Base</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Rendimiento</u>
K ₂ CO ₃	2 horas	34 %
20 K ₂ CO ₃	6 horas	21 %
N(C ₂ H ₅) ₃	20 minutos	34 %

25 Las características espectroscópicas del producto de
cada una de estas reacciones son esencialmente las descritas
en el Ejemplo 42.

30

EJEMPLO 46

E-(2RS,5RS)-3-Benciloxycarbonilmetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-bi-
ciclo{3.2.0}heptan-2-carboxilato de bencilo



20

25

30

(a) Se agitan a la temperatura ambiente 1,88 g (16,0 milimoles) de 2-metiltioazetidín-2-ona en 20 ml de dimetilformamida seca y se tratan poco a poco con 1,60 g (33,3 milimoles) de una suspensión al 50 % de hidruro sódico en aceite. A la suspensión anterior se agrega a lo largo de 10 minutos una solución de 6,50 g (16,0 milimoles) de bromoéster (e9) en 20 ml de dimetoxietano seco y se continúa agitando durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se diluye con 100 ml de acetato de etilo y se lava dos veces con solución de ácido cítrico al 10 % seguido de tres lavados con agua. Se seca la capa orgánica sobre sulfato sódico y el disolvente se separa para dar un aceite pardo que se cromatografía sobre 50 g de gel de sílice. Por elución con acetato de etilo/éter de petróleo (1:2) se obtiene el producto deseado

1 (e10) en forma de aceite amarillo (1,40 g, 20%).

ν_{\max} (CHCl₃): 3500-3300 (OH enólico), 1760-1720
(C=O de β -lactama y COOCH₂C₆H₅), 1670, 1630, 1580, 1500 cm⁻¹.

5 δ (CDCl₃): 1,90 (3H, s, SCH₃), 2,73 (1, dd, J = 16 Hz,
y 3 Hz, CHH de β -lactama), 3,23 (1H, dd, J = 16 Hz y 5 Hz,
CHH de β -lactama), 3,50 (2H, s, CH₂), 4,70 (1H, m, CH de
 β -lactama), 5,23-5,37 (4H, complejo, -OCH₂C₆H₅), 7,40 (10H,
s, H arílico) ppm.

10 (b) Se enfrían a 0°C 1,00 g (2,27 milimoles) de la
metiltioazetidionona alquilada (e10) en 20 ml de tetracloru-
ro de carbono y se agita durante la adición de una sola vez
de una solución de 161 mg (2,27 milimoles) de cloro en 2 ml
de tetracloruro de carbono. La mezcla se agita a la tempera-
tura ambiente durante 5 minutos y el disolvente se separa a
15 presión reducida. El residuo se disuelve en más tetracloruro
de carbono y de nuevo se evapora para dar la cloroazetidionona
cruda (e11) en forma de aceite amarillo (1,10 g).

ν_{\max} (CHCl₃): 3500-300 (OH enólico), 1790 (C=O de
 β -lactama), 1745 (COOCH₂C₆H₅), 1665 y 1620 (enol) cm⁻¹.

20 (c) Se agitan durante 25 minutos, a la temperatura am-
biente, 1,1 g de la cloroazetidionona (e11) cruda en 20 ml
de dimetilformamida seca, en presencia de 0,26 g (2,60 mili-
moles) de trietilamina destilada seca. La solución roja re-
sultante se diluye con acetato de etilo y se lava con solu-
25 ción de ácido cítrico al 10 %, seguida de agua. La capa or-
gánica se seca sobre sulfato magnésico y por evaporación del
disolvente se obtiene un aceite que se recoge de nuevo en
acetato de etilo y se lava con agua. Por evaporación del di-
solvente y cromatografía del residuo sobre unos 5 g de gel
30 de sílice, eluyendo con acetato de etilo-éter de petróleo

1 (1:4), se obtiene el producto deseado (e12) como sólido amarillo pálido (285 mg, 32 % a partir de e10).

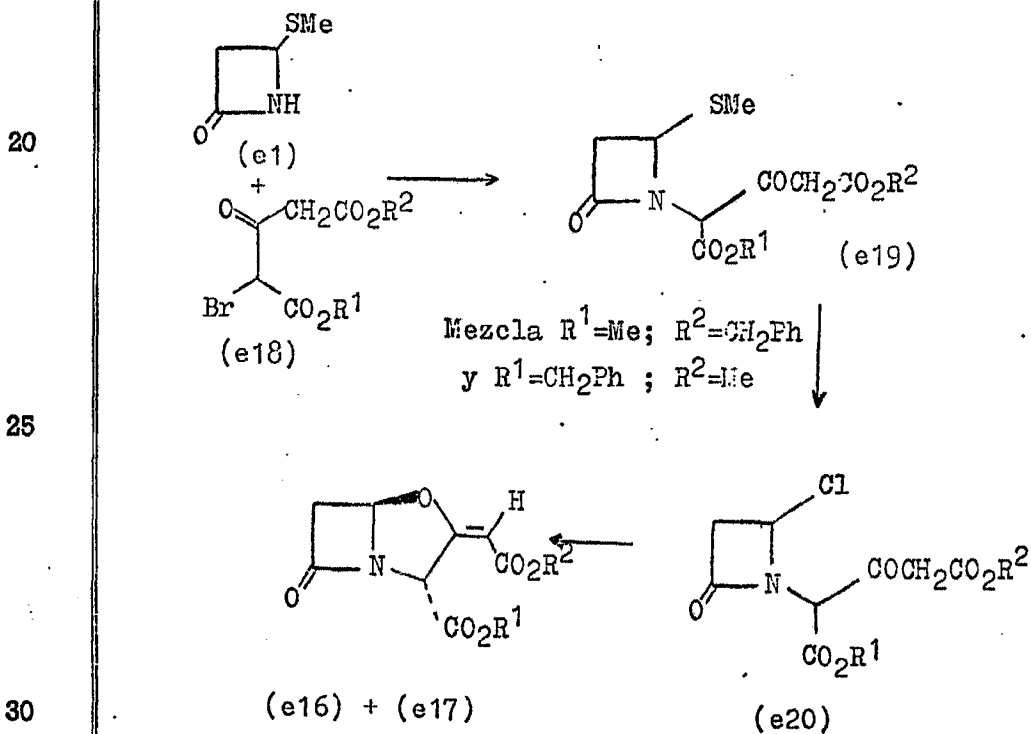
5 ν_{\max} (CHCl_3): 1805 (C=O de β -lactama), 1745 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 1705 ($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ conjugado), 1660 (C=C conjugado), 1120 (C-O) cm^{-1} .

10 δ (CHCl_3): 3,05 (1H, d, $J = 17$ Hz, CHH de β -lactama), 3,48 (1H, dd, $J = 17$ Hz, y 3 Hz, CHH de β -lactama), 5,05 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,14 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5,62 (1H, d, $J = 1$ Hz, H vinílico), 5,67 (1H, d, $J = 3$ Hz, CH de β -lactama), 5,76 (1H, d, $J = 1$ Hz, CH), 7,30 (10H, s, H arílico) ppm.

EJEMPLO 47

15 (E)-(2RS,5RS)-3-metoxicarbonilmetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato de bencilo y

(E)-(2RS,5RS)-3-benciloxicarbonilmetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato de metilo



1 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 46. Así, se alqui-
lan 2,5 g (21,2 milimoles) de la azetidiona (e1) con la mez-
cla de bromoésteres (e18) exactamente de la misma manera
para dar, después de cromatografiar, la mezcla deseada de
5 diésteres (e19) como aceite amarillo pálido (1,60 g, 21 %).

$\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1730-1780 (ancho), 1660, 1610, 1425, 1595,
1550, 1245, 1220 cm^{-1} .

10 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,97, (3H, s, SCH_3), 2,75 (1H, dd, J 16 y
3 Hz, CHH de β -lactama), 3,25 (1H, dd, J 16 y 5 Hz, CHH de
 β -lactama), 3,43 (2H, s, CH_2), 3,63 y 3,72 (3H, CO_2CH_3),
4,67 (1H, m, CH de β -lactama), 5,03-5,26 (2H, complejo,
 CH_2Ph), 7,33 (5H, s, H aromático) ppm.

15 Se tratan con cloro, como en el Ejemplo 46, 1,50 g
(4,1 milimoles) de la mezcla de diésteres (e19). La mezcla
cruda del compuesto clorado (e20) se disuelve en 20 ml de
dimetilformamida seca y se trata a 0° con 0,45 g (4,5 mi-
limoles) de trietilamina. Se continúa agitando durante media
hora antes de diluir con acetato de etilo y tratar como en
20 el Ejemplo 46. Por cromatografía del producto de reacción
crudo sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-
éter de petróleo, se obtiene la mezcla deseada de los diés-
teres (e16) y (e17) en forma de aceite amarillo pálido
(0,32 g, 25 %).

25 $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1800, 1745, 1705, 1655, 1335, 1120 cm^{-1} .
 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,00 (1H, d, J = 16 Hz), 3,46 (1H, dd,
J = 16 Hz y 3 Hz), 3,50 y 3,63 (3H, s, CO_2CH_3), 5,03 y 5,13
(2H, s, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 5,57-5,75 (3H, complejo), 7,30 (5H, s,
 H aromático) ppm.

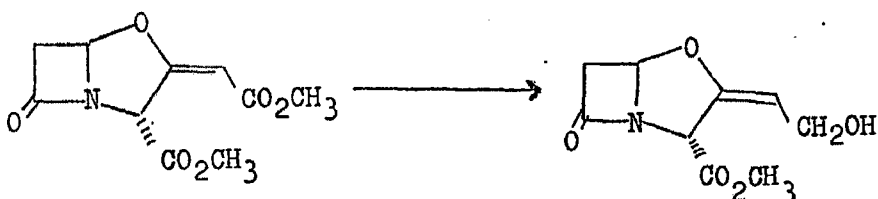
30

1 Una cromatografía cuidadosa de la mezcla sobre gel de sílice permite la separación de la mezcla en sus componentes (e16) y (e17).

5 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,03 (d, $J = 16,5$, 1H, y 3,41 (dd, $J = 16,5$, 2,5, 1H) (C6-H), 3,58 (s, 3H, OCH_3), 5,05 (s, 2H, CH_2Ph), 5,6-5,8 (m, 3H, C2, C5 y $=\text{CH}$) y 7,3 (s, 5H, Ph-H) y 3,09 (d, $J = 17$, 1H) y 3,47 (dd, $J = 17$ y 3, 1H) (C6-H), 3,48 (s, 3H, OCH_3), 5,18 (s, 2H, CH_2Ph), 5,6-5,75 (m, 3H, C5, C2 y $=\text{CH}$) y 7,32 (s, 5H, Ph-H).

10 EJEMPLO 48

(E)-(2RS,5RS)-3-(2-hidroxietiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-2-carboxilato de metilo



20 Se enfrían a -70° 160 mg de diéster en 15 ml de tolueno y se tratan con 0,25 ml de una solución al 20 % de hidruro de di-isobutilaluminio en tolueno (0,5 equivalentes). Se continúa agitando a -70° durante 1 hora y después la solución se deja calentar a la temperatura ambiente. Se agrega agua y la capa orgánica se diluye con benceno y se lava con HCl diluído y agua. Por secado y evaporación del disolvente

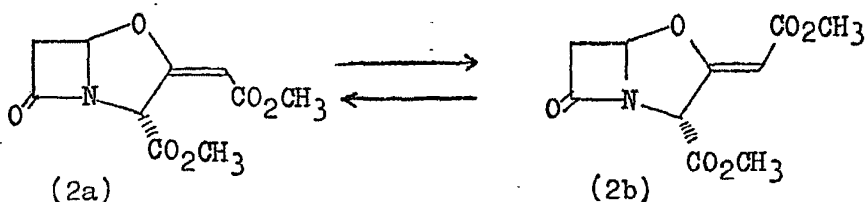
25 se obtiene un aceite que se cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) se obtiene el material de partida que no ha reaccionado en forma de sólido blanco (108 mg, 68 %), seguido del isoclavulato de metilo en forma de aceite amarillo (2 mg, 1 %).

30 $\nu_{\text{max}} (\text{CHCl}_3)$: 3400, 1795, 1740, 1680 cm^{-1} .

1 δ (CDCl₃): 2,98 (1H, d, J 16 Hz, C6-H), 3,43 (1H, dd, J 16 y 3 Hz, C6-H), 3,74 (3H, s, OCH₃), 4,09 (2H, d, J 8 Hz, CH₂O), 5,27 (1H, s, C2-H), aproximadamente 5,27 (1H, t, J 8 Hz, H vinílico), 5,59 (1H, d, J 3 Hz, C5-H), ppm.

5 EJEMPLO 49

(Z)-(2RS,5RS)-3-metoxicarbonilmetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-bi-
ciclo (3.2.0)heptan-2-carboxilato de metilo



15 Se irradian 120 mg del diéster (2a) en 220 ml de benceno seco, durante 2 1/4 horas, utilizando una lámpara de mercurio a baja presión con refrigeración por agua. El disolvente se separa a vacío y el espectro de RMN del producto crudo indica que está constituido por (2a) (59 %) y (2b) (41 %). No se consigue aislar el (2b) por cromatografía en columna y el material de partida (2a) recuperado se aísla como sólido amarillo pálido (71 mg, 59 %).

ν_{\max} (CHCl₃) (para la mezcla de 2a y 2b): 1805, 1740, 1705, 1660, 1120 cm⁻¹.

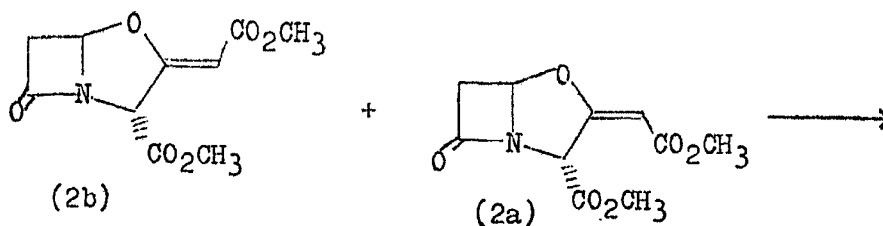
25 δ (CDCl₃): (para 2b): 5,14 (1H, d, J 1 Hz), 5,19 (1H, d, J 1 Hz), 5,91 (1H, d, J 2 Hz, C5-H) ppm.

EJEMPLO 50

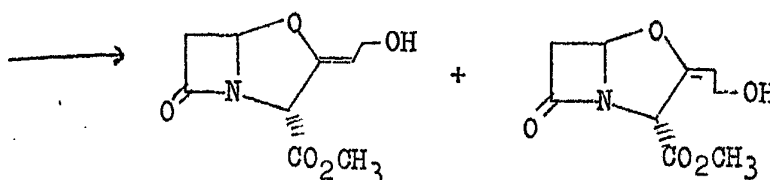
(Z)-(2SR,5RS)-3-(2-Hidroxietiliden)-7-oxo-4-oxa-1-aza-bi-
clo[3.2.0]heptan-2-carboxilato de metilo

1

5



10



15

Se enfrían a -70° 190 mg de la mezcla de ésteres (2a) y (2b) en tolueno seco y se tratan con 0,6 ml de una solución al 20 % de hidruro de di-isobutilaluminio (1 equivalente). Después la mezcla se agita durante 1 hora y se deja calentar a la temperatura ambiente. Por dilución con benceno, seguida de lavado con un poco de HCl diluido y agua, se obtiene un aceite al evaporar el disolvente. Por cromatografía en gel de sílice se obtiene el diéster (2a) en forma de sólido incoloro (47 mg, 25 %) seguido del isoclavulanato de metilo (1 mg, 1 %) y clavulanato de metilo (1 mg, 1%).

25

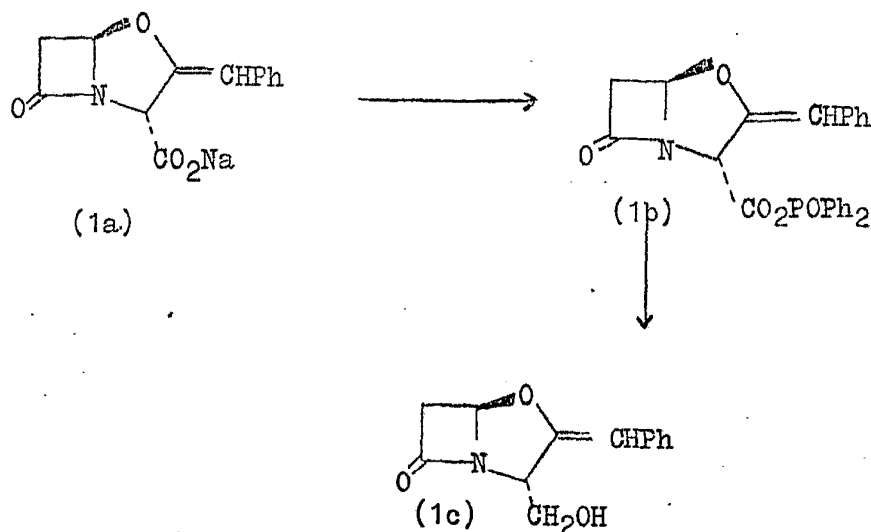
ν_{\max} (CHCl_3): 3400, 1795, 1740, 1680 cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 3,00 (1H, d, J 16 Hz, C6-H), 3,45 (1H, d, J 16 Hz, C6-H), 3,77 (3H, s, OCH_3), 4,22 (2H, d, J 7 Hz, CH_2O), 4,89 (1H, t, J 7 Hz, H vinílico), 5,00 (1H, s, C2-H), 5,65 (1H, m, C5-H) ppm.

30

EJEMPLO 51

(Z)-(2SR,5RS)-2-Hidroximetil-3-benciliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-
biciclo{3.2.0}heptano



Se acidulan 0,112 g de la sal sódica (1a) (previamente descrita) suspendiéndola en 30 ml de éter frío y añadiendo 0,84 ml de HCl 1 N. Después de lavar con agua, secar y evaporar, se obtiene el ácido correspondiente a (1a) como goma incolora. ν_{\max} (CHCl₃): 1800, 1735, 1680 cm⁻¹. Este compuesto en 5 ml de cloruro de metileno seco se enfría a -20° y se trata sucesivamente con 0,038 g de N-metilmorfolina y 0,089 g de cloruro de difenilfosfinilo. Se deja que se forme a -20°, a lo largo de 30 minutos, el anhídrido mixto (1b). La mezcla se evapora para dar (1b) contaminado con el hidrocloreuro de amina. ν_{\max} (CHCl₃): 1805, 1175, 1675 cm⁻¹. Una solución de 0,056 g de esta mezcla se redisuelve en 2 ml de cloruro de metileno, se enfría a 0° y se trata con 0,05 g de borohidruro de tetra-n-butilamonio disuelto en 2 ml de cloruro de metileno. Al cabo de 30 minutos, la mezcla se diluye con éter, se lava dos veces con agua, se seca y se

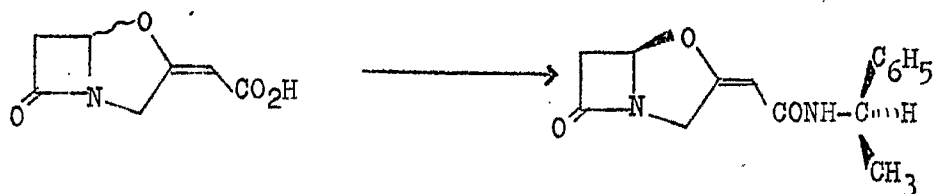
1 evapora. Por cromatografía en columna de gel de sílice, elu-
yendo con acetato de etilo-éter de petróleo, se obtienen
4 mg (18 %) del compuesto deseado (1c) en forma de goma in-
colora.

5 ν_{\max} (CHCl₃): 3360 (ancho), 1795, 1680, 1305,
1110 cm⁻¹.

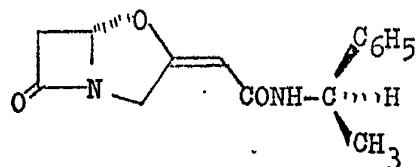
EJEMPLO 52

(E)-5-R- y (E)-5-S-3-(N-(R-1-Feniletil)carbamoilmetilen)-4-
oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona

10



15



20

25 Se obtiene el ácido dl-(E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-3-metilencarboxílico en 5 ml de tetrahidrofur-
ano seco por hidrogenólisis de 130 mg (0,5 milimoles) del
correspondiente éster bencílico como se ha descrito en el
Ejemplo 7.

25

30

La solución del ácido en tetrahidrofurano se agita y
se enfría con hielo mientras se añaden 50 mg (0,5 milimoles)
de N-metilmorfolina, seguidos de 120 mg (0,5 milimoles) de
cloruro difenilfosfínico. La mezcla se agita y se enfría con
hielo con exclusión de la humedad durante 10 minutos. Des-

1 pués se añaden 60 mg (0,5 milimoles) de d- α -feniletilamina
((α)_D²⁰ = +39° (neto)) y la mezcla se agita y se enfría con
hielo con exclusión de la humedad durante 2 horas más. La
mezcla se diluye con 50 ml de acetato de etilo, se lava con
5 20 ml de solución de ácido cítrico al 10 %, 20 ml de solu-
ción saturada de bicarbonato sódico y 20 ml de salmuera sa-
turada. Se seca la solución sobre sulfato magnésico y el di-
solvente se evapora a presión reducida para dar 100 mg de
un aceite amarillo. El aceite se cromatografía sobre 15 g de
10 gel de sílice, empleando acetato de etilo/éter de petróleo
(p.e. 60-80°), para dar, por este orden de elución: (E)-5-R-
3- (N-(R-1-feniletil)carbamoilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (13 mg), (α)_D²² = +345°
(c = 0,6, CHCl₃) y (E)-5-S- (N-(R-1-feniletil)carbamoilmeti-
15 len)-4-oxa-1-aza-biciclo {3.2.0}heptan-7-ona como goma inco-
lora (14 mg, (α)_D²² = -54,5° (c = 0,35, CHCl₃). Ambos presen-
tan una pureza superior al 90 %, determinada por cromatogra-
fía en capa fina y espectroscopía de RMN.

Datos espectroscópicos para el epímero 5-R

20 ν_{\max} (CHCl₃): 3400, 3200 (NH de amida), 1797 (C=O de
 β -lactama), 1680 (amida I), 1625 (C=C olefínico), 1500 (ami-
da II) cm⁻¹.

λ_{\max} (EtOH): 237 nm.

25 δ (CDCl₃): 1,44 (d, J 7 Hz, 3H, CH₃), 2,96 (d, J 16 Hz,
1H, C(6)H), 3,41 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,90 (d,
J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,9-5,6 (complejo, 5H, H olefínico,
C(5)H, C(3)H, NH-CH), 7,20 (s, 5H, C₆H₅).

m/e: 272 (M⁺, 2,2 %), 216 (1,1), 188 (90), 120 (100).

30 EL epímero 5-S presenta unos espectros UV, IR, RMN y
de masas idénticos a los descritos antes para el epímero 5-R.

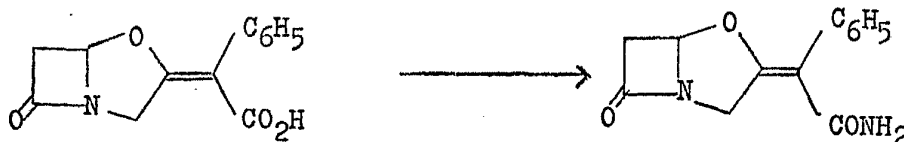
1 Inhibición de la β-lactamasa:

Fuente de la enzima	I ₅₀ (μg/ml)	
	Epímero 5-R	Epímero 5-S
Staph. aureus Russell	0,25	13,0
5 Kleb. aerogenes E70	2,4	>40
Proteus mirabilis C889	0,6	8,8
E. coli JT 4	0,4	5,8
Pseudomonas aeruginosa Dalglish	0,65	17,6
10 Pseudomonas aeruginosa A	1,5	19
Enterobacter P99	0,4	1,2

EJEMPLO 53

(E)-3-(1-Carbamoilbenciliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-
heptan-7-ona

15



20

Se convierten 1,0 milimoles del ácido (E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-(benciliden)-1-carboxílico en el compuesto del título utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 52. El compuesto del título se obtiene como prismas incoloros (28 mg), p.f. 197-99°.

25

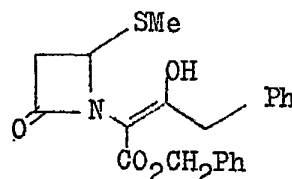
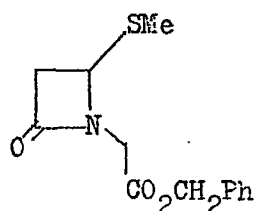
λ_{\max} (EtOH): 234,5 nm ($\epsilon = 13400$).

ν_{\max} (CHCl₃): 3.500, 3370 (NH₂ de amida), 1797 (C=O de β-lactama), 1683 (C=O de amida), 1620 (C=C olefínico), 1590 (banda de la amida II) cm⁻¹.

30

EJEMPLO 54.1

1-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-1-(2-fenilacetil)acetato
de bencilo



10 Se disuelven 1,75 g (6,6 milimoles) de (4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)acetato de bencilo en 4 ml de tetrahidrofurano seco y se añade a una solución de $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ preparado a partir de 2,13 g (13,2 milimoles) de hexametildisilazano y 7,9 ml de BuLi 1,7 M en 20 ml de tetrahidrofurano seco a -70° . Al cabo de 5-7 minutos a -70° , se añaden 0,92 ml

15 (7 milimoles) de cloruro de fenilacetilo disueltos en 4 ml de tetrahidrofurano seco. La acidulación con 20 ml de HCl 1 N después de 45 minutos va seguida de tres extracciones con 40 ml cada vez de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan tres veces con agua, se secan, se evaporan y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Por elución con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo se obtienen

20 1,71 g (84 %) de 1-(4-metiltio-2-oxo-azetidín-1-il)-1-(2-fenilacetil)acetato de bencilo como jarabe incoloro.

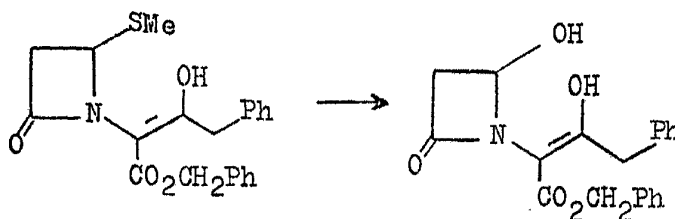
25 ν_{max} (CHCl_3): 1760, 1650, 1600 (d), 1400, 1375, 1335, 1235 cm^{-1} .

1

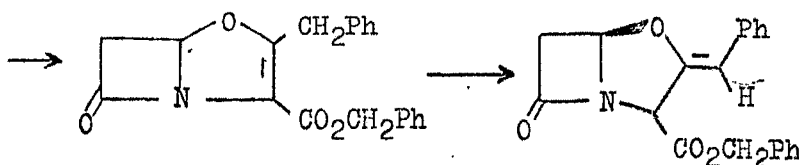
EJEMPLO 54.2

(Z)-(2RS,5RS)-3-Benciliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-
heptan-2-carboxilato de bencilo

5



10



15

Se disuelven 1,70 g del éster del Ejemplo 54.1 en 50 ml de tetracloruro de carbono y se tratan a 18° con una solución de cloro en tetracloruro de carbono (1,1 equivalentes). Al cabo de 4 minutos, la solución se evapora y el residuo se redissuelve en tetracloruro de carbono y se evapora de nuevo. El residuo { ν_{\max} (CHCl₃): 1785, 1655, 1600 (d), 1240 cm⁻¹ } se disuelve en 50 ml de éter dietílico seco y se trata con refrigeración a 0-5° con 0,72 ml (1 equivalente) de Et₃N. Al cabo de 15 minutos a 18°, se filtra la mezcla y el filtrado se evapora. El residuo { ν_{\max} (CHCl₃): 1800, 1705, 1620 cm⁻¹ } se disuelve de nuevo en cloruro de metileno y se trata a -18° con 0,36 ml de Et₃N. Después de agitar durante 18 horas, se evapora la solución. Por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo, se obtienen 0,468 g (21 %) del (Z)-éster en forma de aceite amarillo pálido.

20

25

30

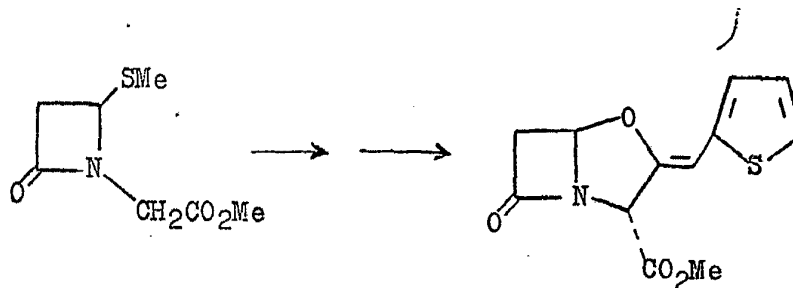
1 ν_{\max} (CHCl₃): 1800, 1745, 1675, 1310, 1165, 1110,
1010 cm⁻¹.

5 δ (CDCl₃): 3,10 (d, 1H) y 3,50 (dd, J = 16,3, 1H),
(C6-H), 5,17 (2s, 3H, C2-H y PhCH₂), 5,50 (s ancho, 1H,
=CH), 5,80 (d, J = 3, 1H, C5-H) y 7,1-7,5 (m, 10H, Ph-H).

EJEMPLO 55.1

(Z)-(2RS,5RS)-3-(2-Tienilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-bi-
clo{3.2.0}heptan-1-carboxilato de metilo

10



15

De la misma manera que para el derivado bencilidénico (Ejemplo 54) se prepara el compuesto del título como aceite incoloro.

20

ν_{\max} (CHCl₃): 1800, 1750, 1678, 1310, 1232, 1008 cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 3,10 (d, J = 16 Hz, 1H, C6-H trans a C5-H),
3,50 (dd, J = 16 y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,73 (s, 3H,
OCH₃), 5,13 (d, J = 1 Hz, 1H, C2-H), 5,79-5,85 (m, 2H, =CH-
y C5-H), 6,8-7,2 (m, 3H, H aromático).

25

λ_{\max} (EtOH): 287 nm (ϵ = 17350).
m/e: 265 (M⁺).

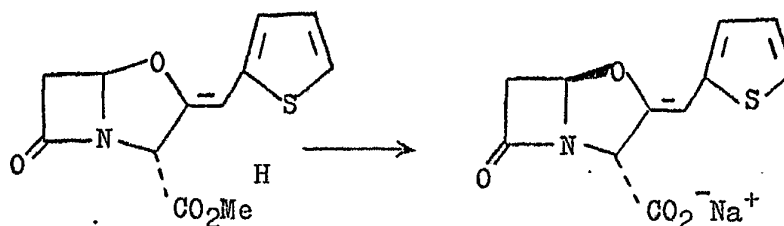
30

1

EJEMPLO 55.2

(Z)-(2RS,5RS)-3-(2-tienilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3,2,0}-hentan-2-carboxilato sódico

5



10

Por hidrólisis del éster del Ejemplo 55.1 siguiendo el método general del Ejemplo 30, se obtiene el compuesto del título como sólido blanquecino con un rendimiento del 85 %.

15

ν_{\max} (KBr): 1790, 1673, 1630, 1400, 1312 cm^{-1} .

δ (D₂O- ref HOD a 4,45 δ): 2,97 (d, J = 17 Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,42 (dd, J = 17 y 2,5 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 4,89 (s, 1H, C2-H), 5,68 (d, J = 2,5 Hz 1H, C5-H), 5,80 (s, 1H, =CH-), 6,8-7,3 (m, 3H, -H aromático).

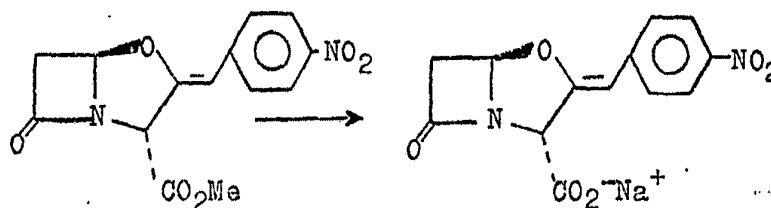
20

λ_{\max} (EtOH): 291,5 nm ($\epsilon = 13410$).

EJEMPLO 56

(Z)-(2RS,5RS)-3-p-Nitrobenziliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3,2,0}hentan-2-carboxilato sódico

25



30

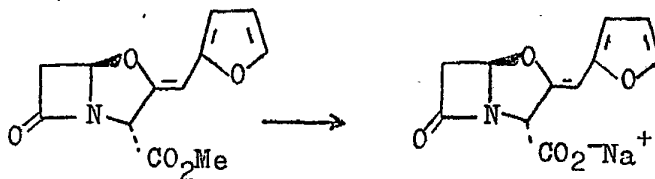
1 Por hidrólisis del éster del Ejemplo 31, siguiendo el método general del Ejemplo 30, se obtiene el compuesto del título como sólido blanquecino con un rendimiento del 65%.

5 ν_{max} (KBr): 1748, 1667, 1627, 1592, 1502, 1350, cm^{-1}
 $\delta(\text{D}_2\text{O} - \text{ref HOD} = 4,45)$: 3,03 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,49(dd, $J = 16,5$ y 2 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 4,96(s, 1H, C2-H), 5,58 (s, 1H, =CH-), 5,76 (d, $J = 2$ Hz, 1H, C5-H), 7,57 y 7,90 (picos principales de ABq, 4H, H aromático).

λ_{max} (EtOH): 238 nm ($\epsilon = 7760$) y 349 nm ($\epsilon = 10300$).

EJEMPLO 57

10 (Z)-(2RS,5RS)-3-(2-Furanilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0} heptan-2-carboxilato sódico

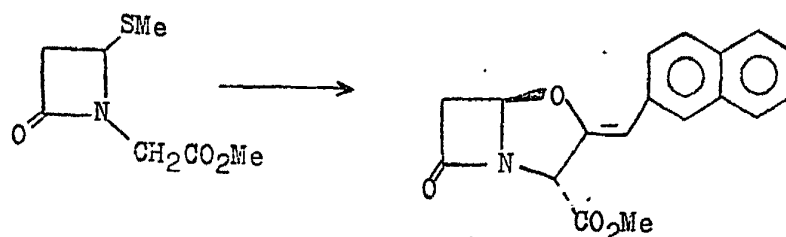


15 Por hidrólisis del éster del Ejemplo 37 siguiendo el método general del Ejemplo 30, se obtiene el compuesto del título como sólido blanquecino con un rendimiento del 83%.

20 $\nu_{\text{KBr}}^{\text{max}}$: 1775, 1675, 1620 (ancho), 1400, 1320, 1185 cm^{-1}
 $\delta(\text{D}_2\text{O}, \text{HOD a } 4.45)$: 2,97 (d, $J = 17$, 1H) y 3,44 (dd, $J = 17$, 2,5, 1H) (C6-H), 4,89 (s ancho 1H, C2-H), 5,53 (s ancho, 1H, =CH), 5,68 (d, $J = 2,5$, 1H, C5-H), 6,3 (d, 2H) y 7,24 (d, 1H) (-H de furano).

EJEMPLO 58.1

25 (Z)-(2RS,5RS)-3-(2-Naftilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-2-carboxilato de metilo



30

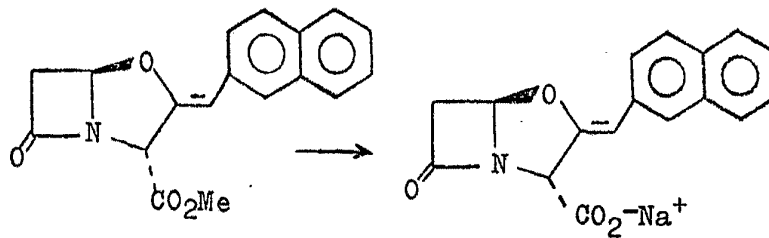
1 De la misma forma que para el derivado 3-bencilidénico
(Ejemplo 54) se prepara el compuesto del título como aceite
incoloro.

5 $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$: 1805, 1755, 1680, 1320, 1245, 1115, 1010 cm^{-1} .

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,13 (d, J = 17, 1H) y 3,52 (dd, J = 17,
2,5, 1H) (C6-H), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 5,19 (s, ancho, 1H,
C2-H), 5,66 (s ancho, 1H, =CH), 5,85 (d, J = 2,5, 1H, C5-H)
y 7,3-7,9 (m, 7H, Ar-H).

10 EJEMPLO 58.2

(Z)-(2RS,5RS)-3-(2-Naftilmétalen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo
{3,2,0}heptan-2-carboxilato sódico



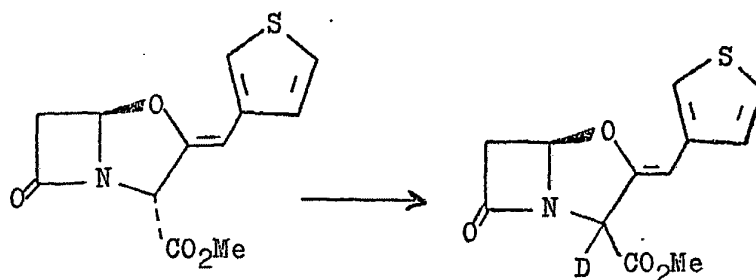
20 Por hidrólisis del éster del Ejemplo 58.1, siguiendo
el método general del Ejemplo 30, se obtiene el compuesto del
título como sólido blanquecino con un rendimiento del 65 %.

$\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 1785, 1670, 1625, 1590 (s), 1395, 1315 cm^{-1} .

25 $\delta(\text{D}_2\text{O}, \text{HOD a } 4,45)$: 2,38 (d, 1H) y 3,07 (dd, 1H)
(C6-H), 4,79 (s, 1H, C2-H), 5,47 (s ancho 2H, =CH y C5-H),
6,9-7,6 (m, 7H, Ar-H).

EJEMPLO 59

(2RS,5RS)-2-Deutero-3-(3-tienilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-
biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato de metilo



Se disuelven 0,05 g (0,19 milimoles) de (2RS,5RS)-7-oxo-3-(3'-tienilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo [3.2.0]heptan-2-carboxilato de metilo (véase el Ejemplo 33) en $CDCl_3$ y se añade una gota de D_2O y trazas de DBN. Al cabo de hora y media, la solución se seca sobre sulfato magnésico, se evapora y se cromatografía el residuo. Se repite todo el proceso para dar el compuesto 2-deutero (76 %).

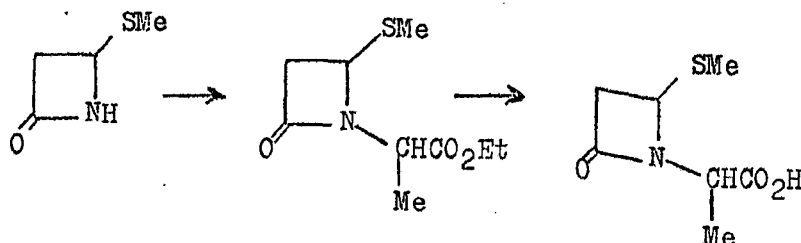
ν_{max} ($CHCl_3$): 1798, 1743, 1678, 1308, 1268, 1021 cm^{-1} .

$\delta(CDCl_3)$: 3,15 (d, $J = 17$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,63 (dd, $J = 17$ y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 5,78 (s, 1H, =CH-), 5,94 (d, $J = 3$ Hz, 1H, C5-H), 7,2-7,5 (m, 3H, -H aromático).

λ_{max} (EtOH): 223 nm ($\epsilon = 8260$), 265 nm ($\epsilon = 7450$).

m/e: 266,04712 (M^+); calculado para $C_{12}H_{10}DNO_4S$: 266,04715.

EJEMPLO 60.1

Acido 2-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)propiónico

10 Se tratan 0,50 g (4,25 milimoles) de 4-metiltio-2-oxo-azetidina en 8 ml de dimetilformamida a 0-5°C con 4,25 milimoles de hidruro sódico y, al cabo de 15 minutos, con 0,85 g (4,7 milimoles) de α -bromopropionato de etilo. La mezcla se agita durante 1 hora a 0-5°, se deja calentar a lo largo de 2 horas y se trata por dilución con acetato de etilo y lavado con agua. El producto crudo se cromatografía para dar

15 62 % de 2-(4'-metiltio-2'-oxoazetidín-1'-il)propionato de etilo. ν_{\max} (CHCl₃): 1755, 1748, 1383, 1188 cm⁻¹. Se tratan gota a gota 0,458 g (2,11 milimoles) de 2-(4'-metiltio-2'-oxoazetidín-1'-il)propionato de etilo en 3 ml de metanol a

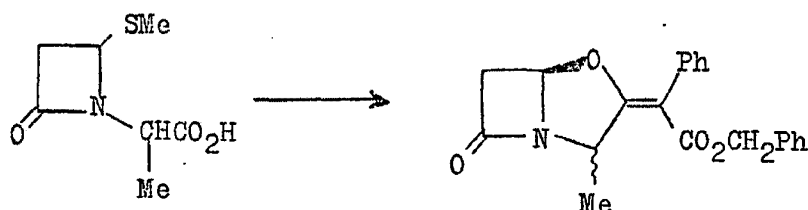
20 0-5°C, a lo largo de 1 hora, con 2,11 ml de NaOH 1 N y se agita durante media hora más. La solución se diluye con agua, se lava con éter, se acidula a pH 2 y se extrae el ácido 2-(4'-metiltio-2'-oxoazetidín-1'-il)propiónico en acetato de etilo (86 %).

25 ν_{\max} (CHCl₃): 1750, 1387, 1190 cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 1,60 y 1,68 (2d, 3H, CHCH₃), 2,07 y 2,1 (2s, 3H, SCH₃), 2,97 (dd, J = 15 y 2,5 Hz, 1H, C3-H trans a C4-H), 3,29 y 3,35 (2dd, J = 15 y 14,5 Hz, 1H, C3-H cis a C4-H), 4,10 y 4,47 (2q, 1H, CHCH₃), 4,73 y 4,98 (2dd, J = 4,5 y 2,5 Hz, 1H, C4-H), 9,77 (s, 1H, COOH, intercambia D₂O).

30

EJEMPLO 60.2

(E)-2-Metil-3-(1-benciloxicarbonilbenciliden)-4-oxa-1-aza-
biciclo{3.2.0}heptan-7-ona



La transformación del derivado de ácido propiónico del
Ejemplo 60.1 en el compuesto del título se consigue esencial-
mente de acuerdo con los detalles dados en el Ejemplo 19. El
rendimiento en la etapa de ciclación final utilizando carbonato
potásico en dimetilformamida es del 82 % y el producto
está constituido por un isómero mayoritario y un isómero mino-
ritario.

ν_{\max} (CHCl_3): 1793, 1700, 1630, 1305, 1165, 1048 cm^{-1}

$\delta(\text{CDCl}_3)$: 1,37 (mayoritario) y 1,75 (minoritario)

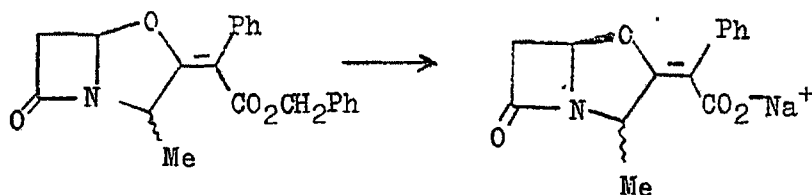
(2d, 3H, CHCH_3), 2,88 (d, $J = 16$ Hz, 1H, C6-H trans a C5-H),
3,33 (dd, $J = 16$ y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 5,10 (s, 2H,
 CH_2Ph), 5,49 (q, 1H, CHCH_3), 5,58 (d, $J = 3$ Hz, 1H, C5-H),
7,2 (s, 10H, Ph).

λ_{\max} (EtOH): 246,5 nm ($\epsilon = 11700$).

m/e : 349 (M^+).

EJEMPLO 60.3

(E)-2-Metil-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-bencil-
den-1-carboxilato sódico



1 La hidrogenolisis del éster del Ejemplo 60.2 se realiza por el procedimiento descrito en el Ejemplo 20 dando el compuesto del título como sólido incoloro (97 %).

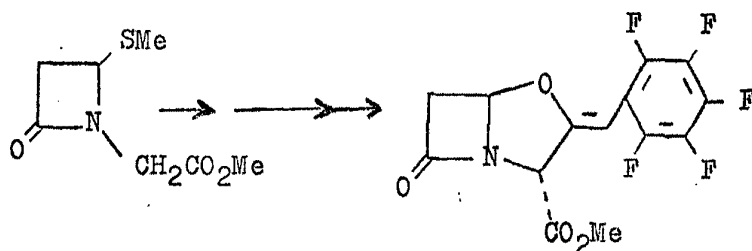
ν_{\max} (KBr): 1780, 1650, 1560, 1380, 1310 cm^{-1} .

5 $\delta(\text{D}_2\text{O} - \text{ref HOD} = 4,45 \delta)$: 1,16 (mayoritario) y 1,51 (minoritario) (2d, 3H, CHCH_3), 2,72 (d, $J = 17 \text{ Hz}$, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,27 (dd, $J = 17$ y 2 Hz , 1H, C6-H cis a C5-H), 5,19 (q, 1H, CHCH_3), 5,57 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H, C5-H), 3,17 (s, 5H, Ph).

10 λ_{\max} (EtOH): 258,5 nm ($\epsilon = 9530$).

EJEMPLO 61

(Z)-(2RS,5RS)-3-(Pentafluorfenilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato de metilo



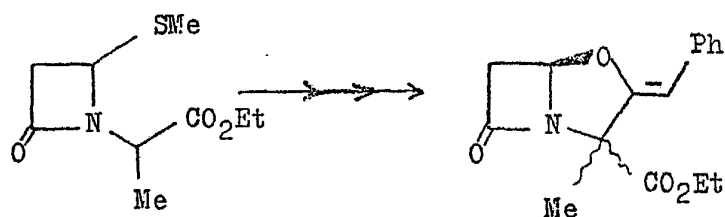
25 Si se sustituye el cloruro de fenilacetilo por cloruro de pentafluorfenilacetilo en las reacciones descritas en el Ejemplo 54, se obtiene el compuesto del título en forma de goma de color amarillo pálido.

$\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$: 1800, 1745, 1685, 1650, 1500, 1120 cm^{-1} .

30 $\delta(\text{CDCl}_3)$: 3,08 (d, $J = 17$, 1H) y 3,52 (dd, $J = 17$, 2,5, 1H) (C6-H), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 5,21 (s ancho 1H, C2-H), 5,37 (s ancho, 1H, $=\text{CH}$) y 5,77 (d, $J = 2,5$, 1H, C5-H).

EJEMPLO 62.1

(Z)-2-Metil-3-benciliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-
heptan-2-carboxilato de etilo



Por reacción del 2-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-
propionato de etilo (véase el Ejemplo 60) esencialmente de
acuerdo con el Ejemplo 54 y empleando carbonato potásico en
dimetilformamida como agente de ciclación, se obtiene el com-
puesto del título como aceite incoloro que es una mezcla de
un isómero mayoritario y otro minoritario. El rendimiento
de la etapa de ciclación es del 59 %.

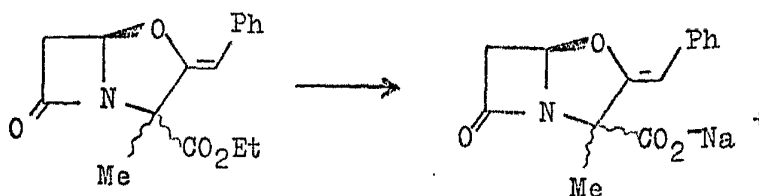
ν_{max} (CHCl_3): 1792, 1735, 1678, 1252, 1030 cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 1,24 (t, 3H, OCH_2CH_3), 1,59 (minoritario)
y 1,93 (mayoritario) (2s, 3H, 2- CH_3), 3,08 (d, $J = 16$ Hz,
1H, C6-H trans a C5-H, isómero mayoritario), 3,41 (dd, $J =$
16 y 2,5 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H, isómero mayoritario),
4,1 (mayoritario) y 4,19 (minoritario) (2q, 2H, OCH_2CH_3),
5,25 (minoritario) y 5,37 (mayoritario) (2s, 1H, =CH-), 5,52
(minoritario) y 5,72 (mayoritario) (2d, 1H, C5-H), 7,0-7,6
(m, 5H, Ph).

λ_{max} (EtOH): 270 nm ($\epsilon = 25300$).

EJEMPLO 62.2

(Z)-2-Metil-3-benciliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-
heptan-2-carboxilato sódico



10 Se disuelven 0,05 g (0,174 milimoles) de (Z)-2-metil-3-benciliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-2-carboxilato de etilo en 2 ml de tetrahidrofurano/2 ml de agua, se enfría con hielo y se trata con 0,174 ml de NaOH 1 N. Al cabo de 2 horas, la solución se lava con éter, se lleva a pH 7 con HCl diluído y se liofiliza para dar el compuesto del

15 título (82 %) como sólido blanquecino.

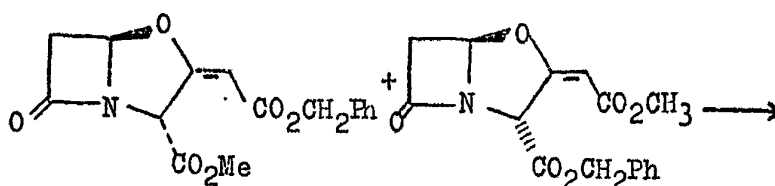
ν_{\max} (KBr): 1772, 1673, 1600, 1390, 1208, 1034 cm^{-1} .

δ (D₂O - ref HOD = 4,45 δ), 1,64 (s, 3H, 2-CH₃), 2,88 (d, J = 17 Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,30 (dd, J = 17 y 2,5 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 5,40 (s, 1H, =CH-), 5,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H, C5-H), 7,0-7,6 (m, 5H, Ph),

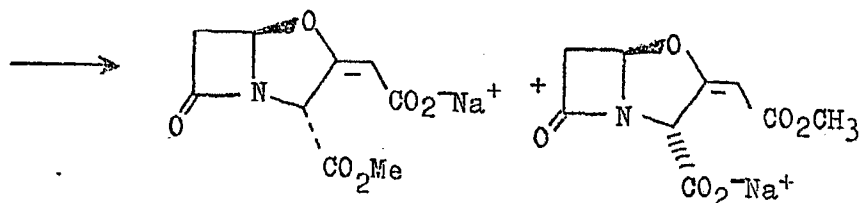
λ_{\max} (EtOH): 270 nm (ϵ = 18380).

EJEMPLO 63

(E)-(2RS,5RS)-2-Metoxicarbonil-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo-
{3.2.0}heptan-3-(metilen-1-carboxilato)sódico y (E)-(2RS,5RS)-
3-metoxicarbonilmetilen-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}hep-
tan-2-carboxilato sódico



1



5

10

Se disuelven 136 mg de la mezcla de diésteres obtenida en el Ejemplo 47 en 50 ml de tetrahidrofurano y se agita a la temperatura ambiente durante 2 horas, en presencia de 300 mg de paladio al 10 % en carbón. Después se filtra el catalizador. Este proceso de purificación se realiza una segunda vez con catalizador limpio. El material purificado se hidrogena después a la presión atmosférica sobre 300 mg de paladio en carbón limpio. La solución de ácido así obtenida se diluye con 50 ml de agua y se neutraliza con solución diluida de bicarbonato sódico. Por evaporación de los disolventes a la temperatura ambiente bajo alto vacío; se obtiene un polvo amarillo que se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con n-butanol/etanol/agua (4:1:1).

15

20

El primer compuesto del título se obtiene en forma de sólido blanco (19 mg, 18 %). ν_{\max}^{KBr} : 1800, 1740, 1660, 1130 cm^{-1} .

25

$\delta(\text{D}_2\text{O})$: 3,00 (1H, d, J 17 Hz, CHH de β -lactama), 3,42 (1H, dd, J 17 y 3 Hz, CHH de β -lactama), 3,56 (3H, s, OCH_3), 5,38 (1H, d, J 1Hz), 5,51 (1H, d, J 1 Hz), 5,59 (1H, m, CH de β -lactama) ppm.

30

Continuando la elución se obtiene el segundo compuesto del título como sólido blanco (34 mg, 32 %).

ν_{\max}^{KBr} : 1790, 1700, 1650, 1120 cm^{-1} .

$\delta(\text{D}_2\text{O})$: 3,21 (1H, d, J 17 Hz, CHH de β -lactama), 3,64 (1H, dd, J 19 y 3 Hz, CHH de β -lactama), 3,68 (3H, s, OCH_3),

1 5,53 y 5,58 (2H, d's, J 1 Hz, H vinílico y C2-H), 5,84 (1H, d, J 3 Hz, CH de β -lactama) ppm.

λ_{\max} (H₂O): 241 nm (ϵ = 15100).

EJEMPLO 64.1

5 Acido 2-(4-metiltio-2-oxo-azetidín-1-il)-2-fenilacético



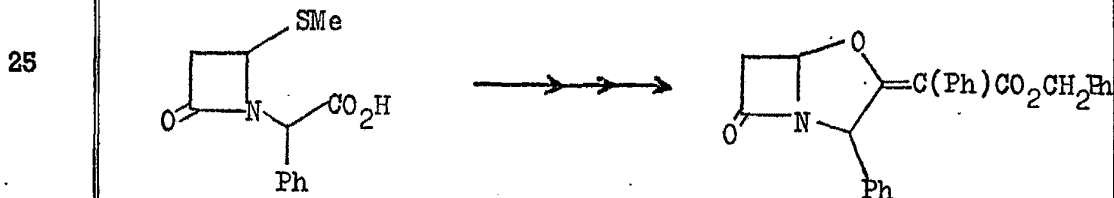
Las reacciones de la 4-metiltioazetidín-2-ona para dar el ácido del título se realizan esencialmente como se ha descrito en el Ejemplo 19, empleando α -bromofenilacetato de metilo. El ácido del título se obtiene como goma incolora.

15 ν_{\max} (CHCl₃): 1752, 1375, 1187 cm⁻¹.

δ (CDCl₃): 1,65 y 1,90 (2s, 3H, SCH₃), 2,7-3,4 (m, 2H, C3-H), 4,52 y 4,93 (2dd, J = 2,5 y 5 Hz, 1H, C4-H), 5,20 y 5,36 (2s, 1H, PhCH), 7,30 (s ancho, 5H, Ph), 9,79 (s, 1H, COOH, intercambia D₂O).

20 EJEMPLO 64.2

2-Fenil-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo^[3.2.0]heptan-3-(benciliden-1'-carboxilato)de bencilo



30 La conversión del derivado de ácido acético del Ejemplo 64.1 en el compuesto del título se realiza esencialmente siguiendo los detalles dados en el Ejemplo 19. El producto

1 es un aceite incoloro que se separa en dos isómeros del compuesto del título. El isómero mayoritario (rendimiento del 39 % en la ciclación final) tiene las siguientes características:

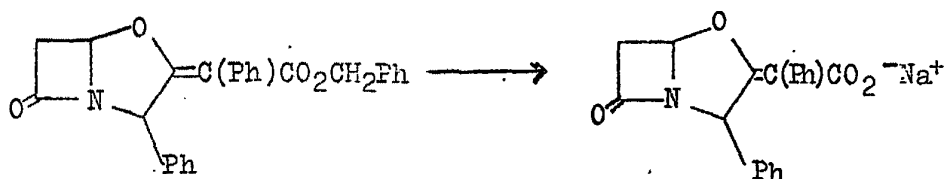
5 ν_{\max} (CHCl₃): 1795, 1702, 1635, 1302, 1048 cm⁻¹.
 δ (CDCl₃): 3,00 (d, J = 16,5 Hz, 1H, C6-H trans a C5-H), 3,38 (dd, J = 16,5 y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 4,96 (s, 2H, OCH₂Ph), 5,60 (d, J = 3 Hz, 1H, C5-H), 6,50 (s, 1H, PhCH), 6,9-7,4 (m, 15H, fenilo).

10

EJEMPLO 64.3

2-Fenil-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-3-(bencilideno-1'-carboxilato)sódico

15



20

El isómero mayoritario del Ejemplo 64.2 se hidrogenoliza de acuerdo con los detalles dados en el Ejemplo 20. El compuesto del título se obtiene como sólido incoloro (rendimiento 95 %).

25

ν_{\max} (KBr): 1785, 1640 cm⁻¹.
 δ (D₂O, - ref HOD a 4,45 δ): 2,83 (d, J = 17 Hz, 1H, C6-H, trans a C5-H), 3,30 (dd, J = 17 y 3 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 5,57 (d, J = 3 Hz, 1H C5-H), 6,21 (s, 1H, PhCH), 7,17 y 7,23 (2s anchos, 10H, Ph).

30

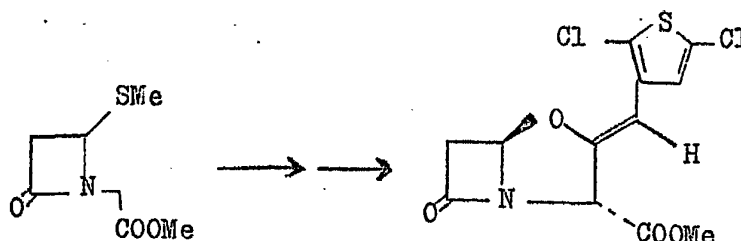
λ_{\max} (EtOH): 246 nm ($\epsilon = 5000$).

1

EJEMPLO 65

(Z)-(2RS,5RS)-3-(2',5'-Diclorotien-3'-ilmetilen)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-2-carboxilato de metilo

5



10

El compuesto del título se prepara como sólido en la forma descrita para el derivado 3-bencilidénico (Ejemplo 54)

ν_{\max} (CHCl₃): 1800, 1750, 1678, 1312, 1225, 1113 cm⁻¹

δ (CDCl₃): 3,10 (d, J = 16 Hz, 1H, C6-H trans a C5-H),

3,53 (dd, J = 16 y 2,5 Hz, 1H, C6-H cis a C5-H), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 5,14 (d, J = 1 Hz, 1H, C2-H), 5,58 (d, J = 1 Hz, 1H, =CH-), 5,80 (d, J = 2,5 Hz, 1H, C5-H), 7,24 (s, 1H, H aromático).

15

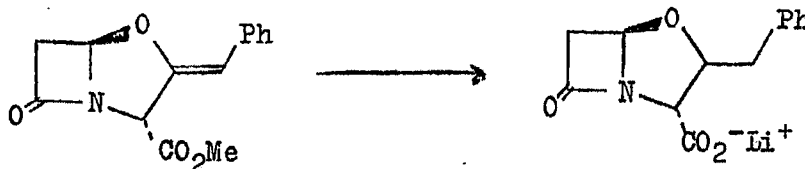
λ_{\max} (EtOH): 244 nm (ϵ = 21100), 278 nm (ϵ = 14680).

EJEMPLO 66

20

(Z)-(2RS,5RS)-3-Benciliden-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]-heptan-2-carboxilato de litio

25



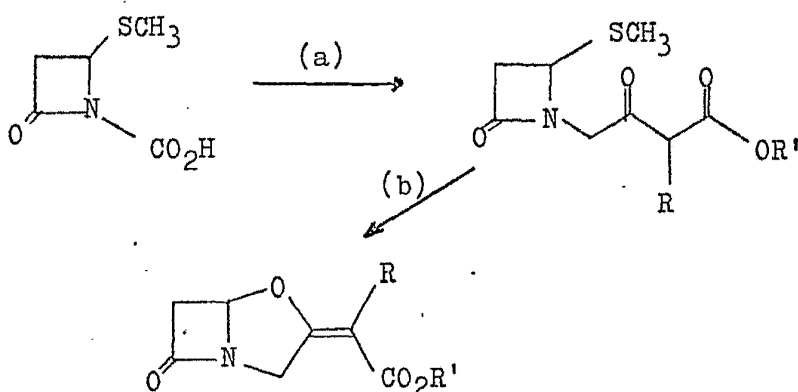
30

Se hidrolizan 0,114 g del éster del Ejemplo 29 de acuerdo con el Ejemplo 30 pero sustituyendo la solución de NaOH 1 N por una solución de LiOH 1 N. La mezcla liofilizada se cristaliza en etanol al 95 %, acetato de etilo y éter (2:1:1) como agujas incoloras, p.f. 215-220° (desc.). El compuesto

1 es cromatográficamente homogéneo Rf 0,5 en cloroformo/ácido
 acético/acetona 50:7:50. El espectro IR (KBr) es idéntico al
 de la sal sódica del Ejemplo 30.

EJEMPLOS 67-71

5



10

15

Ej. nº	R	R'	Rendimiento, %	
			Etapa (a)	Etapa (b)
67	$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	38	33
68	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O}-$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	10	58
69	$\text{O}_2\text{N}-$	$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	21	23
70		$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	8	49
71		CH_2-	22	52

30

1 Los compuestos descritos en la tabla anterior se pre-
paran utilizando los procedimientos descritos en los Ejem-
plos 19.1 y 19.2. A continuación damos las propiedades espec-
troscópicas de los compuestos bicíclicos.

5 EJEMPLO 67

3-(di(Benciloxicarbonil)metilen-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-
heptan-7-ona

Goma incolora. λ_{\max} (EtOH): 239 nm ($\epsilon = 15800$).

10 ν_{\max} (CHCl₃): 1802, (C=O de β -lactama), 1720 (C=O del
éster), 1710 (C=O de éster), 1640 (C=C olefínico) cm⁻¹.

15 δ (CDCl₃): 3,11 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,52 (dd,
J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,93 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H),
5,06 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,12 (s, 2H, OCH₂Ar), 5,18
(s, 2H, OCH₂Ar), 5,68 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,23 (s, 10H,
Ar-H).

EJEMPLO 68

(E)-3-(1-Benciloxicarbonil-p-benciloxibenciliden)-4-oxa-1-
aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona

20 Goma incolora. ν_{\max} (CHCl₃): 1800 (C=O de β -lactama),
1705 (C=O de éster), 1640 (C=C olefínico), 1610 y 1510
(C=C aromático) cm⁻¹.

25 δ (CDCl₃): 3,00 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,42 (dd, J
17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 4,01 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,00
(s, 2H, OCH₂Ar), 5,10 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,12 (s, 2H,
OCH₂Ar), 5,50 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 6,85-7,40 (complejo,
14H, Ar-H).

EJEMPLO 69

(E)-3-(1-Benciloxicarbonil-p-nitrobenciliden)-4-oxa-1-aza-bi-
ciclo{3.2.0}heptan-7-ona

30 Goma de color amarillo pálido. λ_{\max} (EtOH): 297

1 ($\epsilon = 9200$), 246 ($\epsilon = 16000$) nm.

ν_{\max} (CHCl_3): 1800 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de éster), 1630 (C=C olefínico), 1600 (C=C aromático), 1515 y 1340 (NO_2 aromático) cm^{-1} .

5 δ (CDCl_3): 3,02 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,49 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 4,06 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,12 (s, 2H, OCH_2Ar), 5,15 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,58 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,22 (s, 5H, Ar-H), 7,36 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H), 8,12 (d, J 8 Hz; 2H, Ar-H).

10

EJEMPLO 70

(E)-3-(Benciloxicarbonil-tien-3-il)metilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona

Goma incolora. ν_{\max} (CHCl_3): 1800 (C=O de β -lactama), 1702 (C=O de éster), 1630 (C=C olefínico) cm^{-1} .

15 δ (CDCl_3): 3,03 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,47 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 4,00 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,08 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,15 (s, 2H, OCH_2Ar), 5,58 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 7,05-7,40 (complejo, 8H, Ar-H).

EJEMPLO 71

20

(Z)-3-(p-Nitrobenciloxicarbonil-tien-2-il-metilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona

Goma de color amarillo pálido. λ_{\max} (EtOH): 268 ($\epsilon = 17600$), 217 ($\epsilon = 16300$) nm.

25 ν_{\max} (CHCl_3): 1800 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de éster), 1630 (C=C olefínico), 1600 (C=C aromático), 1520 y 1340 (NO_2 aromático) cm^{-1} .

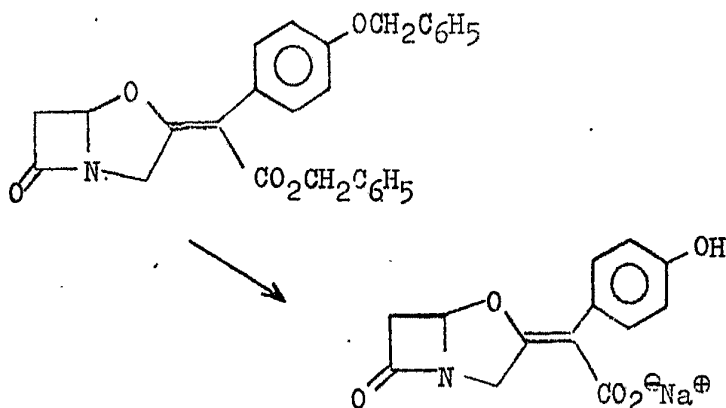
30 δ (CDCl_3): 3,08 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,51 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 4,03 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,10 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,25 (s, 2H, OCH_2Ar), 5,68 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 6,90-7,35 (complejo, 3H, Ar-H), 7,40

1 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H), 8,13 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H).

EJEMPLO 72

(E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-(p-hidroxibenciliden-1-carboxilato) sódico

5



15

Se añaden 78 mg de (E)-3-(1-benzyloxycarbonyl-p-benzyloxybenzylidene)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en 2 ml de tetrahydrofurano a una mezcla de 80 mg de paladio al 10 % en carbón y 5 ml de tetrahydrofurano que ha sido sacudida en una atmósfera de hidrógeno durante 10 minutos. Después la mezcla se sacude bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 2 horas y media. El catalizador se separa por filtración y se lava con tetrahydrofurano. Al filtrado combinado con las aguas de lavado se agrega una solución de 15 mg de bicarbonato sódico en 5 ml de agua. Se evapora el tetrahydrofurano a presión reducida y el residuo acuoso resultante se liofiliza para dar el compuesto del título en forma de polvo amorfo incoloro (36 mg).

25

30

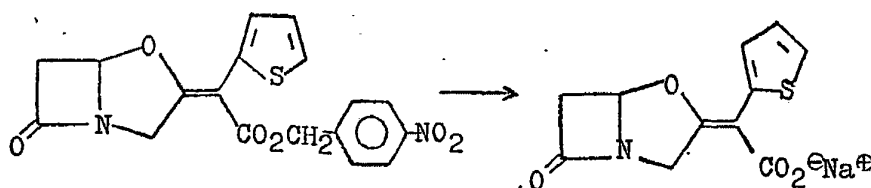
λ_{\max} (agua): 220 (ϵ 15000), 250 (hombro (ϵ 11150), nm.

1 ν_{\max} (KBr): 1785 (C=O de β -lactama), 1660 (C=C olefínico), 1610 y 1510 (C=C aromático), 1550 y 1375 (carboxilato) cm^{-1} .

5 $\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,97 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,45 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,95 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 4,90 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 5,56 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 6,82 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,15 (d, J 8 Hz, 2H, Ar-H).

EJEMPLO 73

10 (Z)-7-Oxo-4-Oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-3-(tien-2-il-metilencarboxilato)sódico



20 Se añaden 60 mg de (Z)-3-(p-nitrobenziloxicarbonil-tien-2-il-metilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en 2 ml de tetrahidrofurano a una mezcla de 60 mg de paladio al 10 % en carbón y 5 ml de tetrahidrofurano que ha sido sacudida en atmósfera de hidrógeno durante 10 minutos. Después la mezcla se sacude bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente, durante 3 horas. El catalizador se separa por filtración y se lava con tetrahidrofurano. Al filtrado combinado con las aguas de lavado se añaden 13 mg de bicarbonato sódico en 10 ml de agua. Se evapora el tetrahidrofurano a presión reducida y el residuo acuoso resultante se lava una vez con 10 ml de éter. La solución acuosa se liofiliza para dar el compuesto del título en forma de polvo amorfo incoloro (27mg).

1

λ_{\max} (agua): 229 (ϵ 8200), 284 (ϵ 9550) nm.

ν_{\max} (KBr): 1782 (C=O de β -lactama), 1660 (C=C olefínico), 1560 y 1380 (carboxilato) cm^{-1} .

5

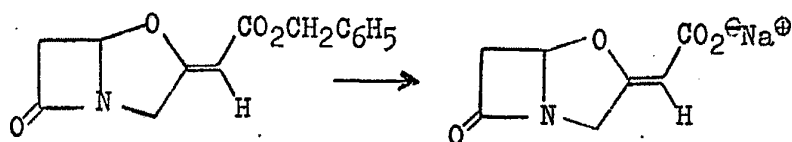
$\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,95 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,40 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,97 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 4,86 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 5,58 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 6,8-7,0 (m, 2H, Ar-H), 7,18 (d ancho, J 5 Hz, 1H, Ar-H).

EJEMPLO 74

10

(Z)-7-Cxo-4-oxa-1-aza-biciclo {3.2.0}heptan-3-metilencarboxilato sódico

15



20

Se convierten 100 mg de (Z)-3-(benciloxycarbonilmetileno)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7. El compuesto del título se obtiene en forma de polvo amorfo incoloro (65 mg).

25

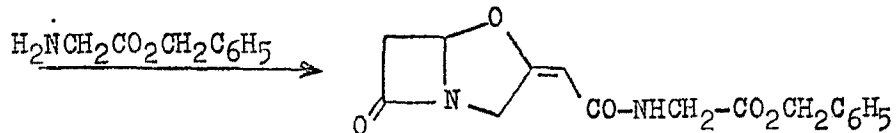
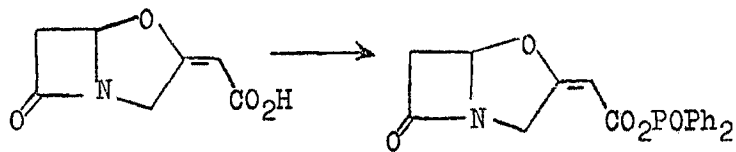
ν_{\max} (KBr): 1785 (C=O de β -lactama), 1670 (C=C olefínico), 1565 y 1410 (carboxilato) cm^{-1} .

$\delta(\text{D}_2\text{O})$: 2,95 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,37 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,57 (d, J 16 Hz, 1H, C(2)H), aproximadamente 4,5 (parte oscurecida por HOD, C(2)H), 4,85 (s, 1H, H olefínico), 5,58 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

30

EJEMPLO 75

(E)-3-[N-(Benciloxicarbonilmetil)-carbamoilmetilen]-4-oxa-1-aza-biciclo [3.2.0]heptan-7-ona



Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo se convierten 0,5 milimoles de ácido (E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-3-metilencarboxílico y 0,5 milimoles del éster bencílico de la glicina (obtenido a partir de la sal p-toluensulfónica por tratamiento con un exceso de carbonato sódico en agua/éter) en el compuesto del título. Este se obtiene en forma de goma incolora (22 mg).

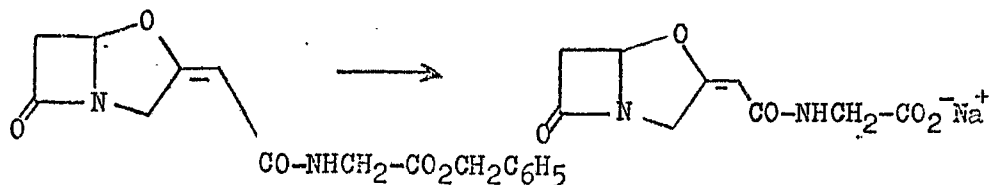
λ_{\max} (EtOH): 234 nm (ϵ 19500).

ν_{\max} (CHCl_3): 3400 y 3300 (NH de amida), 1800 (C=O de β -lactama), 1740 (C=O de éster), 1680 (C=O de amida), 1630 (C=C olefínico), 1510 (banda de la amida II) cm^{-1} .

δ (CDCl_3): 2,99 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,43 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,90 (dd, J 18, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 4,05 (d, J 5 Hz, 2H, NCH_2), 5,08 (dd, J 18, J' 1 Hz, 1H, C(2)H), 5,12 (s, 2H, OCH_2Ar), 5,42 (t, J 1Hz, 1H, H olefínico), 5,48 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 5,98 (t ancho 1H, NH), 7,28 (s, 5H, Ar-H).

EJEMPLO 76

Sal sódica de N-((E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-3-metilen-carbonil)glicina



10 Se convierten 13 mg de (E)-3-(N-(benziloxycarbonilmetil)-carbamoilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.

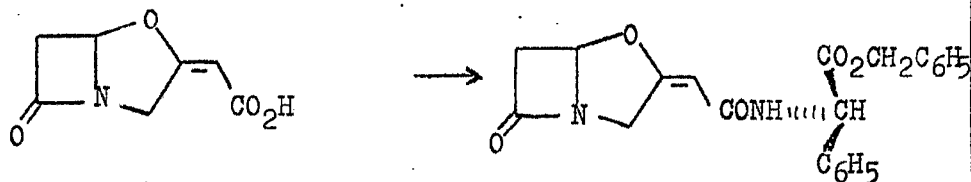
El compuesto del título se obtiene como polvo amorfo incoloro (9 mg).

15 λ_{\max} (agua): 237 nm (ϵ 15000).

ν_{\max} (KBr): 1785 (C=O de β -lactama), 1680 (C=O de amida), 1620 (C=C olefínico), 1540 (hombro) (banda de la amida II), 1560 y 1400 (carboxilato) cm^{-1} .

EJEMPLO 77

20 (E)-3-(N-((R)-1-Benziloxycarbonilbencil)-carbamoilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-7-ona



30 Se convierte 1 milimol del ácido (E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo[3.2.0]heptan-3-metilencarboxílico y 1 milimol del éster bencílico de la R- α -fenilglicina en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 51.

1 El compuesto del título se obtiene como goma incolora (100 mg). $[\alpha]_D^{22} = -86,5^\circ$ (c = 0,9, CHCl₃).

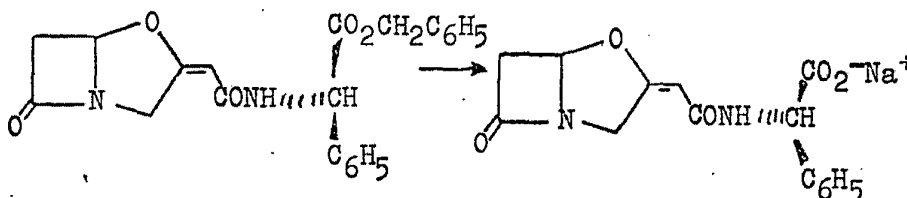
λ_{\max} (EtOH): 225 nm (ϵ 16800).

5 ν_{\max} (CHCl₃): 1800 (C=O de β -lactama), 1740 (C=O de éster), 1675 (C=O de amida), 1625 (C=C olefínico), 1500 (banda de la amida II) cm⁻¹.

10 δ (CDCl₃): 2,94 y 2,95 (ambos d, J = 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,42 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,87 (d ancho, J = 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,02 (d ancho J = 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,10 (s, 2H, OCH₂Ar), 5,45 (m, 2H, H olefínico y C(5)H), 5,58 (d, J = 6 Hz, 1H, NCHPh), 6,37 (d ancho, J = 6 Hz, 1H, NH), 7,25 (m estrecho, 10H, Ar-H).

EJEMPLO 78

15 Sal sódica de (R)-N-[(E)-7-oxo-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}-heptan-3-metilencarbonil]- α -fenilglicina

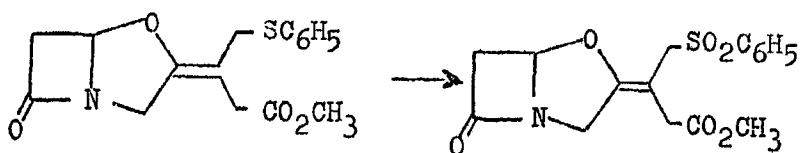


25 Se convierten 75 mg de (E)-3-[(R)-1-benciloxicarbonylbencil)carbamoilmetilen]-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9. El compuesto del título se obtiene en forma de polvo amorfo incoloro (57 mg).

30 δ (D₂O): 2,98 y 3,00 (ambos d, J = 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,42 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,84 (d, J = 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,05 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 5,09 (s, 1H, NCHPh), 5,55 (s ancho, 2H, H olefínico y C(5)H), 7,27 (s, 5H, Ar-H).

EJEMPLO 79

(Z)-3-(1-Metoxicarbonil-2-fenilsulfonil-1,1-etiliden)-4-oxa-
1-aza-biciclo {3.2.0}heptan-7-ona



Se disuelven 40 mg (0,13 milimoles) de (Z)-3-(1-metoxicarbonil-2-feniltio-1,1-etiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo-{3.2.0}heptan-7-ona en 2 ml de cloruro de metileno seco y la solución se agita y se enfría con hielo mientras se añade gota a gota una solución de 35 mg (0,2 milimoles) de ácido m-cloroperbenzoico en 1 ml de cloruro de metileno. Una vez completada la adición, la mezcla se agita y se enfría con hielo con exclusión de la humedad durante 20 minutos. La mezcla se diluye con 30 ml de acetato de etilo y se lava una vez con 10 ml de solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con 10 ml de salmuera saturada. Se seca la solución y se evapora el disolvente a presión reducida para dar una goma incolora. La goma se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice, empleando acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar el compuesto del título como goma incolora (20 mg).

(Encontrado: M^+ , 337,06148. $C_{15}H_{15}NO_6S$ requiere 337,06200).

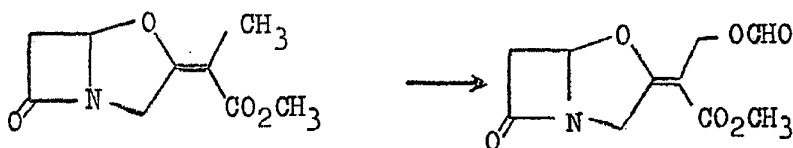
λ_{max} (EtOH): 243 nm (ϵ 15600).

ν_{max} ($CHCl_3$): 1797 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de éster), 1640 (C=C olefínico), 1140 (sulfona) cm^{-1} .

1 m/e: 337 (M^+ , 0,12 %), 306 (0,08), 250 (19), 218 (17),
196 (100), 164 (15), 154 (35), 127 (81), 125 (34).

EJEMPLO 80

5 (E)-3-(2-Formiloxi-1-metoxicarbonil-1,1-etiliden)-4-oxa-1-
aza-biciclo (3.2.0)heptan-7-ona



15 Se disuelven 100 mg (0,5 milimoles) de (E)-3-(1-meto-
xicarbonil-1,1-etiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo(3.2.0)heptan-7-
ona en 75 mg (0,26 milimoles) de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhi-
dantoína en 6 ml de tetracloruro de carbono seco y se añaden
a la solución 4 mg de α,α' -azo-isobutironitrilo. La solución
se somete a reflujo y se irradia con luz blanca (lámpara de
20 wolframio) con exclusión de la humedad. Al cabo de 25 minu-
tos, comienza a producirse un precipitado incoloro en la so-
lución. Un minuto después de iniciarse este precipitado, la
mezcla se enfría a la temperatura ambiente. La mezcla se
concentra hasta unos 0,5 ml por evaporación del disolvente
a presión reducida y después se diluye con 2 ml de 1,2-dime-
toxietano seco. Esta solución se agrega a una solución agita-
da y enfriada con hielo de 170 mg de formiato potásico en
25 dimetilformamida seca. Después de la adición, se retira el
baño refrigerante y la mezcla se agita a la temperatura am-
biente durante 4 horas. Se diluye la mezcla con 30 ml de ace-
tato de etilo y se lava tres veces con 10 ml cada vez de
agua. Se seca la solución y el disolvente se separa para dar
30 150 mg de una goma amarilla. Esta goma se cromatografía so-
bre 15 g de gel de sílice, empleando acetato de etilo/éter

1 de petróleo (p.e. 60-80°) para dar el compuesto del título como goma incolora (27 mg).

(Encontrado: M^+ , 241,05880. $C_{10}H_{11}NO_6$ requiere 241,05863).

5 λ_{max} (EtOH): 236 nm ($\epsilon = 14100$).

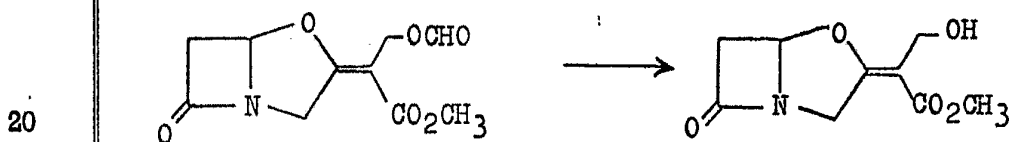
ν_{max} ($CHCl_3$): 1800 (C=O de β -lactama), 1720 (hombro (C=O de éster), 1710 (C=O de éster), 1645 (C=C olefínico).

10 $\delta(CDCl_3)$: 3,11 (d, J 17 Hz, 1H, C(6)H), 3,55 (dd, J 17, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,96 (d, J 18 Hz, 1H, C(2)H), 4,96 (s, 2H, OCH_2), 5,07 (d, J 18 Hz, C(2)H), 5,69 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 8,00 (s, 1H, CHO).

m/e : 241 (M^+ , 5 %), 213 (2), 210 (3), 196 (50), 185 (20), 164 (12), 153 (100), 139 (30), 127 (90), 113 (33).

EJEMPLO 81

15 (E)-3-(2-Hidroxi-1-metoxicarbonil-1,1-etiliden)-4-oxa-1-aza-
biciclo{3.2.0}heptan-7-ona



25 Se disuelven 15 mg de (E)-3-(2-formiloxi-1-metoxicarbonil-1,1-etiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en 3 ml de metanol seco y se agregan 0,5 ml de una solución saturada de formiato potásico en metanol. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas, al cabo de las cuales la cromatografía en capa fina indica que todo el material de partida ha sido consumido. La mezcla se diluye con 50 ml de benceno seco y se filtra. Por evaporación del disolvente del filtrado se obtiene el compuesto del título como

30

1 goma de color amarillo pálido (8 mg).

(Encontrado: M^+ , 213,0644. $C_9H_{11}NO_5$ requiere:
213,0638).

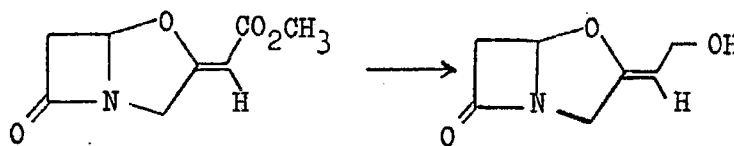
5 ν_{max} ($CHCl_3$): 3500 y 3250 (ancho) (OH de hidroxilo),
1800 (C=O de β -lactama), 1705 y 1690 (C=O de éster), 1645
(C=C olefínico) cm^{-1} .

10 δ ($CDCl_3$): 3,06 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,48 (dd, J
16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,73 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (d, J,
18 Hz, 1H, C(2)H), 4,38 (s, 2H, CH_2O), 4,98 (d, J 18 Hz, 1H,
C(2)H), 5,62 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

m/e: 213 (M^+ , 27 %), 185 (17), 182 (21), 157 (100),
153 (72), 139 (86).

EJEMPLO 82

15 (Z)-3-(2-Hidroxietiliden)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-
ona



25 Se disuelven 120 mg (0,65 milimoles) de (Z)-3-metoxi-
carbonilmetilen-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en
5 ml de 1,2-dimetoxietano seco y 5 ml de tolueno seco y la
solución se agita a -30° en atmósfera de nitrógeno seco mien-
tras se agrega gota a gota 0,5 ml de una solución al 20 % de
30 hidruro de di-isobutilaluminio en tolueno. Una vez completa-
da la adición, la mezcla se agita entre -30 y -10° durante
1 hora. Se añade 1 ml de metanol a la solución que después se
diluye con 30 ml de acetato de etilo. La solución se lava
una vez con salmuera saturada a la que se han añadido algu-

1 nas gotas de HCl 2 N. Se seca la solución y el disolvente se
evapora a presión reducida para dar una goma amarilla. La
goma se cromatografía sobre 10 g de gel de sílice empleando
acetato de etilo/éter de petróleo (p.e. 60-80°) para dar el
5 compuesto del título como aceite incoloro (5 mg).

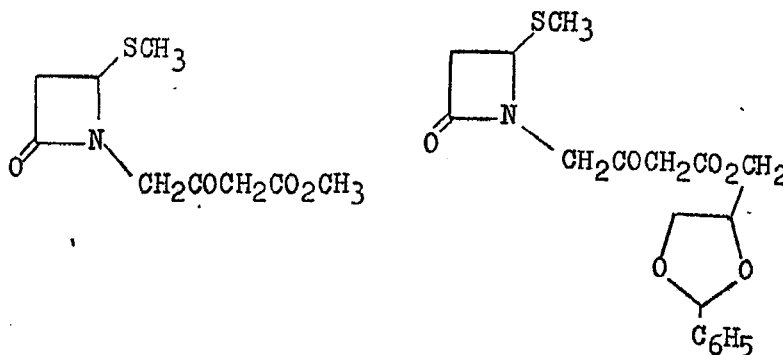
ν_{\max} (CHCl₃): 3350 (OH de hidroxilo), 1793 (C=O de
β-lactama), 1695 (C=C olefínico) cm⁻¹.

10 δ (CDCl₃): 2,95 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,38 (dd, J
16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,56 (d, 17 Hz, 1H, C(2)H), 4,18
(d, 7 Hz, 2H, CH₂O), 4,52 (d, J 17 Hz, 1H, C(2)H), 4,60
(t, J 7 Hz, 1H, H olefínico), 5,47 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

EJEMPLO 83.1

4-(4-Metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de 2,3-benci-
lidendioxipropilo

15



20

25

Se convierten 460 mg (2 milimoles) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de metilo y 1,0 g de 2,3-bencilidendioxipropilol en el compuesto del título, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6.1. El compuesto del título se obtiene como goma incolora (465 mg).

ν_{\max} (CHCl₃): 1760 (C=O de β-lactama), 1740 (hombro)
(C=O de cetoéster) cm⁻¹.

30

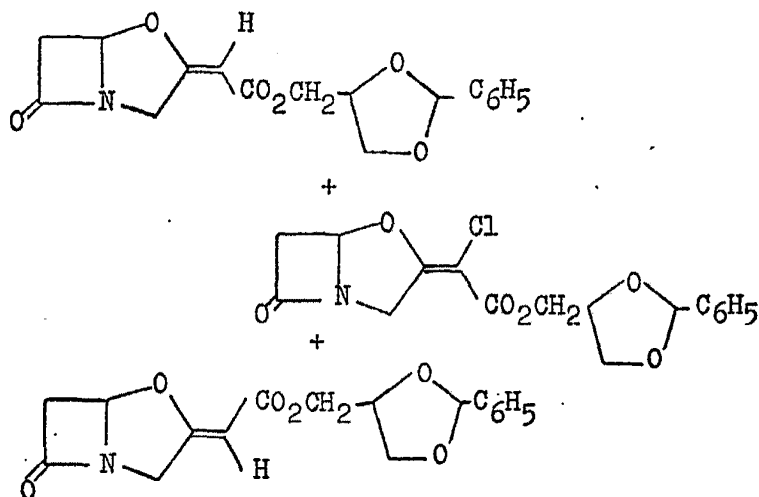
δ (CDCl₃): 2,00 (s, 3H, SCH₃), 2,97 (dd, J 16, J' 2 Hz,
1H, CHH de β-lactama), 3,45 (dd, J 16, J' 5 Hz, 1H, CHH de

1 β -lactama), 3,53 y 3,59 (ambos s, 2H, COCH₂CO), 3,65-4,70 (complejo, 7H, NCH₂CO, OCH₂, OCH₂, OCH), 4,87 (m, 1H, CH de β -lactama), 5,86 y 5,99 (ambos s, 1H, OCH(Ph)O), 7,40 (s, 5H, Ar-H).

5 EJEMPLO 83.2

(E) y (Z)-3-{(2,3-Bencilidendioxi)propoxicarbonilmetilen-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona y (Z)-3-{(2,3-bencilidendioxi)propoxicarbonilclorometilen}-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona

10



20

Se sometén 215 mg (0,56 milimoles) de 4-(4-metiltio-2-oxoazetidín-1-il)-3-oxobutirato de 2,3-bencilidendioxi al procedimiento descrito en el Ejemplo 6.2. Por cromatografía del producto crudo se obtienen, por orden de elución, los siguientes compuestos:

25

(Z)-3-{(2,3-bencilidendioxi)propoxiclorometilen}-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (3 mg).

30

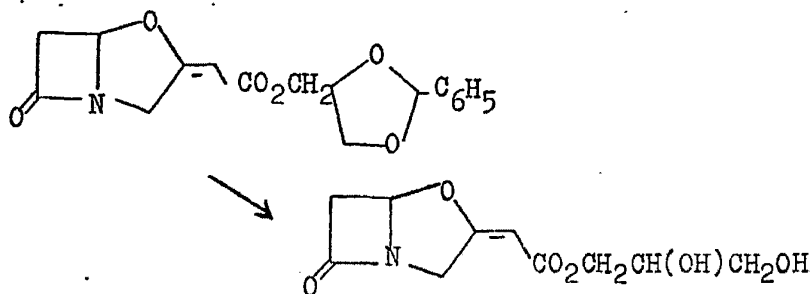
λ_{\max} (EtOH): 238,5 nm.

ν_{\max} (CHCl₃): 1803 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de éster),

- 1 1643 (C=C olefínico) cm^{-1} .
(E)-3-((2,3-bencilidendioxi)propoxycarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (64 mg).
- 5 (Encontrado: M^+ , 331,1046. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ requiere 331,1056).
 λ_{max} (EtOH): 235,5 ($\epsilon = 17000$) nm.
 ν_{max} (CHCl_3): 1800 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de éster), 1655 (C=C olefínico) cm^{-1} .
- 10 δ (CDCl_3): 3,00 (d, J 16 Hz, 1H, C(6)H), 3,43 (dd, J 16, J' 2 Hz, 1H, C(6)H), 3,6-4,6 (complejo, 6H, CH_2O , CH_2O , CHO, C(2)H), 4,99 y 5,02 (ambos dd, J 18, J' 2 Hz, 1H, C(2)H), 5,48 (t, J 2 Hz, 1H, H olefínico), 5,53 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H), 5,74 y 5,88 (ambos s, 1H, OCH(Ph)O), 7,32 (s, 5H, Ar-H).
- 15 m/e: 331 (M^+ , 5 %), 330 (4), 302 (2), 247 (17), 225 (80), 198 (14), 183 (13), 179 (16), 162 (11), 152 (20), 149 (27), 110 (22), 105 (100), 91 (83).
(Z)-3-((2,3-bencilidendioxi)propoxycarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona como goma incolora (7 mg).
- 20 λ_{max} (EtOH): 236 ($\epsilon = 15200$) nm.
 ν_{max} (CHCl_3): 1800 (C=O de β -lactama), 1710 (C=O de éster), 1665 (C=C olefínico) cm^{-1} .
- 25 m/e: 331 (M^+ , 0,4 %), 330 (0,8), 247 (3,5), 225 (3) 179 (100), 149 (16), 105 (20), 91 (26).
- 30

EJEMPLO 84

(E)-3-((2,3-Dihidroxi)propoxycarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-bi-
ciclo {3.2.0}heptan-7-ona



Se añaden 41 mg de (E)-3-((2,3-bencilidendioxi)propoxycarbonilmetilen)-4-oxa-1-aza-biciclo{3.2.0}heptan-7-ona en 2 ml de tetrahidrofurano a una mezcla de 50 mg de paladio al 10 % en carbón y 10 ml de tetrahidrofurano que ha sido sacudida en atmósfera de hidrógeno durante 10 minutos. La mezcla se sacude bajo una atmósfera de hidrógeno a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden otros 50 mg de paladio al 10 % en carbón a la mezcla y se prosigue la hidrogenación durante 30 minutos más. El catalizador se separa por filtración y se lava con tetrahidrofurano. Por evaporación del disolvente del filtrado se obtiene el compuesto del título como goma incolora (30 mg).

λ_{\max} (EtOH): 233,5 (ϵ 17400) nm.

ν_{\max} (CHCl₃): 3350 (OH de hidroxilo), 1800 (C=O de β -lactama), 1705 (C=O de éster), 1650 (C=C olefínico) cm⁻¹.

δ (CDCl₃): 3,00 (ancho 2H, OH), 3,05 (d, J 16,5 Hz, 1H, C(6)H), 3,40-4,10 (complejo, 5H, C(6)H), C(2)H, CH₂O, CHO), 4,15 (d, J 5 Hz, 2H, CH₂O), 5,02 (dd, J 18, J' 1Hz, 1H, C(2)H), 5,47 (t, J 1 Hz, 1H, H olefínico), 5,59 (d, J 2 Hz, 1H, C(5)H).

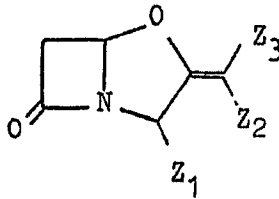
1

Demostración de la eficacia

5

a. Los compuestos de esta invención fueron ensayados por métodos convencionales para determinar su efecto sobre los valores de las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de la ampicilina contra ciertas bacterias productoras de β-lactamasa. Los resultados para los compuestos de fórmula

10



son los siguientes:

15

CMI para la ampicilina (µg/ml)
en presencia de 5 µg/ml de com-
puesto de ensayo

20

25

Z ₁	Z ₂	Z ₃	Klebsiella E 70	Staphylococ- cus aureus Russell
H	CO ₂ Na	H	16-31	100
H	CO ₂ CH ₃	CH ₃	16	0,8
H	CO ₂ Na	CH ₃	1,56	1,56
H	CO ₂ Na	C ₆ H ₅	3,1	1,56
H	COCH ₃	CH ₃	1,56	0,4
CO ₂ Na	H	C ₆ H ₅	8-16	0,2
CO ₂ CH ₃	H	3-tienilo	-	0,3
CO ₂ Na	H	3-tienilo	8	0,1
CO ₂ Na	H	p-C ₆ H ₄ OH	3,1	0,6

30

Las CMI de la ampicilina en estos ensayos contra Klebsiella aerogenes E 70 y Staphylococcus aureus Russell fueron: >2000, >2000 y 250 µg/ml, respectivamente. Las CMI de la mezcla sinérgica fueron: >500, >500 y >62,5 µg/ml contra estos organismos.

1

b. Los compuestos de la invención no presentan elevadas toxicidades agudas; así, por ejemplo, el compuesto donde Z_2 es H, Z_3 es C_6H_5 y Z_1 es CO_2Na no produce ninguna muerte en un grupo de ratones cuando se administra -

5 subcutáneamente a razón de 1000 mg/kg y el compuesto donde Z_1 es H, Z_2 es CO_2Na y Z_3 es C_6H_5 no produce ninguna muerte en un grupo de ratones cuando se administra subcutáneamente a razón de 250 mg/kg.

5

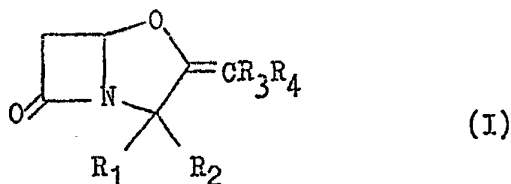
10

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de β -lactama de fórmula (I)

15



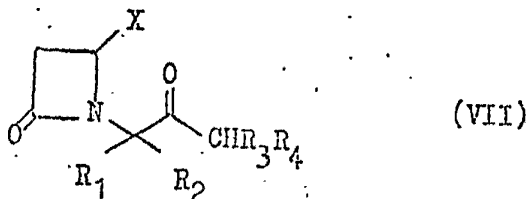
20

donde R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; R_2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo carboxilo opcionalmente salificado o esterificado; R_3 es un átomo de hidrógeno o de cloro, un grupo alquilo opcionalmente sustituido o un grupo conjugante y -

R_4 es un grupo conjugante; cuyo procedimiento consiste en someter a una reacción de eliminación de HX con cierre de

25 anillo, un compuesto de fórmula (VII)

25



30

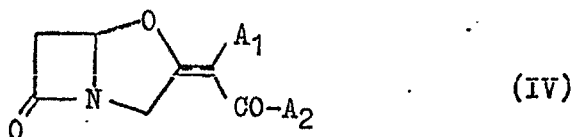
ME

1 donde X es Cl o Br y R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son los definidos en
relación con la fórmula (I), en un disolvente no hidroxili-
lico inerte, en presencia de una base a una temperatura -
comprendida entre -40 y $+30^{\circ}\text{C}$ y después, opcionalmente, -
5 cuando R_2 en el compuesto de fórmula (VII) es un grupo és-
ter carboxílico, convertir el grupo éster de ácido carbo-
xílico del producto obtenido, en un grupo ácido carboxíli-
co propiamente dicho o en una sal del mismo.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R_1 es un átomo de hidrógeno, R_2 es un átomo de hidró-
geno y X es Cl.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R_1 es un átomo de hidrógeno, R_2 es un grupo ácido car-
boxílico esterificado y X es Cl.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (IV):

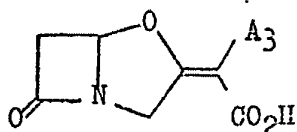


20 donde A_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo,
fenilo o tienilo y A_2 es un grupo hidrocarburo opcionalmen-
te sustituido.

25 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4,
donde A_1 es un grupo metilo y A_2 es un grupo alquilo infe-
rior o fenilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
adaptado a la preparación de un éster de un compuesto de fó-
mula (V):

1



(V)

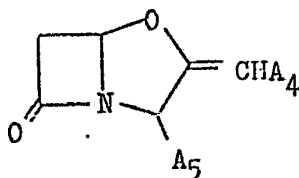
5

donde A_3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo arilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde A_3 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, etilo, n-propilo, fenilo, hidroxifenilo, metoxifenilo o tienilo.

10

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VI):



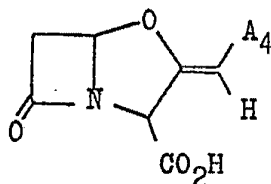
(VI)

15

donde A_4 es un grupo arilo y A_5 es un átomo de hidrógeno o un grupo ácido carboxílico esterificado.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 3, adaptado a la preparación de un compuesto de fórmula (VIa):

20



(VIa)

donde A_4 es un grupo arilo.

25

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde A_4 es un grupo fenilo, p-hidroxifenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2- ó 3-tienilo ó 2- ó 3-furilo.

30

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde, después de la etapa de eliminación de HX con cierre de anillo, se convierte un grupo éster de ácido carboxílico en un grupo ácido carboxílico propiamente dicho o en una sal del mismo.

mg

1

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, donde la conversión de un grupo éster comprende la hidrólisis o la hidrogenólisis del mismo para formar una sal de sodio, de litio o potasio.

5

13. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
B -LACTAMA.

10

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento treinta y una páginas mecanografiadas.

Madrid, 3 de Febrero de 1.977

BERNARDO UNGRIA
p.p.

15

20

25

30

ME