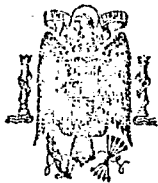


MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10 ES

11

NUMERO

468.314

10 AI

21

22

FECHA DE PRESENTACION

29-3-1978

|                 |           |         |
|-----------------|-----------|---------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA  | 33 PAIS |
| 31 NUMERO       |           |         |
| 36613/77        | 30-3-1977 | Japón   |

|                        |                                |                                      |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|                        | C07D                           |                                      |

|  |
|--|
| 54 TITULO DE LA INVENCION  |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE ACIDO OXAZOLINO AZETIDINILPENTENOICO" |

|                      |
|----------------------|
| 71 SOLICITANTE (S)   |
| SHIONOGI & CO., LTD. |
| (BB.28867)           |

|  |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE                          |
| 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón |

|  |
|--|
| 72 INVENTOR (ES)   |
| Teruji TSUJI, Mitsuru YOSHIOKA, Shoichiro UYEO, Yoshio HAMASHIMA, Ikuo KIKKAWA y Wataru NAGATA |

|                 |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
|                 |

|                                 |
|---------------------------------|
| 74 REPRESENTANTE                |
| DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ |
| (P.-68.519)                     |

jga

UNE A-4 MOD. 3106

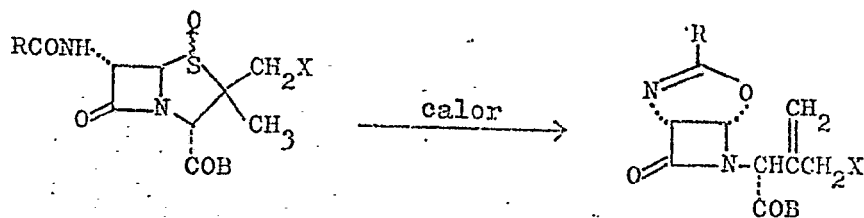
UTILICELSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

BAD ORIGINAL

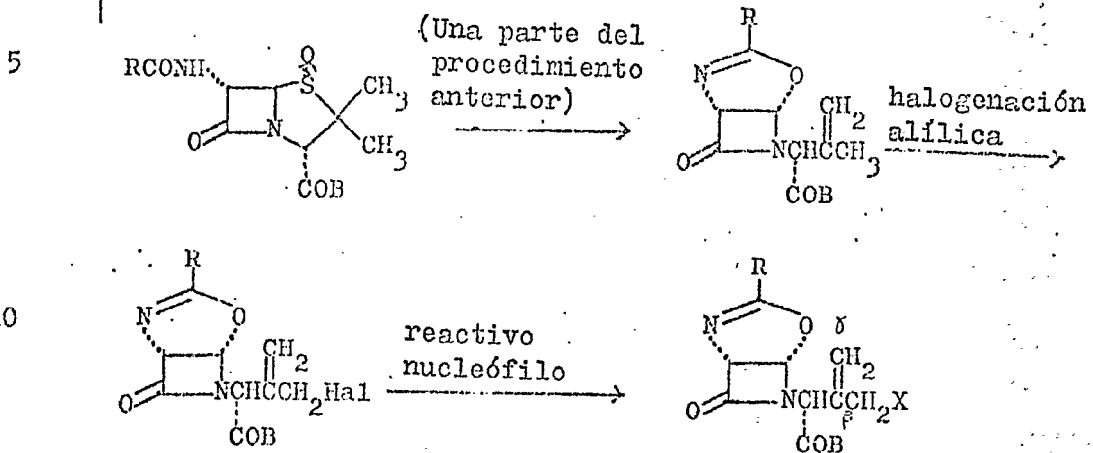
1            Esta invención se refiere a un procedimiento para --  
preparar derivados de ácido oxazolinoazetidilpentenoico--  
co.

5            I. Introducción

Los derivados de ácido oxazolinoazetidilpentenoico  
II y IV dados en la página 3 se han descrito en la soli-  
citud de patente española Nº 465.828 de la firma solici-  
tante, presentada el 7 de Enero de 1978, que reivindica--  
la prioridad de Convenio basada en la solicitud de paten-  
te Japonesa nº 52-1760, en la que los compuestos se prepa-  
ran a partir de compuestos de metil-6-alfa-amidopenam sus-  
tituidos en posición 2 por acción del calor y preferible-  
mente un reactivo desulfurante, por ej. trifenilfosfina.  
Sin embargo, las 6-epipenicilinas de partida que tienen -  
un metilo sustituido sobre el anillo de penam son bastan-  
te difíciles de preparar, y el proceso se hace poco prác-  
tico. Para resolver este problema, en la presente inven-  
ción se buscaron métodos más directos para preparar los -  
compuestos pretendidos, encontrando un nuevo procedimien-  
to de halogenación y una sustitución nucleófila para obte-  
ner varias clases de los compuestos deseados de modo mucho  
más conveniente, como se muestra en el esquema siguiente:  
(procedimiento anterior)



1 (Procedimiento de la presente invención)



15 (donde R es un grupo acilo menos carbonilo,  
COB es carboxi o carboxi protegido,  
Hal es halógeno, y  
X es un grupo nucleófilo).

20 El doble enlace en la posición beta(gamma) puede des-  
plazarse con una base, y el grupo nucleófilo X puede sus-  
tituirse por otro grupo nucleófilo X por sustitución u --  
otras reacciones para dar los compuestos deseados.

25 Los compuestos se usan para preparar compuestos anti-  
bacterianos potentes, l-destia-l-oxacefalosporinas, como  
se describe en lo que sigue:

## II. Definición

30 Esta invención se refiere a procedimientos para pre-  
parar derivados de ácido oxazolinoazetidilpentenoico, -  
especialmente los representados por la fórmula



1 Para las fórmulas anteriores, los grupos R represen-  
tativos contienen usualmente 1 a 15 átomos de carbono e -  
incluyen hidrógeno, alcoholo (por ej. metilo, etilo, iso-  
propilo, pentilo, terc-butilo), aralcoholo (por ej. bencilo,  
5 lo, fenetilo, difenilmetilo), ariloxialcoholo (por ej. is  
noximetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo) y arilo (por ej.  
feni, naftilo). Estos grupos pueden estar sustituido --  
además con, por ej. hidroxilo, aciloxi, alcoxi, oxo, amino,  
acilamino, nitro, alcoholo, carboxi, carboxi protegido, -  
10 ciano, halógeno, o sustituyente similar, o pueden ser in-  
saturados. La parte de arilo de los grupos anteriores --  
puede ser un grupo heterocíclico aromático de cinco o de  
seis miembros.

15 El grupo RCO puede separarse del núcleo de cefalospo-  
rina buscado, o introducirse en él, de modo conveniente,  
si se desea. Por lo tanto, la estructura de R puede va-  
riar ampliamente independientemente del grupo R en el ma-  
terial de partida o en el buscado. La estructura debe de  
seleccionarse desde el punto de vista de la estabilidad -  
20 durante la reacción.

25 El carboxi protegido en COB contiene preferiblemente  
hasta 20 átomos de carbono, y es el convencional en la --  
química de las beta-lactamas. En general, el carboxi en  
COB está protegido en las formas de éster incluyendo éste-  
res de alcoholo (por ej. de metilo, etilo, terc-butilo, -  
ciclopropiletilo); aralcoholo (por ej. bencilo, fenetilo,  
difenilmetilo, tritilo); arilo (por ej. fenilo, indanilo);  
de metal-orgánico (por ej. trimetilsililo, etoxidimetilsililo,  
30 trimetilestannilo), o ésteres similares, amida (dii-  
sopropilhidrazida), sal, anhídrido de ácido o halogenuro

1 de ácido. Esta parte B protectora puede tener sustituyen-  
tes adicionales, especialmente halógeno, hidroxilo, aciloxi,  
2 oxo, acilamino, nitro, alcoholo, carboxi, carbalcoxi, cigo-  
3 no, carbamoilo, acilo, y su parte de arilo incluye un gru-  
4 po en anillo heteroaromático. En general, el grupo pro-  
5 tector se separa en una reacción posterior, y la estructu-  
ra puede variarse ampliamente sin cambiar la esencia de  
esta invención.

10 El grupo nucleófilo incluido en X ó Y (véase pág. 9 )  
incluye cada grupo introducido en lugar de un acetoxi en  
la posición 3 de las cefalosporinas. Son representativos  
de ellos los halógenos (por ej. cloro, bromo, yodo), hi-  
droxi, aciloxi (por ej. nitroxilo, formiloxi, acetoxi, tri-  
15 fluoroacetoxi, beta-hidroxipropioniloxi, alfa-haloacetoxi,  
nicotinoiloxi, carbamoiloxi, metoxicarboniloxi), alcoholo  
xi (por ej. metoxi, etoxi, tetrahidropiranioloxi), tiocar-  
bamoiltio, alcoholiltio, ariltio (por ej. tio heteroaromáti-  
co incluyendo 1-alcohol- ó 1-alcoholo sustituido-tetrazol-  
-5-iltio, 1,3,4-tiadiazol-5-iltio, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-  
20 -5-iltio, 1,2,3-triazol-4-iltio, 1-alcohol-5-hidroxilo-6-oxo-  
-1,6-dihidro-1,3,4-triazin-2-iltio, alcoholisulfinilo, aril  
sulfinilo, o nucleófilos similares.

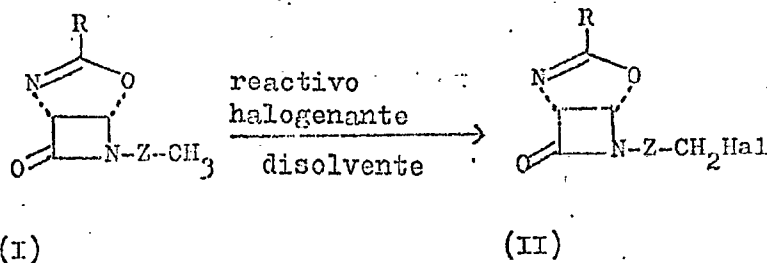
25 Cuando el grupo R, COB, X ó Y tiene una parte que --  
conduce a una reacción secundaria desfavorable, la parte  
puede protegerse antes y desprotegerse después de la reac-  
ción. Tal caso está incluido también en el alcance de es-  
ta invención.

### III. Halogenación

30 La halogenación de esta invención se muestra por me-  
dio del siguiente esquema de reacción, y comprende la --

1 reacción del compuesto I con un reactivo de halogenación  
 en un disolvente inerte, a por ej.  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , duran-  
 te por ej. 0,5 a 24 horas, para dar el compuesto II.

5



10

(donde R, Z y Hal son como se han definido antes).

15

#### Materiales de partida:

Los materiales de partida (I) pueden prepararse por acción de trifenilfosfina sobre un 1-óxido de 6-epi penicilina conocido, o compuestos estrechamente relacionados, a temperatura elevada, por el método descrito en la solicitud de patente también en tramitación citada. - Un doble enlace en Z puede desplazarse con una base, por ej. trietilamina.

20

#### Reactivos halogenantes

Los reactivos halogenantes de esta reacción son los capaces de introducir un átomo de halógeno en una posición alílica. Los ejemplos típicos de ellos -- incluyen halógeno molecular (por ej. cloro, bromo, yodo, cloruro de yodo, cloruro de bromo), halogenuros de azufre, hipohalogenitos (por ej. hipohalogenito de terci-butilo), halogenuros de cobre (por ej. bromuro de cobre),

30

07048

1 -compuestos de halogenuro de selenio (por ej. oxihalogenuro de selenio, halogenuro de fenilselenio, tetracloruro de selenio), halogenuro de sulfurilo, halogenuro de tioni-  
5 lo, N-haloamida ó N-haloimida (por ej. N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, N-bromoacetamida, N-cloroacetamida, N-cloroftálimida, Chloramine T, Chloramine B), ácido N-haloisocianúrico, halogenuro de arilsulfenilo, halogenuro de quinolin-2-sulfenilo, halogenuro de o-nitrofenilsulfenilo), dicloruro de yodobenceno, perhalogenuro de halogenohidrato de piridina, y similares. En los ejemplos anteriores, la parte de halógeno preferible es cloro o bromo, aunque el yodo también es utilizable.

#### Disolvente

15 La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente inerte. Los ejemplos de los disolventes representativos incluyen los hidrocarburos (por ej. pentano, hexano, ciclohexano, benceno); hidrocarburo halogenado (por ej. cloruro de metileno, cloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno), disulfuro de carbono, éter, (por ej. éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dioxano), ésteres (por ej. acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, benzoato de metilo), nitrilos (por ej. acetonitrilo, benzonitrilo), amidas (dimetilformamida, dimetilacetamida, hexametilfosforotriamida), ácidos carboxílicos (por ej. ácido fórmico, ácido acético), bases (por ej. piridina, quinoleína), alcoholes (por ej. metanol, etanol, terc-butanol) y otros disolventes inertes para las reacciones orgánicas, y agua o mezclas de los mismos.

30

07048

1 Temperatura y tiempo

La temperatura de reacción se establece en general en  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , y preferiblemente de  $20$  a  $80^{\circ}\text{C}$ , cuando la reacción tarda usualmente de 30 minutos a 24 horas para ser completa, pero estos valores varían en función de los materiales de partida, los reaccionantes, la concentración, los disolventes y el acelerante de reacción.

5 Aceleración óptima

Si se requiere, pueden usarse un iniciador de radicales (por ej. peróxidos, perácidos, azobisisobutironitrilo), irradiación lumínica, un reactivo aceptor de halogenuro de hidrógeno, tal como una base (por ej. piridina, trietilamina, urea, óxidos de metales alcalino-térreos), epóxidos (por ej. óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de ciclohexano), u otros acelerantes, para favorecer la reacción.

10 Ejemplo preferible

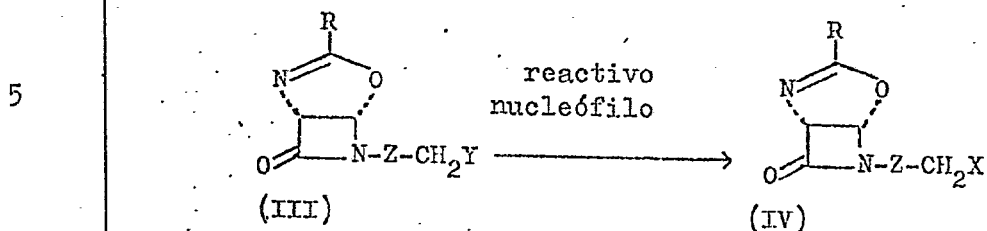
En un ejemplo preferible, una disolución de un material de partida (1 parte) en un disolvente (50 a 50 volúmenes) se mezcla con un reactivo halogenante (1 a 2 equivalentes), usualmente con calentamiento a  $80^{\circ}\text{C}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ , si se requiere bajo un gas inerte (por ej. nitrógeno, argón) y opcionalmente en presencia de un iniciador de radicales, o un reactivo aceptor de halogenuro de hidrógeno o con irradiación.

15 IV. Sustitución con un reactivo nucleófilo

Esta invención incluye también la sustitución de un grupo nucleófilo Y en un Compuesto (III) por otro grupo nucleófilo X más fuerte, por acción de un reactivo nucleófilo para introducir el grupo X y dar Compuestos (IV), según

30  
07048

1 el siguiente esquema de reacción:



10

(donde R, Z y X son como se han definido antes; e  
Y es un grupo nucleófilo sustituible por X).

Reactivo nucleófilo

15

Esta reacción se efectúa poniendo el Compuesto III -  
en contacto con un reactivo nucleófilo en un disolvente.  
Los reactivos nucleófilos típicos incluyen un ácido libre  
o una sal de un ácido seleccionada de una sal de metal al  
calino (por ej. una sal de litio, una sal de sodio, una -  
sal de potasio), una sal de metal pesado (por ej. sal de  
20 plata, sal de mercurio, sal de plomo, sal de cobre), una  
sal de base orgánica (por ej. sal de trietilamina, sal de  
1,1,3,3-tetrametilguanidina), y una sal de amonio cuaterna  
rio (por ej. sal de tetraetilamonio, sal de trimetilbencila  
monio, sal de metiltrifenilfosfonio) o de un ácido carboxí  
25 lico (por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido propióni  
co, ácido pivalico, ácido benzoico), mercaptano (por ej. -  
fenilmercaptano, 1-metiltetrazol-5-mercaptano, 1-alcoholte  
trazol sustituido-5-mercaptano, 2-metil-1,3,4-tiadiazol-5-  
-mercaptano, 1,3,4-tiadiazol-5-mercaptano, 1,2,3-triazol-4-  
30 -mercaptano, 1-metil-4-hidroxi-5-oxo-1,6-dihidro-1,3,4-tria

1 zin-2-ilmercaptano), ácido sulfénico (por ej. ácido fenil sulfénico), halogenuro de hidrógeno, o ácidos similares.

Disolvente .....

5 El disolvente citado puede ser el descrito en la exposición sobre halogenación. Entre ellos, los preferibles comprenden los disolventes polares que favorecen las reacciones iónicas (por ej. alcohol, amida, sulfóxido, cetona, nitrilo o disolventes hidrocarbonado nitrado, o varios disolventes acuosos).

10 Temperatura y tiempo

La reacción puede efectuarse a, por ej.  $-30^{\circ}\text{C}$  a  $70^{\circ}\text{C}$  (para la introducción del hidróxido) usualmente a alrededor de la temperatura ambiente para una duración de un cuarto de hora (sustitución de cloro por yodo) a 20 horas (sustitución de cloro por formiloxi), y si se requiere bajo un gas inerte y con agitación.

15 Medida de aceleración opcional

20 La reacción puede acelerarse con un éter corona (por ej. dibenzo-18-corona-6-éter, ciclohexil-18-corona-6-éter) o un catalizador de transferencia de fase (por ej. bromuro de tetrabutilamonio), o aumentando la fuerza del anión. En algunos casos, la irradiación con luz puede acelerar también la reacción.

V. Otras modificaciones

25 Si se requiere, los productos II ó IV pueden convertirse en los compuestos dentro o fuera del alcance de las fórmulas II ó IV sometiéndolos a varias reacciones de modificación, por ej. hidrólisis con un ácido o una base, oxidación con un reactivo oxidante, incluyendo peróxidos, 30 tratamiento con un reactivo reductor, por ej. borohidruro

- 1 de sodio o trifenilfosfina, o transposición con calor, un ácido o una base, o reacciones similares. Por ejemplo
- 1) un producto en que X=aciloxi puede hidrolizarse para dar el Compuesto IV en el que X es hidroxí;
  - 5 2) un producto en que X=fenilsulfenilo puede tratarse con un reactivo oxidante, por ej. un perácido, para dar un Compuesto IV en el que X es fenilsulfinilo, y después experimentar transposición con una base para dar un Compuesto IV en el que X es fenilsulfeniloxi, que se hidroliza dando un compuesto en que X es hidroxí;
  - 10 3) un producto en el que X=cloro o bromo se trata con yoduro de sodio para dar un Compuesto II ó IV en el que X es yodo, y después con una sal de metal pesado (por ej. nitrato de plata, trifluoroacetato de plata, acetato de cobre, acetato de plomo, nitrato de cobre), o perclorato de metal alcalino, para dar un compuesto IV en el que X es hidroxí o aciloxi. Los acilatos pueden hidrolizarse con, por ej. una base.

#### VII. Productos y su utilidad

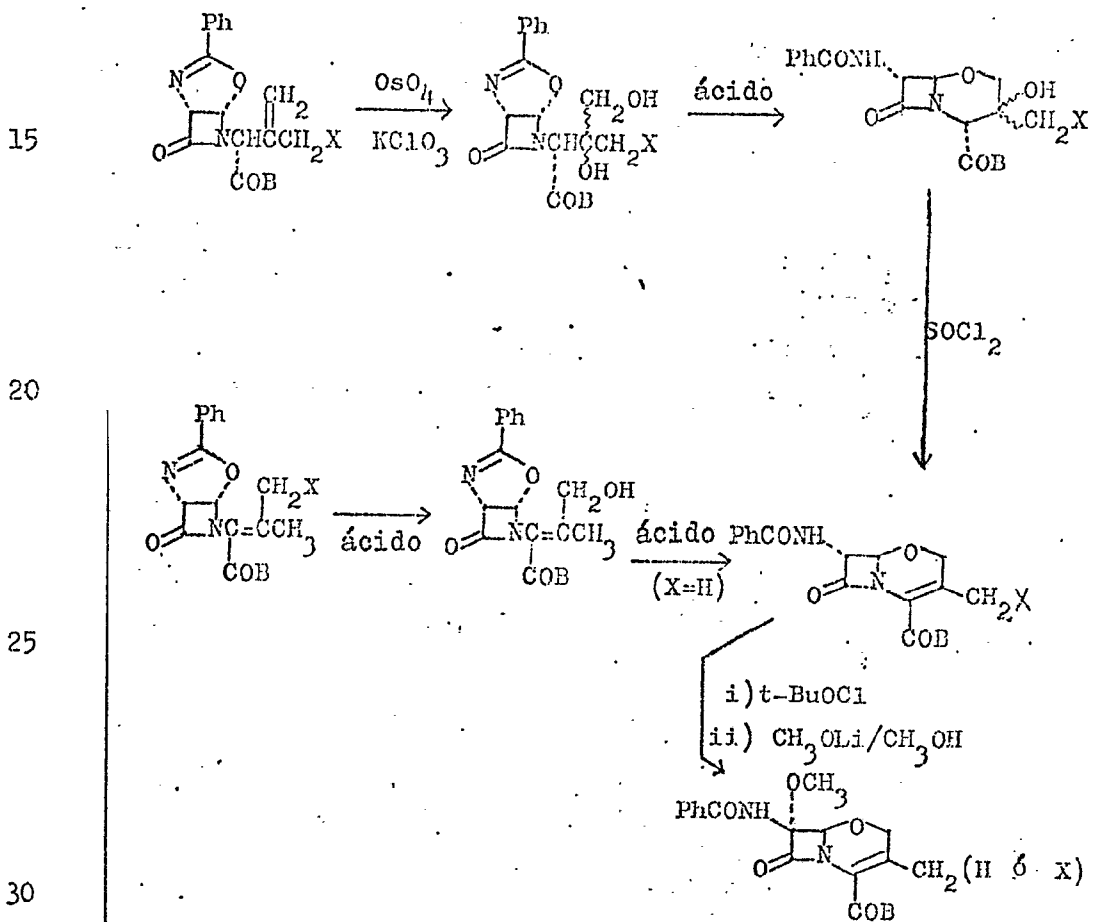
20 Los productos preparados para las reacciones anteriores pueden obtenerse, por ej. por concentración, extracción, lavado, u otros métodos convencionales para eliminar disolventes, los materiales de partida que no han reaccionado, los sub-productos, y otros contaminantes, y después

25 purificarse por reprecipitación, recristalización, cromatografía, tratamiento con un adsorbente, u otros métodos convencionales.

30 En el curso de dicha reacción o el tratamiento citados el desplazamiento del doble enlace o la isomerización puede tener lugar ocasionalmente. Estos casos están también

1 - incluidos en el alcance de esta invención.

Los productos pueden usarse como materiales de parti-  
da para preparar antibacterianos útiles, l-destia-l-oxace-  
falosporinas, por ejemplo, convirtiendo X en hidroxilo,  
5 convirtiendo el exometileno en un diol vecinal, y trata-  
miento posterior con un ácido para dar compuestos de l-des-  
tia-l-oxacefam, después se introduce un enlace doble en  
su núcleo, y finalmente se invierte la función 7 beta-ami-  
no para dar la función 7 beta-amino deseada, como se mues-  
tra en el esquema siguiente.

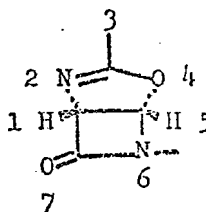


1 VIII. Ejemplos

Los ejemplos siguientes se dan para mostrar una explicación más detallada de algunas realizaciones de esta invención. En el esquema anexo, pH significa fenilo.

5 La estructura del núcleo, los números de posición, y la nomenclatura usada para algunos compuestos de los Ejemplos son los siguientes:

10



15

núcleo de (1R,5S)-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-eno.

20

La estereoquímica alrededor del carbono nº 1 es idéntica a la de la 6-epipenicilina en la posición 6, y la de alrededor del carbono nº 5 es la inversa de la de las penicilinas en la posición 5 y en las cefalosporinas en la posición 6.

25

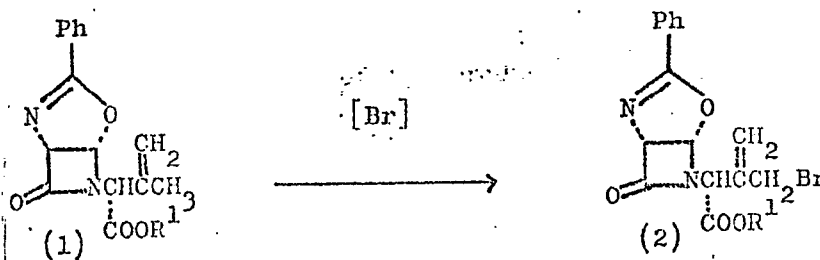
La estereoquímica alrededor del carbono alfa unido al COB es usualmente la misma que la de las penicilinas, pero no se limita a ésta.

30

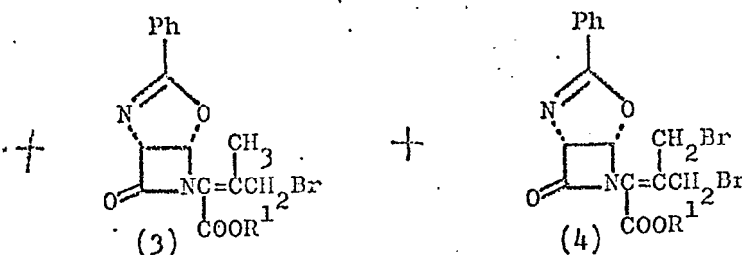
07048

1 PARTE I. HALOGENACION EN EL METILOEjemplo I-1Example I-1

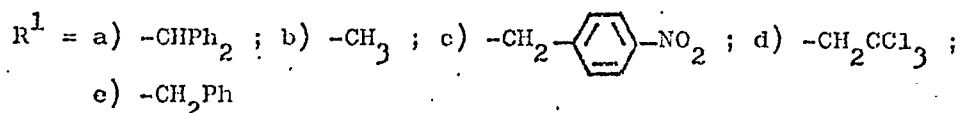
5



10



15



20

a) Una suspensión de 500 mg de (2R)-3-metil-2-((1R,5S)-3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-il)-3-butenato de difenilmetilo (1a,  $R^1 = -\text{CPh}_2$ ), 238 mg de N-bromosuccinimida y 25 mg de azobisisobutironitrilo en 40 ml de tetracloruro de carbono, se somete a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación. Al cabo de alrededor de 1 hora, la mezcla de reacción se mezcla con 25 mg más de azobisisobutironitrilo, se sometió a reflujo durante 30 minutos, se vertió en agua con hielo, y se sometió a extrac-

30

07048

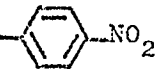
1 ción con cloruro de metileno. El extracto se lava con --  
agua, con disolución acuosa fría de hidrogeno carbonato --  
de sodio, y con agua, se secó sobre sulfato de sodio, y --  
se evaporó. El residuo (650 mg) muestra cuatro manchas --  
5 principales en el cromatograma de capa delgada (sistema --  
disolvente: benceno + acetato de etilo (20:1)/placa de --  
gel de sílice). El residuo se cromatografía sobre 16 g --  
de gel de sílice desactivado con 10% de agua. La elución  
con una mezcla (20:1) de benceno y acetato de etilo da los  
10 productos por el orden siguiente:


- 1) compuesto dibromado (4a;  $R^1 = -CHPh_2$ ): 23 mg, 3,5%;
- 2) una mezcla de compuesto monobromado (3a,  $R^1 = -CHPh_2$ ) y  
compuesto dibromado (4a,  $R^1 = -CHPh_2$ ): 153 mg, 23%;
- 3) compuesto monobromado (3a,  $R^1 = -CHPh_2$ ): 140 mg, 26,4%  
15 (una mezcla de isómeros geométricos);
- 4) compuesto monobromado (2a,  $R^1 = -CHPh_2$ ): 144 mg, 19%;
- 5) una mezcla de material de partida (1a,  $R^1 = -CHPh_2$ ) y  
compuesto monobromado (2a): 44 mg;
- 6) material de partida (1a,  $R^1 = -CHPh_2$ ): 57 mg, 11%.


20 b) De modo similar al anterior, el material de parti  
da (1b,  $R = -CH_3$ ) (870 mg) se trata con 611 mg de N-bromo  
succinimida y 57 mg de azobisisobutironitrilo en 36 ml de  
tetracloruro de carbono, para producir los correspondientes  
compuestos bromados, y estos últimos se cromatografiaron  
25 sobre gel de sílice desactivada con 10% de agua. La elu  
ción con una mezcla de benceno y acetato de etilo (2:1) da  
los productos por el orden siguiente:

- 1) compuesto dibromado (4b,  $R^1 = -CH_3$ ): 144 mg, 12,3%;
- 2) una mezcla de compuesto dibromado (4b,  $R^1 = -CH_3$ ) y com  
30 puesto monobromado (3b,  $R^1 = -CH_3$ ): 253 mg;

- 1 -3) compuesto monobromado (3b,  $R^1 = -CH_3$ ): 95 mg, 10,3%;  
 4) una mezcla de dos clases de compuestos monobromados ---  
 (3b y 2b,  $R^1 = -CH_3$ ): 163 mg;  
 5) compuesto monobromado (2b,  $R^1 = -CH_3$ ): 325 mg, 31,0%;  
 5 6) una mezcla de material de partida (1b,  $R^1 = -CH_3$ ) y com-  
 puesto monobromado (2b,  $R^1 = -CH_3$ ): 67 mg;  
 7) material de partida (1b,  $R^1 = -CH_3$ ): 22 mg.

c) De modo similar al anterior, se obtienen los com-  
 10 puestos bromados (2c, 3c y 4c;  $R^1 = -CH_2-$   )

a partir del correspondiente material de partida (1c,  $R^1 =$   
 ).

15 Los valores Rf de los Compuestos (4c), (3c), (2c) y -  
 (1c) [ $R^1 = -CH_2-$   ] en el cromatograma en capa fi-  
 na (sistema disolvente benceno-acetato de etilo (2:1)/pla-  
 ca de gel de sílice de Merck Co.) son de alrededor de 0,49,  
 20 0,42, 0,35 y 0,31, y la proporción cuantitativa es de alre-  
 dedor de 1:2:2:1.

d) De modo similar al anterior, a una disolución de -  
 98 mg de material de partida (1d,  $R = -CH_2OCl_3$ ) en 3,92 ml  
 de tetracloruro de carbono se le añaden 91,7 mg de N-bro-  
 25 mosuccinimida y 8,8 mg de azobisisobutironitrilo, y la mez-  
 cla se somete a reflujo durante 2 horas con agitación, se  
 diluye con acetato de etilo, se lava con disolución acuosa  
 de tiosulfato de sodio, con hidrogenocarbonato de sodio ---  
 acuoso y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se eva-  
 30 pora. El residuo (110 mg) se cromatografía sobre Columna

1 A Prepacked (de Merck Co.) que se eluye con una mezcla de  
 2 benceno y acetato de etilo (4:1) para dar los productos si-  
 3 guientes:

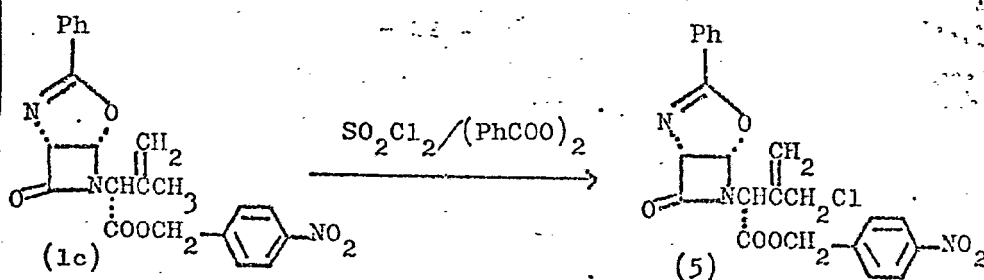
4 1) compuestos monobromados (3d,  $R^1 = -CH_2CCl_3$ ): 25 mg, 23%  
 5 (una mezcla de isómeros geométricos, de alrededor de -  
 6 2:1);

7 2) compuestos monobromados (2d,  $R^1 = -CH_2CCl_3$ ): 15 mg, 14%;

8 3) material de partida (1d,  $R^1 = -CH_2CCl_3$ ): 34 mg, 35%.

9 Ejemplo I-2

10

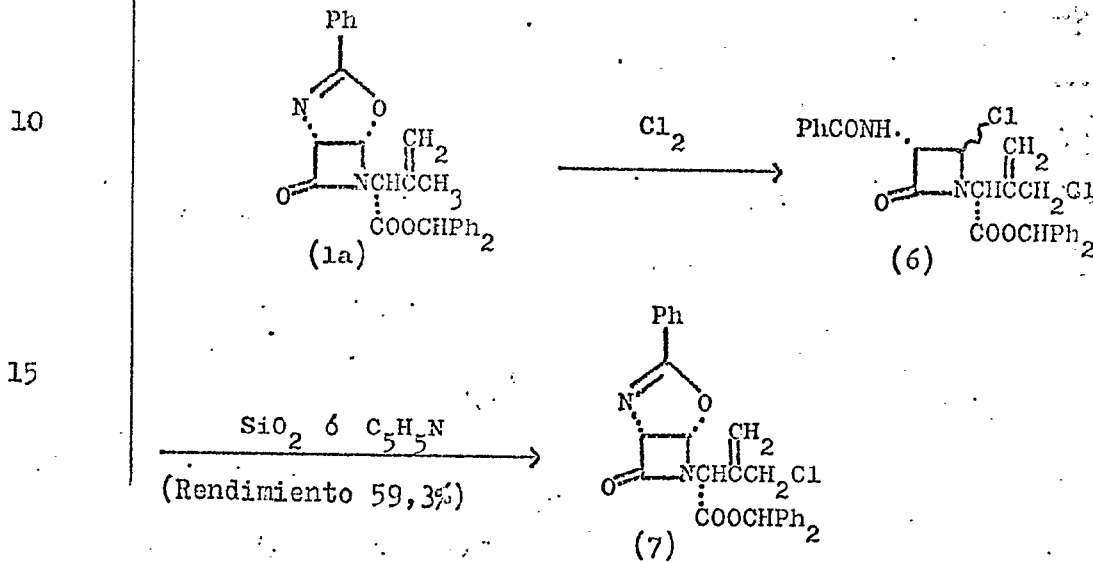


20

21 A una disolución de 113 mg de (2R)-3-metil-2-(1R,5S-  
 22 -3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo [3,2,0] hept-2-en-6-  
 23 -il)-3-butenoato de p-nitrobencilo (1c) en 2,2 ml de ben-  
 24 ceno se le añade 1 mg de peróxido de dibenzoilo, una pe-  
 25 queña cantidad de tamices moleculares y 23 microlitros de  
 26 cloruro de sulfurilo, y la mezcla se agita a temperatura  
 27 ambiente durante 2,5 horas, se vertió en disolución de hi-  
 28 drogeno carbonato de sodio acuoso y se somete a extracción  
 29 con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se -  
 30 seca y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 5,5 g

1 -de gel de sílice desactivada con 10% de agua, dando 19 mg  
 de (2R)-(1R,5S-3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]  
 hept-2-en-6-il)-3-clorometil-3-butenato de p-nitrobenci-  
 lo.

5 Ejemplo I-3



20

25 a) A una disolución de 4,525 g de (2R)-3-metil-2-(1R,  
 5S-3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]  
 hept-2-en-6-il)-3-butenato de difenilmetilo (1a) en 68 ml. de cloru-  
 ro de metileno se le añaden gota a gota 9,0 ml de disolu-  
 ción 1,66N de cloro en tetracloruro de carbono en un perío-  
 30 do de 30 minutos, con agitación y bajo atmósfera de nitró-

07048

1 geno. Al cabo de 25 minutos, la mezcla de reacción se --  
concentra a 20°C bajo presión reducida. El residuo, (2R)-  
-2-(3-alfa-benzamido-2-oxo-4-cloroazetidín-1-il)-3-cloro-

5 RMN:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,15 d + 4,45 d, cuart AB (12Hz) 2H,  
4,8-5,0 mH, 5,17sH, 5,50 sH, 6,17d(1Hz)1H,  
7,00sH, 7,2-8,0 m 15H,

se cromatografía sobre 135 g de gel de sílice desactivada  
con 10% de agua. La elución con una mezcla de benceno y  
10 acetato de etilo (6:1) produce 2,888 g (rendimiento de  
59,3%) de (2R)-2-[1R,5S]-3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabi-  
ciclo[3,2,0]hept-2-en-6-il]-3-clorometil-3-butenoato de di-  
fenilmetilo (7). P. de f. 104,5-106°C.

15 b) Una disolución de 100 mg de Compuesto (1a) en ace-  
tato de etilo se trata con una disolución (2,0 equivalen-  
tes molares) de cloro en tetracloruro de carbono a tempera-  
tura ambiente. El producto obtenido se trata con 1,2 equi-  
valentes de piridina durante 45 minutos con enfriamiento -  
con hielo, en lugar de cromatografía con gel de sílice, pa-  
20 ra dar 110 mg de Compuesto (7).

c) A una disolución de 1 g de Compuesto (1a) en 30 ml  
de acetato de etilo se le añaden 3,3 ml de disolución 1,66  
N de cloro en tetracloruro de carbono, y la mezcla se man-  
tiene a temperatura ambiente durante 10 minutos, se trata  
25 con 0,21 ml de piridina y se purifica por cromatografía so-  
bre gel de sílice dando 454 mg de Compuesto (7) y Compues-  
to (8) como subproducto.

30 d) Una disolución de 100 mg de Compuesto (1a) en 3 ml  
de cloruro de metileno se mezcla con 0,2 ml de una disolu-  
ción 1,66 N de cloro en tetracloruro de carbono a 38°C, --

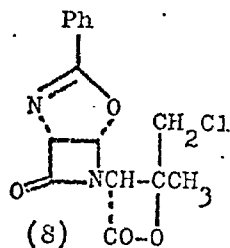
1 con agitación y bajo atmósfera de hidrógeno, dando el ---  
 Compuesto (7) tras cromatografía sobre gel de sílice.

e) Incluso si la reacción se efectúa a  $-20^{\circ}\text{C}$  se ob-  
 tiene el Compuesto (7).

5 f) A una disolución de 100 mg de Compuesto (1a) en 3  
 ml de cloroformo se le añaden 73 mg de dicloruro de yodo-  
 benceno bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se deja  
 reposar a temperatura ambiente durante la noche dando el  
 Compuesto (6), y este último se trata con piridina para  
 10 dar el Compuesto (7).

g) Si la misma reacción se efectúa bajo irradiación  
 lumínica se obtiene el mismo producto (6), pero se obtie-  
 ne como subproducto una gran cantidad de un Compuesto que  
 tiene un doble enlace saturado con cloro.

15



RMN:  $\delta_{\text{CD}_3\text{SOCD}_3}$  (1,39s+1,70s)3H,

[(3,82d+4,05d)ABq(11Hz)+4,12s]2H,

5,55s1H, [5,88d(3Hz)+5,65d(3Hz)]1H.

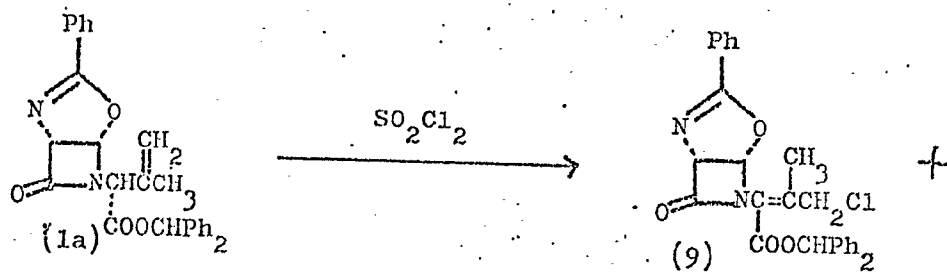
6,44d(3Hz)1H, 7.4 - 8,2m5H.

20

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1845, 1790, 1635  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Ejemplo I-4

25

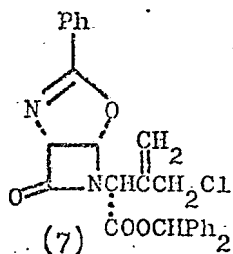


30

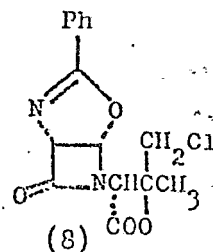
07048

1

5



+



10

15

20

A una disolución de 753 mg de Compuesto (1a) en 20 ml, de benceno se le añaden 1,86 g de óxido de calcio en polvo y 0,268 ml de cloruro de sulfurilo a temperatura ambiente, y la mezcla se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Después de terminada la reacción, la materia insoluble se separa por filtración, y el filtrado se evapora a temperatura ambiente bajo presión reducida. El residuo se disuelve en benceno, se lava con disolución acuosa al 5% de hidrogeno carbonato de sodio y con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice que se eluye con una mezcla (4:1) de benceno y acetato de etilo, dando 117 mg (rendimiento 14,5%) de Compuesto (9), 394 mg (rendimiento 48,8%) de Compuesto (7), y 98 mg (rendimiento 13,4%) de compuesto (8).

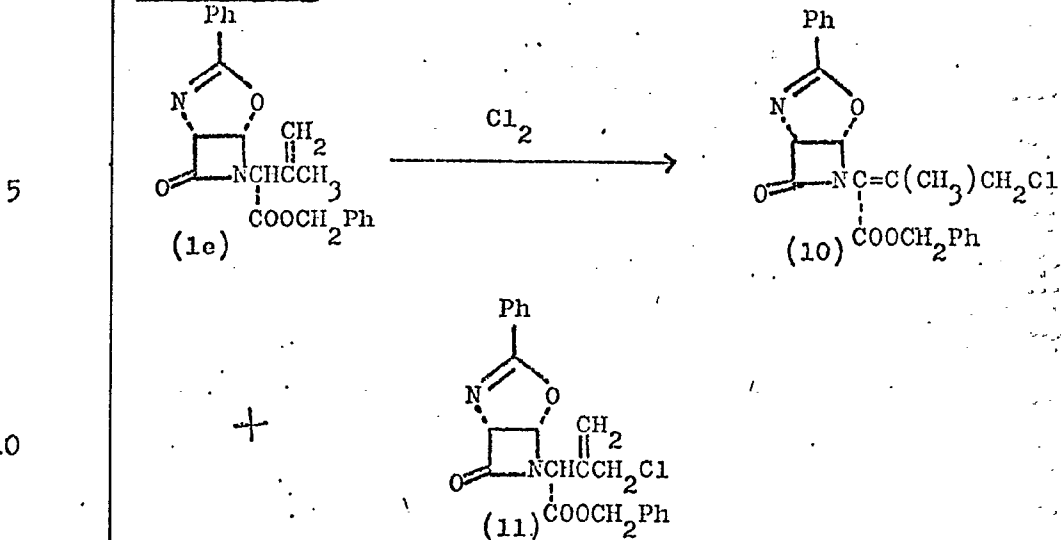
25

Como eliminadores de ácido pueden emplearse en la reacción óxido de propileno (10 moles), óxido de calcio (0,5-20 moles), piridina (1 mol), gel de sílice, urea (1 mol) y similares. Como disolvente pueden emplearse benceno y cloruro de metileno. Cuando la reacción se efectúa a 0 a 90°C, su terminación tarda de 10 a 100 minutos.

30

07048

## 1 - Ejemplo I-5



15

A una disolución de 6,00 g del material de partida - (1e,  $R^1 = -CH_2Ph$ ) en 180 ml de acetato de etilo se le añade de gota a gota una disolución (1,5 moles/l, 1,7 equivalentes) de cloro en tetracloruro de carbono durante 21 minutos. Al cabo de 15 minutos, la mezcla de reacción se mezcla con 180 ml de una disolución de 3,53 g de hidrogeno bicarbonato de sodio y 5,90 g de tiosulfato de sodio pentahidrato en agua, se diluye con 180 ml de acetona, se agita durante 2 horas y se somete a extracción con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo (7,58 g) se cromatografía sobre columna C Prepacked (E. Merck A.G.) que se eluye con una mezcla (2:1) de benceno y acetato de etilo para dar los compuestos siguientes:

20

25

- 30
- 1) una mezcla (1:1) de isómeros geométricos de Compuesto (10) y una mezcla del material de partida y el correspondiente producto de adición de cloro: 1,688 g (16%);
  - 2) Compuesto (11): 5,026 g (75,8%). Este se cristaliza en éter para dar 3,72 g (rendimiento 55,8%) del correspon

1 diente producto puro. P. de f. 68,5-69°C.

3) El material de partida, compuesto de clorhidrina: 82 mg

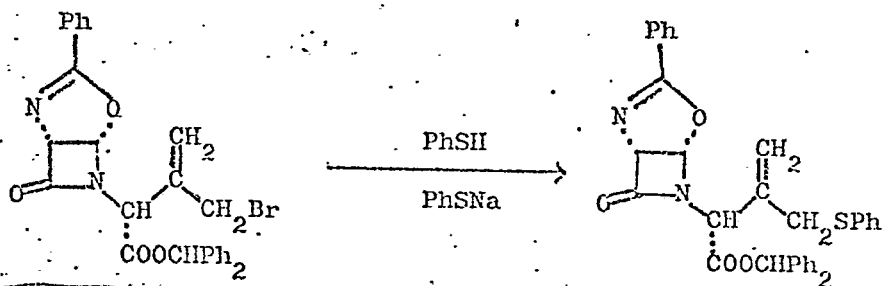
La Tabla I muestra las otras halogenaciones.

PARTE 2. POR SUSTITUCION NUCLEOFILA

5 Ejemplo II-1

Pueden prepararse 2-oxazolinoazetidínil-3-metilo sustituido-butenoatos a partir de 2-oxazolinoazetidínil-3-metilo adecuadamente sustituido-butenoatos por reacción con un nucleófilo en las condiciones de reacción mostradas en la Tabla II.

10 El procedimiento de reacción del N° 53 en la Tabla II (Parte 3) se ilustra a continuación para mostrar el procedimiento detallado.



25 A una disolución de 437 mg de (2R)-2-(3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]-hept-2-en-6-il)-4-bromo-3-exometilenbutirato de difenilmetilo en 10 ml de una mezcla (3:1) de acetona y metanol se le añaden 250 mg de fenilmercaptano y 250 mg de fenilmercaptida de sodio, y la mezcla se agita a temperatura ambiente 1 hora y a 35°C 1 hora, se vierte en agua y se somete a extracción con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se cromatografía so-

30

1 bre una columna de gel de sílice desactivada con 10% de -  
 agua. La elución con una mezcla (0:1 a 1:10) de acetato  
 de etilo y benceno da 400 mg (80% de rendimiento) de (2R)-  
 2-(3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-  
 5 -6-il)-3-feniltiometil-3-butenato de difenilmetilo.

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$  1787, 1755, 1636  $\text{cm}^{-1}$

### PARTE 3. MODIFICACIONES DIVERSAS

#### Ejemplo III-1

10

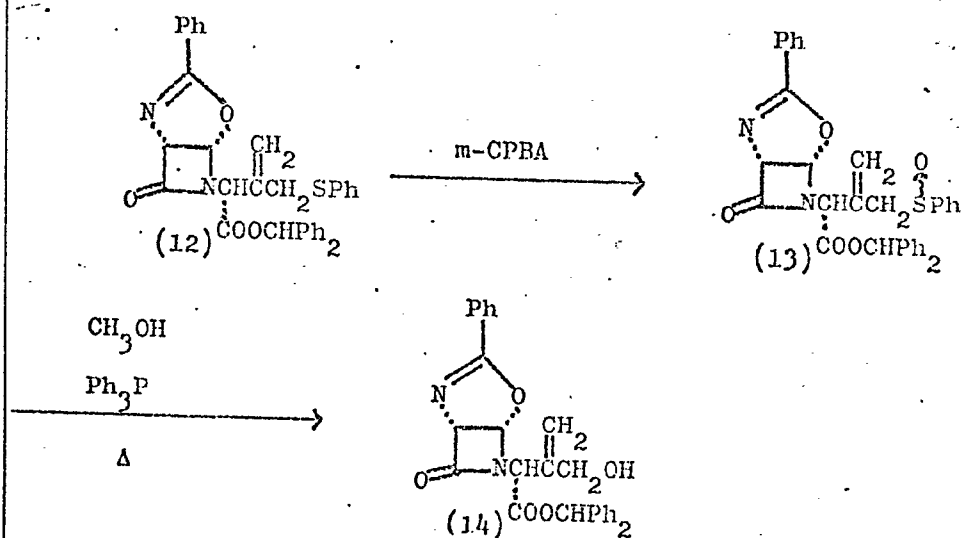
15

20

25

30

07048

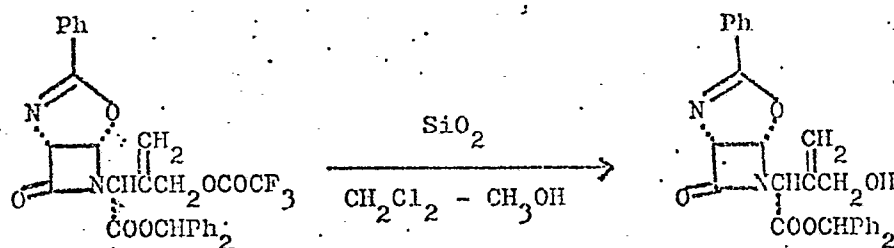


A una disolución de 703 mg de Compuesto (12) en 14 ml de cloroformo se le añade gota a gota una disolución de 220 mg de ácido m-cloroperbenzoico en 7 ml de cloroformo, y la mezcla se agita durante 10 minutos, se mezcla con 700 mg de trifenilfosfina y 70 microlitros de metanol y se somete a reflujo con calentamiento a 75°C. Una vez termina-

1 da la reacción, la mezcla se evapora bajo presión reducida.  
 El residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice -  
 desactivada con 10% de agua. La elución con benceno que  
 contiene 20-30% de acetato de etilo y la concentración  
 5 del producto de elución que contiene el producto deseado  
 por evaporación produce 401 mg (rendimiento 68%) de Com-  
 puesto (14).

Ejemplo III-2

10



15

20

25

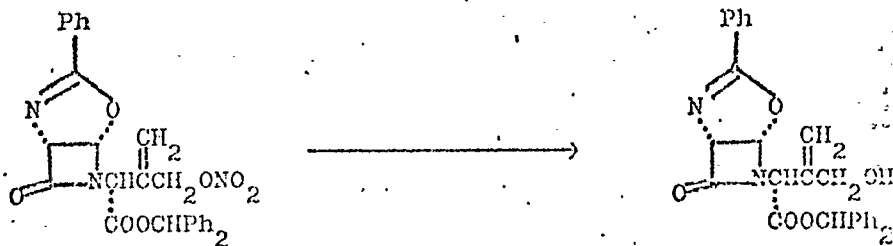
30

A una disolución de 240 mg de (2R)-2-(3-fenil-7-oxo-  
 -4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-il)-3-trifluoroa-  
 cetiloximetil-3-butenato de difenilmetilo en 10 ml de una  
 mezcla (4:1) de metanol y cloruro de metileno se le añaden  
 4,8 g de gel de sílice que contienen 10% de agua, y la mez-  
 cla se agita durante 30 minutos y se filtra. La torta del  
 filtro, gel de sílice, se lava varias veces con una mezcla  
 de metanol y cloruro de metileno. El filtrado y los líquu-  
 dos de lavado reunidos se evaporan a presión reducida. El  
 residuo oleoso se cromatografía sobre 12 g de gel de sílice.  
 La elución con una mezcla (2:1) de benceno y acetato  
 de etilo da 106 mg (rendimiento 53%) de (2R)-2-(3-fenil-7-  
 -oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-il)-3-hidro-

1 - ximetil-3-butenato de difenilmetilo y 90 mg (35% de recuperación) del material de partida.

Ejemplo III-3

5



10

15

20

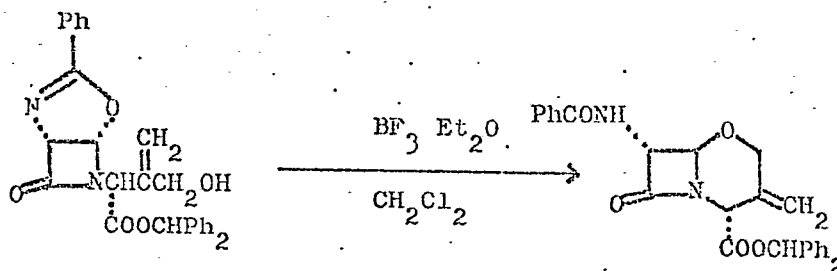
25

30

Se hace reaccionar (2R)-2-(3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-il)-3-yodometil-3-butenato de difenilmetilo con carbonato de calcio y nitrato de plata para dar una mezcla (1:3) de (2R)-2-(3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-il)-3-hidroximetil-3-butenato de difenilmetilo y (2R)-2-(3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-il)-3-nitroximetil-3-butenato de difenilmetilo, y la mezcla se disuelve en 4,5 ml de cloruro de metileno. A la disolución preparada anteriormente se le añaden gota a gota 0,5 ml de ácido acético, y la mezcla se mezcla con 300 mg de zinc, se agita a 0°C durante 15 minutos, se diluye con cloruro de metileno, se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía de capa fina produciendo 90 mg de (2R)-2-(3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hept-2-en-6-il)-3-hidroximetil-3-butenato de difenilmetilo.

1 Ejemplo del uso de los Compuestos (I)

5



10

A una disolución de 950 mg de (2R)-2-(3-fenil-7-oxo-4-oxa-2,6-diazabicyclo[3,2,0]-hept-2-en-6-il)-3-hidroxi-metil-3-butenato de difenilmetilo bruto en 15 ml de cloruro de metileno se le añaden 20 microlitros de eterato de trifluoruro de boro a temperatura ambiente, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1,5 horas, y se evapora. El residuo se cromatografía sobre 30 g de gel de sílice. La elución con una mezcla (4:1) de benceno y acetato de etilo da 0,636 g (rendimiento 81%) de 7alfa-benzamido-3-exometilen-1-oxa-1-destiacefan-4 alfa-carboxilato de difenilmetilo en forma de un material espumoso.

15

Este se isomeriza con trietilamina para dar 7 alfa-benzoilamino-3-metil-1-oxadestia-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

25

Este último se trata con terc-BuOCl y LiOCH<sub>3</sub> para dar 7 beta-benzoilamino-7 alfa-metoxi-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de difenilmetilo.

Las abreviaturas en las tablas que siguen significan lo siguiente:

30

|    |         |
|----|---------|
| Ac | acetilo |
| An | acetona |

|    |                                  |   |
|----|----------------------------------|---|
| 1  | -aq                              | acuoso  |
|    | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> - | fenileno  |
|    | DMSO                             | dimetilsulfóxido  |
|    | Et                               | etilo   |
| 5  | h                                | hora(s)   |
|    | i-                               | iso-  |
|    | min                              | minuto(s)   |
|    | on                               | durante la noche  |
|    | Ph                               | fenilo  |
| 10 | refl.                            | temperatura de reflujo  |
|    | rt                               | temperatura ambiente  |
|    | t-                               | terciario (ó terc-)   |
|    | Ts                               | p-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> - |

15

20

25

30

07048

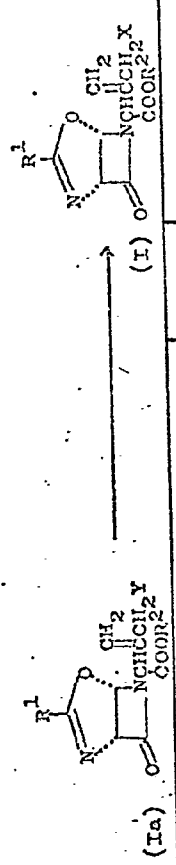
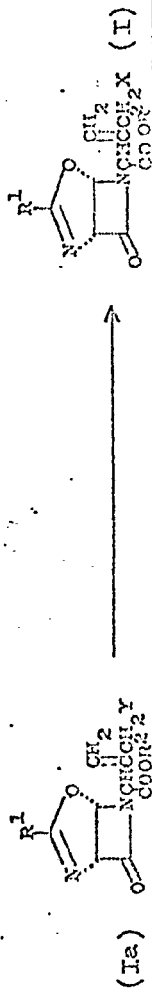


Tabla I

| No. | R <sup>1</sup>                                    | R <sup>2</sup>                    | Y  | X   | Ia (E) | Disolvente/reactivo<br>ml o mg (subrayado)   | Temp (°C)<br>Tiempo (hr) | Disolvente/reactivo<br>ml o mg (subrayado)  | Temp (°C)<br>Tiempo (hr) | Producción<br>(g) | Producción<br>(%) |
|-----|---|-----------------------------------|----|-----|--------|--|--------------------------|---|--------------------------|-------------------|-------------------|
| 1   | -CH <sub>2</sub> Ph                               | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t | -H | -Cl | 1,0    | EtOAc (70) 1,83M HCl/EtOAc (1,6)<br>1,43M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (3,9) CaO (0,3)    | -20<br>2/3               | An (40) H <sub>2</sub> O (20) NaHCO <sub>3</sub> (0,2)  | rt<br>2                  | 0,49              | 45                |
| 2   | "   | -CH <sub>2</sub> Ph               | "  | "   | 1,0    | EtOAc (70) 2,58M HCl/Et <sub>2</sub> O (2,7)<br>SO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0,31)         | -20<br>5/4               | An (12) H <sub>2</sub> O (9)<br>1N NaHCO <sub>3</sub> (7,7) aq  | rt<br>4,25               | 0,39              | 53                |
| 3   | "   | "                                 | "  | "   | 1,0    | EtOAc (25) 2,38M HCl/AcOEt (0,6)<br>1,28M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (2)                | -20<br>1/2               | An (6) AcOEt (12) H <sub>2</sub> O (4,5)<br>1N NaHCO <sub>3</sub> (3,8) aq  | rt<br>4                  | 0,27              | 50                |
| 4   | "   | -CHPh <sub>2</sub>                | "  | "   | 4,6    | EtOAc (70) 2,74M HCl/AcOEt (3,8)<br>1,77M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (1,2)              | rt<br>1/4                | An (240) NaHCO <sub>3</sub> (2,4)<br>2,5N Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (80)                                      | rt<br>2,5                | 3,23              | 67                |
| 5   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -P | "                                 | "  | "   | 3,2    | EtOAc (105)<br>1,2M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (11,7)                                   | 20<br>1/2                | 2,61M ZnCl <sub>2</sub> /Et <sub>2</sub> O (1,14)<br>CaO (0,78)   | rt<br>1,5                | 2,10              | 60                |
| 6   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -P | "                                 | "  | "   | 1,0    | EtOAc (60)<br>1,2M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (3,3)                                     | 20<br>1/2                | 0,61M ZnCl <sub>2</sub> /Et <sub>2</sub> O (0,4)<br>CaO (0,23)  | 20<br>2,5                | 0,60              | 76                |
| 7   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-P               | "                                 | "  | "   | 1,0    | EtOAc (60)<br>1,2M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (3,5)                                     | 15<br>1/2                | 1,6M ZnCl <sub>2</sub> /Et <sub>2</sub> O (0,34)<br>CaO (0,22)  | 18<br>1,5                | 0,62              | --                |
| 8   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-P               | "                                 | "  | "   | 1,0    | EtOAc (60)<br>1,2M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (3,5)                                     | 15<br>1/2                | 1,6M ZnCl <sub>2</sub> /Et <sub>2</sub> O (0,34)<br>CaO (0,22)  | 18<br>1,5                | 0,58              | --                |
| 9   | -CH <sub>2</sub> OPh                              | "                                 | "  | "   | 2,5    | EtOAc (74) 2,58M HCl/Et <sub>2</sub> O (2,18)<br>1,30M Cl <sub>2</sub> /CCl <sub>4</sub> (5,6) | 0<br>1/6                 | An (74) H <sub>2</sub> O (74) NaHCO <sub>3</sub> (1,51)<br>Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub> 5H <sub>2</sub> O (2,54) | 0<br>5                   | 1,66              | 63                |

TABLA II (Parte I)

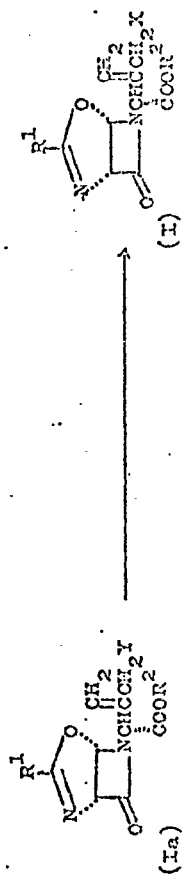


| No. | R <sup>1</sup>                                    | R <sup>2</sup>                    | Y   | X   | Ia (g) | Disolvente(ml)  | Reactivo (g)  | Temp. (°C) | Tiempo (hor) | Producción (g) | Producción (%) |
|-----|---|-----------------------------------|-----|-----|--------|---|---|------------|--------------|----------------|----------------|
| 1   | -Ph   | -CHPh <sub>2</sub>                | -Cl | -I  | 4,0    | An(20)  | NaI(4,0)  | rt         | 2            | 4,67           | 98             |
| 2   | "   | -CH <sub>2</sub> Ph               | "   | "   | 1,0    | An(8)   | NaI(1,01)   | rt         | 2,5          | 1,18           | 96,6           |
| 3   | "   | -CHPh <sub>2</sub>                | "   | "   | 0,10   | AcOEt(5)H <sub>2</sub> O(0,062)                         | NaI(0,12)Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 5H <sub>2</sub> O(0,01)<br>(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NBr(0,03) | rt         | 5            | ---            | 100            |
| 4   | "   | "                                 | "   | "   | 0,20   | CH <sub>3</sub> COCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2) | NaI(0,2)  | rt         | 1            | ---            | 100            |
| 5   | "   | "                                 | "   | "   | 0,20   | CS <sub>2</sub>   | NaI(0,12)ZnCl <sub>2</sub> (0,02)   | rt         | on           | ---            | 50             |
| 6   | -CH <sub>2</sub> Ph                               | "                                 | "   | "   | 4,40   | An(20)  | NaI(3,6)Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 5H <sub>2</sub> O(0,5)  | rt         | 7/4          | 3,54           | 68             |
| 7   | "   | -CH <sub>2</sub> Ph               | "   | "   | 10     | An(100)   | NaI(10,6)Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 5H <sub>2</sub> O(0,58)  | 10         | 3            | ---            | 89             |
| 8   | "   | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t | "   | "   | 0,43   | An(8)   | NaI(0,49)Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 5H <sub>2</sub> O(0,03)  | rt         | 2            | 0,51           | 97             |
| 9   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -p | -CHPh <sub>2</sub>                | "   | "   | 1,9    | An(20)  | NaI(1,7)Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 5H <sub>2</sub> O(0,1)  | rt         | 2,5          | 2,22           | 99             |
| 10  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p | "                                 | "   | "   | 0,49   | An(10)  | NaI(0,41)Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 5H <sub>2</sub> O(0,02)  | rt         | 2,5          | 0,57           | 99             |
| 11  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-p               | "                                 | "   | "   | 0,50   | An(6)   | NaI(0,5)  | rt         | 2            | 0,43           | ---            |
| 12  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p               | "                                 | "   | "   | 0,45   | An(6)   | NaI(0,45)   | rt         | 2            | 0,45           | ---            |
| 13  | -Ph   | "                                 | "   | -OH | 0,20   | DMSO(7)H <sub>2</sub> O(3)                              | NaI(0,4)CaCO <sub>3</sub> (0,20)  | 45         | 16           | 0,07           | 39             |

TABLA II (Parte 1 - Continuación)

| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>      | Y  | X | Ia<br>(g) | Disolvente(mi)                 | Reactivo (g)                                       | Temp.<br>(°C) | tiem.<br>po<br>(hr.) | Producción<br>(g) | Producción<br>(%) |
|-----|----------------|---------------------|----|---|-----------|--------------------------------|--|---------------|----------------------|-------------------|-------------------|
| 14  | "              | -CH <sub>2</sub> Ph | -I | " | 0,7       | An(8)H <sub>2</sub> O(3)       | AgClO <sub>4</sub> (0,434)CaCO <sub>3</sub> (0,21) | rt            | 5                    | ---               | ---               |
| 15  | "              | -CHPh <sub>2</sub>  | "  | " | 1,0       | An(10)                         | AgClO <sub>4</sub> (0,54)CaCO <sub>3</sub> (0,26)  | rt            | 5                    | 0,95              | ---               |
| 16  | "              | "                   | "  | " | 0,56      | DMSO(10)H <sub>2</sub> O(3,5)  | CaCO <sub>3</sub>                                  | 60            | 3                    | 0,30              | 63                |
| 17  | "              | "                   | "  | " | 0,05      | DMSO(1.5)                      | Tampón pH 5(0,5)                                   | 70            | 1,5                  | ---               | 50                |
| 18  | "              | "                   | "  | " | 0,05      | DMSO(1,5)H <sub>2</sub> O(0,5) | BaCO <sub>3</sub> (0,05)                           | 65            | 3                    | ---               | 60                |
| 19  | "              | "                   | "  | " | 0,05      | DMSO(1,5)H <sub>2</sub> O(0,5) | SrCO <sub>3</sub> (0,05)                           | 65            | 3                    | ---               | 60                |
| 20  | "              | "                   | "  | " | 0,30      | An(6)H <sub>2</sub> O(2)       | AgClO <sub>4</sub> (0,19)CaCO <sub>3</sub> (0,06)  | rt            | 3                    | ---               | 87                |

TABLA II (Parte 2)

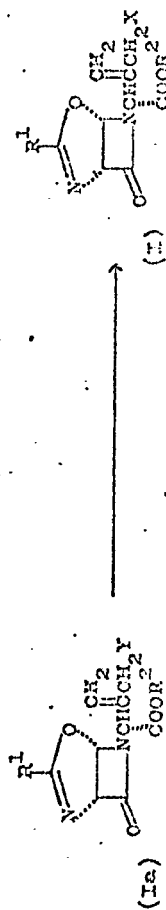


| No. | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>                    | Y   | X   | Ia (g) | Disolvente (ml)               | Reactivo (g)                                     | Temp (°C) | tiem. (hr) | Producción (%) |
|-----|---------------------|-----------------------------------|-----|-----|--------|-------------------------------|--|-----------|------------|----------------|
| 21  | -Ph                 | -CHPh <sub>2</sub>                | -I  | -OH | 0,20   | DMSO(3)H <sub>2</sub> O(1)    | AgNO <sub>3</sub> (0,11)CaCO <sub>3</sub> (0,06) | rt        | 1/4        | 79             |
| 22  | "                   | "                                 | "   | "   | 0,20   | DMSO(2)H <sub>2</sub> O(0,5)  | Cu(0,1)CaCO <sub>3</sub> (0,06)                  | 50        | 2,5        | 50             |
| 23  | "                   | "                                 | "   | "   | 0,20   | DMSO(2)H <sub>2</sub> O(0,5)  | ZnO(0,09)  | 50        | 2          | 50             |
| 24  | "                   | "                                 | "   | "   | 0,20   | DMSO(2)H <sub>2</sub> O(0,5)  | MgO(0,04)  | 50        | 2          | 30             |
| 25  | "                   | "                                 | "   | "   | 0,20   | DMSO(4)H <sub>2</sub> O(1)    | Ag <sub>2</sub> O(0,138)                         | rt        | 1/4        | 50             |
| 26  | "                   | "                                 | "   | "   | 0,20   | An(4)H <sub>2</sub> O(1)      | Cu <sub>2</sub> O(0,1)                           | 60        | 10         | 50             |
| 27  | "                   | "                                 | "   | "   | 0,20   | DMSO(2)H <sub>2</sub> O(0,5)  | CoCO <sub>3</sub> ·Co(OH) <sub>2</sub> (0,12)    | 50        | 7          | 90             |
| 28  | "                   | "                                 | "   | "   | 0,20   | DMSO(2)H <sub>2</sub> O(0,5)  | CuI(0,07)CaCO <sub>3</sub> (0,07)                | 50        | 3          | 0,15           |
| 29  | "                   | "                                 | -Cl | "   | 0,20   | DMSO(4)H <sub>2</sub> O(1)    | CuI(0,16)NaI(0,18)CaCO <sub>3</sub> (0,083)      | 50        | 7          | 50             |
| 30  | -CH <sub>2</sub> Ph | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t | -I  | "   | 0,5    | DMSO(5)H <sub>2</sub> O(1)    | Cu <sub>2</sub> O(0,3)                           | 40        | 2          | 0,22           |
| 31  | "                   | -CH <sub>2</sub> Ph               | "   | "   | 23     | DMSO(265)H <sub>2</sub> O(67) | Cu <sub>2</sub> O(12,7)H <sub>2</sub> O(67)      | 40        | 1,5        | 6,44           |
| 32  | "                   | -CHPh <sub>2</sub>                | "   | "   | 1,59   | DMSO(13)H <sub>2</sub> O(3)   | CuO(0,77)  | 39        | 1          | 0,35           |

TABLA II (Parte 2 - Continuación)

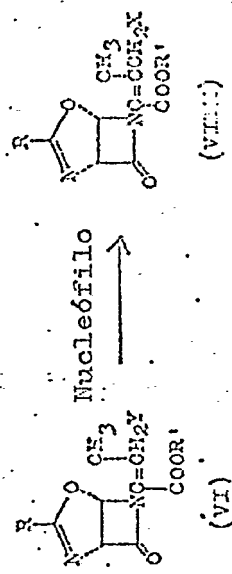
| No. | R <sup>1</sup>                                    | R <sup>2</sup>                    | Y                 | X   | Ia (g) | Disolvente (ml)                      | Reactivo (g)                       | Temp (°C) | Tiempo (hr) | Producción (%) |     |
|-----|---|-----------------------------------|-------------------|-----|--------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------|-------------|----------------|-----|
|     |   |                                   |                   |     |        |                                      |                                    |           |             | (%)            | (%) |
| 33  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -p | "                                 | "                 | "   | 0,59   | DMSO(6)H <sub>2</sub> O(0,6)         | Cu <sub>2</sub> O(0,21)            | 15        | 0,75        | 0,49           | 100 |
| 34  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p | "                                 | "                 | "   | 0,50   | DMSO(4,5)H <sub>2</sub> O(0,15)      | Cu <sub>2</sub> O(0,17)            | rt        | 2,5         | 0,45           | 109 |
| 35  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-p               | "                                 | "                 | "   | 0,23   | DMSO(2,5)H <sub>2</sub> O(0,4)       | Cu <sub>2</sub> O(0,2)             | 50        | 1,5         | 0,20           | --  |
| 36  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p               | "                                 | "                 | "   | 0,20   | DMSO(2,5)H <sub>2</sub> O(0,4)       | Cu <sub>2</sub> O(0,2)             | 50        | 1           | 0,12           | --  |
| 37  | -CH <sub>2</sub> Ph                               | -C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> -t | -ONO <sub>2</sub> | -OH | 3,1    | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (70) | Zn(4,73)CH <sub>3</sub> COOH(4,13) | 0         | 0,8         | 1,37           | 51  |
| 38  | "   | -CHPh <sub>2</sub>                | "                 | "   | 0,08   | An(1,6)                              | Zn(0,1)CH <sub>3</sub> COOH(0,087) | 0         | 1,5         | 0,33           | 45  |
| 39  | -CH <sub>2</sub> OPh                              | "                                 | -Cl               | -I  | 0,75   | An(7,5)                              | NaI(0,36)                          | rt        | 2           | 0,82           | --  |
| 40  | "   | "                                 | -I                | -OH | 0,82   | DMSO(7,5)H <sub>2</sub> O(1,9)       | Cu <sub>2</sub> O(0,62)            | 40        | 3           | 0,22           | 20  |

TABLA II (Parte 3)



| No. | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>                    | Y   | X                               | Ia (g) | Disolvente (ml)                         | Reactivo (g)   | Temp. (°C) | Tiempo (hr) | Producción (%) |     |
|-----|---------------------|-----------------------------------|-----|---------------------------------|--------|---|--|------------|-------------|----------------|-----|
| 41  | -Ph                 | -CHPh <sub>2</sub>                | -I  | -ONO <sub>2</sub>               | 0,72   | DMSO(7,2)                               | NaNO <sub>3</sub> (2,1)CH <sub>3</sub> O,SC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -p | 55         | 0,5         | 0,56           | 88  |
| 42  | "                   | "                                 | "   | "                               | 0,10   | DMSO(1)                                 | NaNO <sub>3</sub> (0,3)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (0,2)               | 55         | 2           | ---            | 78  |
| 43  | "                   | "                                 | "   | "                               | 0,10   | DMSO(1)                                 | NaNO <sub>3</sub> (0,15)CH <sub>3</sub> O,SCi <sub>3</sub> (0,7)                           | 55         | 1           | ---            | 81  |
| 44  | "                   | "                                 | "   | "                               | 0,10   | DMSO(1)                                 | NaNO <sub>3</sub> (0,15)C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O, Ts(0,15)                          | 55         | 1,5         | ---            | 72  |
| 45  | "                   | "                                 | "   | "                               | 0,10   | DMSO(1)                                 | NaNO <sub>3</sub> (0,3)(CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub> (0,4)                             | 55         | 30          | ---            | 75  |
| 46  | "                   | "                                 | "   | "                               | 0,10   | DMSO(1)                                 | NaNO <sub>3</sub> (0,3)I-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>                     | 55         | 2           | ---            | --- |
| 47  | -CH <sub>2</sub> Ph | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t | "   | "                               | 3,49   | An(70)                                  | AgNO <sub>3</sub> (1,29)   | rt         | 1           | 3,10           | --- |
| 48  | -Ph                 | -CHPh <sub>2</sub>                | -I  | -ONO <sub>2</sub>               | 0,10   | An:H <sub>2</sub> O(2:1)(7)             | AgNO <sub>3</sub> (0,06)CaCO <sub>3</sub> (0,035)  | rt         | 0,5         | 0,5            | 81  |
| 49  | -CH <sub>2</sub> Ph | "                                 | "   | -ONO <sub>2</sub>               | 0,22   | An(2,2)                                 | AgNO <sub>3</sub> (0,067)  | rt         | 1           | 0,09           | 59  |
| 50  | -Ph                 | "                                 | -Br | -OCHO                           | 0,053  | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3)     | HCOOH(0,039)[(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> N] <sub>2</sub> CNH <sub>2</sub> (0,115)      | rt         | 1,5         | 0,05           | --- |
| 51  | "                   | "                                 | -I  | -OCOCF <sub>3</sub>             | 0,5    | HCON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (8) | AgOCOCF <sub>3</sub> (0,21)  | rt         | 1           | 0,45           | 92  |
| 52  | "                   | "                                 | -Cl | -SC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | 2,03   | An(12)CH <sub>3</sub> OH(4)             | PhNa(0,8)PhSH(0,8)   | 5          | 2/3         | 1,50           | 64  |
| 53  | "                   | "                                 | -Br | "                               | 0,44   | An(7,5)CH <sub>3</sub> OH(2,5)          | PhNa(0,25)PhSH(0,25)   | rt         | 1           | 0,40           | 80  |
| 54  | "                   | "                                 | "   | -S                              | 0,40   | CH <sub>3</sub> OH(8) : 1               | CH <sub>3</sub> N <sub>2</sub> N <sub>2</sub> (0,126)                                      | rt         | 3-5         | 0,28           | 59  |

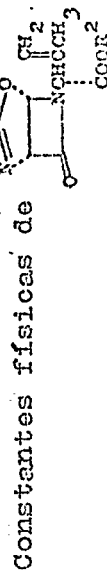
TABLA II (Parte 4)



| No. | R   | R'                  | Y   | X     | Mat. de partida (g) | Disolvente (ml)                        | Reactivo (g)  | Temp. (°C) | Tiempo de producción |       | Rendimiento (%) |
|-----|-----|---------------------|-----|-------|---------------------|--|---|------------|----------------------|-------|-----------------|
|     |     |                     |     |       |                     |  |   |            | (hr)                 | (g)   |                 |
| 1   | Ph- | -CH <sub>2</sub> Ph | -Cl | -OAc  | 0,060               | DMF(2)                                 | CH <sub>3</sub> COONa(0,022)                                  | rt         | 21                   | 0,035 | 57              |
| 2   | "   | "                   | "   | "     | 0,062               | CH <sub>3</sub> CN(4)                  | CH <sub>3</sub> COOK(0,025)<br>Dibenzo-18-corona-6<br>(0,007) | "          | 7                    | 0,045 | 69              |
| 3   | "   | "                   | "   | -OCHO | 0,062               | CH <sub>3</sub> CN(4)                  | HCOONa(0,031)<br>Dibenzo-18-corona-6<br>(0,007)               | 50         | 19                   | 0,029 | 46              |
| 4   | "   | "                   | "   | "     | 0,229               | CH <sub>3</sub> CN(20)                 | HCOOK(0,40)<br>Dibenzo-18-corona-6<br>(0,04)                  | room       | 25                   | 0,215 | 64              |
| 5   | "   | "                   | "   | -I    | 0,689               | CH <sub>3</sub> COCH <sub>3</sub> (10) | NaI(0,58)   | rt         | 20                   | 0,840 | -               |
| 6   | "   | "                   | -I  | -OCHO | 0,840               | DMF(7)                                 | HCOONa(0,22)  | "          | 3                    | 0,623 | 88              |

DMF=N,N-dimetilformamida

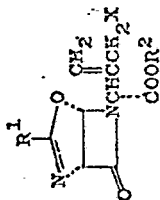
TABLA III (Parte I)



| No. | R <sup>1</sup>                                      | R <sup>2</sup>  | P. de F. (°C) | IR: ν <sub>max</sub> CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup> | REIN δ CDCl <sub>3</sub> (Valor de HZ=constante de acoplamiento)                                  |
|-----|---|---|---------------|---|---|
| 1   | -Ph   | -H  | 161-163       | ---   | 1,29d(1Hz)H, 4,36sH, 5,2brsH, 5,30d(3Hz)H, 6,2d(3Hz)H, 7,2,8,2mH.                                 |
| 2   | "   | -CH <sub>3</sub>  | --            | 1785,1753,1634.   | 1,88d(1Hz)H, 3,62sH, 4,80sH, 5,17mH, 5,27sH, 5,40d(3, Hz)H, 6,07d(3, Hz)H, (7,4-7,7m; 7,9-8,2m)H. |
| 3   | "   | -CH <sub>2</sub> Ph   | 67-68         | 1785,1750,1660, 1640.                                   | 1,3brsH, 4,35sH, 5,10mH, 5,20mH, 5,32d(3Hz)H, 6,00d(3Hz)H, 7,2-8,0mH.                             |
| 4   | "   | -CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p | 86.5-88       | 1790,1760,1639, 1510,1450.                              | 1,90d(1Hz)H, 4,92sH, 5,07brsH, 5,13d(1Hz)H, 5,23d(3Hz)H, 6,03d(3Hz)H.                             |
| 5   | "   | -CHPh <sub>2</sub>  | 117-118       | 1773,1735,1628. (CH <sub>2</sub> Majol)                 | 1,79d(1,5Hz)H, 4,92sH, 5,07brsH, 5,17d(1,5Hz)H, 5,23d(3Hz)H, 5,93d(3Hz)H, 6,28sH, 7,2-8,0mH.      |
| 6   | -CH <sub>2</sub> Ph                                 | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O <sup>-t</sup>                    | 63-65         | 2960,1771,1735, 1640.                                   | 1,46sH, 1,78sH, 3,71sH, 4,30sH, 4,96-5,23mH, 5,83d(4Hz)H, 7,30sH.                                 |
| 7   | "   | -CH <sub>2</sub> Ph   | ---           | 1788,1748,1647, 1172.                                   | 1,73brsH, 3,80sH, 4,73sH, 4,98brsH, 5,10brsH, 5,12sH, 5,04(3,8Hz)H, 5,73d(3,8Hz)H, 7,27-7,33mH.   |
| 8   | "   | -CHPh <sub>2</sub>  | 99.5-100      | 1784,1752,1647, 1171.                                   | 1,70brsH, 3,32sH, 4,83sH, 4,96sH, 5,08d(3,8Hz)H, 5,10brsH, 5,23d(3,8Hz)H, 6,93sH, 7,25sH, 7,93sH. |
| 9   | -CH <sub>2</sub> OPh                                | "   | ---           | 1763,1749,1638, 1601,1171.                              | 1,78brsH, 4,07sH, 4,90sH, 5,05brsH, 5,18sH, 5,15-5,22mH, 5,88dH, 6,83-7,44mH.                     |
| 10  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph | "   | 138-139       | 1780,1750,1630.   | 1,77d(0,5Hz)H, 2,38sH, 4,92sH, 5,07mH, 5,18mH, 5,32d(3Hz)H, 6,00d(3Hz)H, 6,92sH.                  |
| 11  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>2</sub> -Ph | "   | 107-108       | 2840,1780,1730, 1630,1610.                              | 1,80d(0,5Hz)H, 3,83sH, 4,92sH, 5,07mH, 5,18mH, 5,22d(3Hz)H, 5,98d(3Hz)H, 6,90sH.                  |
| 12  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -p   | "   | 133-135       | 1785,1750,1640, 1600,1520,1350.                         | 1,83d(0,5Hz)H, 4,97sH, 5,10mH, 5,23mH, 5,40d(3Hz)H, 6,04d(3Hz)H, 6,88sH, 8,10A2E2H.               |
| 13  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p                 | "   | 130-131       | 1780,1750,1630, 1600.                                   | 1,80d(0,5Hz)H, 4,92sH, 5,05brsH, 5,18mH, 5,32d(3Hz)H, 5,92d(3Hz)H, 6,97sH.                        |
| 14  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-p                 | "   | 148-149°      | 2240,1780,1750, 1630,1610.                              | 1,92brsH, 4,97sH, 5,08brsH, 5,23mH, 5,40d(3Hz)H, 6,07d(3Hz)H, 6,88sH, 7,80A2E2H.                  |

Tabla III (Parte 2)

Constantes físicas de

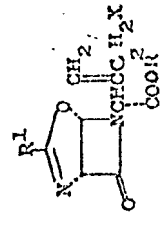


| No.  | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                    | X                   | P. de f. (°C) | IR: ν <sub>max</sub> CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup> | NMR: δ, CDCl <sub>3</sub> (Valor de Hz=constante de acoplamiento) Singslete ancho   |
|------|----------------|-----------------------------------|---------------------|---------------|---|---|
| 1    | "              | -CH <sub>3</sub>                  | -Br                 | vidrio        | 1788, 1759, 1640.                                       | 2,55sH, 3,98sH, 4,97sH, 5,28d(3Hz)H, 5,32sH, 5,55sH, 5,90d(3Hz)H, (7,1-7,4+7,7-7,9)mH.                                      |
| 2    | "              | -CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub> | "                   | --            | ----  | 4,12sH, 5,20sH, (4,58d+4,92d)ABq(12Hz)H, 5,40d(4Hz)H, 5,78sH, 5,78sH, 6,06d(4Hz)H, 7,1-8,1m5H.                              |
| 3    | "              | -CH <sub>2</sub> Ph               | -Cl                 | --            | 1780, 1747, 1630.                                       | 4,17sH, (4,98d+5,23d)ABq(10Hz)H, 5,10sH, 5,27-5,4m3H, 5,62sH, 6,03d(4Hz)H, 7,05-8,00mlH.                                    |
| 4    | "              | "                                 | -Br                 | --            | ----  | TLC: Rf=0,18 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (4:1)/SiO <sub>2</sub> plate) |
| 5    | "              | "                                 | -I                  | --            | 1785, 1752, 1735.                                       | 4,00sH, (5,00d+5,23d)ABq(12Hz), 5,10sH, 5,33+5,67sH, 5,37d(3Hz)H, 6,02d(3Hz)H, 7,2-8,1mlH.                                  |
| 6    | "              | "                                 | -OH                 | --            | ----  | 3,05brsH, 4,15sH, 4,97sH, (4,97d+5,25d)ABq(12Hz)H, (5,23+5,42)mH, 5,27d(3Hz)H, 6,02d(3Hz)H, 7,2-8,0mlH.                     |
| 7    | "              | -CHPh <sub>2</sub>                | -Cl                 | 105-106       | 1784, 1751, 1633.                                       | 4,13sH, 3,97sH, 5,35sH, 5,62sH, 5,30d(3Hz)H, 6,02d(4Hz)H, 6,03sH, 7,2-8,1ml5H.  |
| 8    | "              | "                                 | -Br                 | espuma        | 1788, 1757, 1636.                                       | 4,03sH, 5,19sH, 5,27sH, 5,48sH, 5,33d(3Hz)H, 6,06d(3Hz)H, 6,09sH, (7,1-7,3m+7,6-8,0m)15H.                                   |
| 9    | "              | "                                 | -I                  | --            | 1783, 1752, 1638, 1602, 1173.                           | 3,02sH, 5,15sH, 5,12s+5,53sH, 5,27d(4Hz)H, 5,90d(4Hz)H, 5,85sH, 7,2-7,4m, 7,8-8,0m.   |
| 10   | "              | "                                 | -OH                 | --            | 1785, 1747, 1634, 1635.                                 | 2,50-3,35brsH, 4,18sH, 5,08sH, 5,23sH, 5,28d(3Hz)H, 5,50sH, 6,08d(3Hz)H, 6,03sH, 7,2-8,0ml5H.                               |
| 11   | "              | "                                 | -OCOCF <sub>3</sub> | --            | 1785, 1747, 1634, 1604, 1173.                           | 4,72sH, 5,02sH, 5,39s+5,53brsH, 5,25sH, 6,02d(3Hz)H, 6,50sH, 7,2-7,5m, 7,7-8,0m.  |
| 12   | "              | "                                 | -ONO <sub>2</sub>   | --            | ----  | 4,95sH, 5,03sH, 5,32d(3,5Hz)H, (5,43brs+5,58brs)H, 6,00d(3,5Hz)H, 6,90sH, 7,2-7,5m, 7,0-8,0m.                               |
| 13   | "              | "                                 | -SPh                | --            | 1787, 1755, 1636.                                       | 3,55sH, 5,00sH, 5,13d(3Hz)H, 5,17sH, 5,30sH, 5,63d(3Hz)H, 6,80sH, 6,95-8,0m20H.   |
| 14 * | "              | "                                 | -SPh                | --            | 1786, 1752, 1634.                                       | 2,52sH, 5,09sH, 5,12-5,42m3H, (5,92d+6,02d)(3Hz)H, 6,80sH, 6,95-8,0m20H.  |
| 15   | "              | "                                 | "                   | --            | 1788, 1758, 1637.                                       | 3,05sH, 3,97sH, 5,03sH, 5,19sH, 5,50sH, 5,23d(3Hz)H, 5,23d(3Hz)H, 6,75sH, (7,2-7,4m+7,6-7,8m)15H.                           |

\*) Preparado a partir del compuesto No 13 por oxidación con ácido m-cloroparbenzoico.

Tabla III (Parte 3)

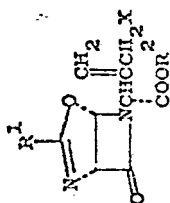
Constantes físicas de



| No. | R <sup>1</sup>       | R <sup>2</sup>                    | X                   | P. de E.(°C) | IR: ν <sub>max</sub> CHCl <sub>3</sub> cm <sup>-1</sup> | RMN: CDCl <sub>3</sub> (Valor de Hz=constante de acoplamiento de Singleto ancho)  |
|-----|----------------------|-----------------------------------|---------------------|--------------|---|---|
| 1   | -Ph                  |                                   | -Cl                 | --           | 1788, 1756, 1678, 1633, 1610, 1580.                     | 4,12s2H, 5,02s1H, 5,27d(3Hz)1H, 5,48d(12Hz)1H, 5,90d(3Hz)1H, 7,10-8,93m2H, 5,05s2H.   |
| 2   | -Ph                  |                                   | -Br                 | ----         | -----   | TLC: Rf=0,35 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /CH <sub>3</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (2:1)/placa de SiO <sub>2</sub> ) |
| 3   | -CH <sub>2</sub> Ph  | -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t | -Cl                 | 62-66        | 2975, 1792, 1742, 1650.                                 | 1,45s9H, 3,73s2H, 4,06s2H, 4,76s1H, 5,11d(4Hz)1H, 5,41d(10Hz)2H, 7,21s5H.   |
| 4   | "                    | "                                 | -I                  | 55-56        | 2970, 1785, 1742, 1649.                                 | 1,48s9H, 3,76s2H, 3,95s2H, 4,81s1H, 5,16d(4Hz)1H, 5,45d(18Hz)2H, 5,92d(4Hz)1H, 7,33s5H.   |
| 5   | "                    | "                                 | -ONO <sub>2</sub>   | ----         | -----   | 1,45s9H, 3,73s2H, 4,61s2H, 5,16d(4Hz)1H, 5,50d(6Hz)2H, 5,85d(4Hz)1H, 7,30s5H, 4,91s2H.  |
| 6   | "                    | "                                 | -OH                 | 86-89        | 2940, 1780, 1742, 1650.                                 | 1,45s9H, 3,71s2H, 4,10s2H, 4,63s1H, 5,03-5,20m2H, 5,26s1H, 5,86d(4Hz)1H, 7,31s5H.   |
| 7   | "                    | -CH <sub>2</sub> Ph               | -Cl                 | 87-88        | 1787, 1751, 1648, 1607.                                 | 3,63s2H, 4,03s2H, 4,93s1H, 5,15m3H, 5,25s1H, 5,50s1H, 5,90d(3Hz)1H, 7,08-7,45m10H.  |
| 8   | "                    | "                                 | -I                  | 92-99        | 1785, 1749, 1644.                                       | 3,63s2H, 3,87s2H, 4,93s1H, 5,13s2H, 5,33d(24H)2H, 5,510d(4Hz)1H, 5,78d(4Hz)1H.  |
| 9   | "                    | "                                 | -OH                 | 69-70,5      | 3608, 1780, 1750, 1647, 1604.                           | 2,13brs1H, 3,63s2H, 4,10s2H, 4,82s1H, 5,10-5,17m4H, 5,35s1H, 5,83d(3,5Hz)1H, 7,30-7,59m10H.                                     |
| 10  | "                    | -CHPh <sub>2</sub>                | -Cl                 | 82-83        | 1740, 1751, 1645, 1602.                                 | 3,55s2H, 4,92s2H, 3,05s1H, 5,12d(3Hz)1H, 5,18s1H, 5,50s1H, 5,72d(3Hz)1H, 6,92s1H, 7,15-7,45m15H.                                |
| 11  | "                    | "                                 | -I                  | Glass        | 1784, 1749, 1643, 1603.                                 | 3,55s2H, 3,87s2H, 5,03-5,08m3H, 5,48s1H, 5,67d(3,5Hz)1H, 6,90s1H, 7,02-7,53m15H.  |
| 12  | "                    | "                                 | -OH                 | 40-55        | 3608, 3036, 1780, 1750, 1740, 1645, 1602.               | 2,07brs1H, 3,63s2H, 4,07brs2H, 4,90s1H, 5,03brs2H, 5,26s1H, 5,75d(3Hz)1H, 6,90s1H, 7,08-7,48m15H.                               |
| 13  | "                    | "                                 | -ONO <sub>2</sub>   | Vidrio       | 1785, 1747, 1642, 1602, 1278.                           | 3,55s2H, 4,85m3H, 5,12d(4Hz)1H, 5,33s1H, 5,52s1H, 5,75d(4Hz)1H, 6,93s1H, 7,07-7,57m15H.   |
| 14  | -CH <sub>2</sub> OPh |                                   | -OOCCH <sub>3</sub> | ----         | 1790, 1750  | 2,07s2H, 4,07s2H, 4,77s2H, 5,02s1H, 5,23-5,37m3H, 5,30s2H, 5,77brs1H, 6,00d(3Hz)1H, 6,85-7,33m5H, 7,51-8,27q(8Hz)4H.            |
| 15  | "                    | -CHPh <sub>2</sub>                | "                   | ----         | 3005, 1785, 1745, 1605, 1595, 1425.                     | 1,98s3H, 4,90s2H, 4,86s2H, 5,03s1H, 5,23d(2,4Hz)1H, 5,28p1H, 5,52brs1H, 5,92d(2,4Hz)1H, 6,97s1H, 6,8-7,7m15H.                   |

Tabla III (Parte 4)

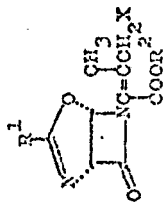
Constantes físicas de



| No. | R <sup>1</sup>                                    | R <sup>2</sup>     | X     | P. de F.<br>(°C) | IR: ν <sub>max</sub> cm <sup>-1</sup> | RMN: CDCl <sub>3</sub><br>prs=Singlete ancho  | (Valor de Hz=constante de acoplamiento) |
|-----|---|--------------------|-------|------------------|---------------------------------------|---|---|
| 1   | -CH <sub>2</sub> OPH                              | -CIPh <sub>2</sub> | -Cl   | ---              | 3010, 1790, 1750, 1605, 1590, 1495.   | 4,11s2H, 4,60s2H, 5,09s1H, 5,21d(3Hz)1H, 5,24s1H, 5,58brs1H, 5,87d(3Hz)1H, 6,22s1H, 6,7-7,27ml1H.                   |   |
| 2   | "   | "                  | -OCHO | ---              | 1790, 1750, 1730.                     | 4,63s2H, 4,74s2H, 5,03s1H, 5,26d(3Hz)1H, 5,33brs1H, 5,57s1H, 5,95d(3Hz)1H, 6,99s1H, 6,8-7,6ml1H, 7,84s1H.           |   |
| 3   | "   | "                  | -OH   | ---              | 3600-3200, 1785, 1745.                | 4,18s2H, 4,63s2H, 5,03s1H, 5,19s1H, 5,29d(3Hz)1H, 5,48s1H, 5,98d(3Hz)1H, 6,98s1H, 6,8-7,2ml1H.                      |   |
| 4   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -P | "                  | -Cl   | 163-165          | 1790, 1748, 1640.                     | 4,15s2H, 5,20s1H, 5,10d(3Hz)1H, 5,40d(20Hz)2H, 6,03d(3Hz)1H, 6,89s1H, 7,13-8,50ml1H.                                |   |
| 5   | "   | "                  | -I    | 161-162          | 1798, 1750, 1631.                     | 4,00s2H, 5,18s1H, 5,40d(3Hz)1H, 5,43d(28Hz)2H, 6,61d(3Hz)1H, 6,85s1H, 7,10-8,40ml1H.                                |   |
| 6   | "   | "                  | -OH   | ---              | 1785, 1745, 1635.                     | -----TLC: Rf 0,2 (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> :CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> (1:1))            |   |
| 7   | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> -P | "                  | -Cl   | 132-133          | 1790, 1752, 1632.                     | 2,40s3H, 4,11s2H, 5,28s1H, 5,31d(3Hz)1H, 5,35d(26Hz)2H, 5,66d(3Hz)1H, 6,88s1H, 7,06-7,96ml1H.                       |   |
| 8   | "   | "                  | -I    | 135-136          | 1775, 1743, 1668.                     | 2,40s3H, 4,29s2H, 5,15s1H, 5,31d(3Hz)1H, 5,38d(26Hz)2H, 5,66d(3Hz)1H, 6,88s1H, 7,06-7,95ml1H.                       |   |
| 9   | "   | "                  | -OH   | 127-128          | 1780, 1750, 1630.                     | 2,40s3H, 4,16d(3Hz)2H, 5,21s1H, 5,25d(24Hz)2H, 5,30d(3Hz)1H, 6,93d(3Hz)1H, 6,98-8,36ml1H.                           |   |
| 10  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN-P               | "                  | -Cl   | 145-147          | 2290, 1788, 1751, 1635, 1612.         | 4,13s2H, 5,15s1H, 5,28s1H, 5,37d(3Hz)1H, 5,38s1H, 6,02d(3Hz)2H, 6,82s1H, 7,1-7,4ml1H, (7,63d, 7,95d)ABX(8Hz)4H.     |   |
| 11  | "   | "                  | -I    | 148-150          | 2228, 1785, 1752, 1635, 1611.         | 3,97s2H, 5,15s1H, 5,35d(3Hz)1H, 5,63s1H, 5,93d(3Hz)1H, 6,82s1H, 7,2-7,4ml1H, (7,63d+7,93d)ABX(8Hz)4H.               |   |
| 12  | "   | "                  | -OH   | 135-136          | 3450, 2290, 1785, 1750, 1635, 1610.   | 4,22d(3Hz)2H, 5,12s1H, 5,25s1H, 5,37d(3Hz)1H, 5,48s1H, 6,21d(3Hz)1H, 6,90s1H, 7,2-7,5ml1H, (7,67d+7,97d)ABX(8Hz)4H. |   |
| 13  | -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-P               | "                  | -Cl   | 134-135          | 1785, 1752, 1633, 1600.               | 4,12s2H, 5,12s1H, 5,28s1H, 5,31d(3Hz)1H, 5,57s1H, 5,93d(3Hz)2H, 6,87s1H, 7,2-7,5ml1H, 4,67d(9Hz)2H.                 |   |
| 14  | "   | "                  | -I    | 137-139          | 1785, 1752, 1635, 1600.               | 3,98s2H, 5,17s1H, 5,32d(3Hz)1H, 5,62s1H, 5,93d(3Hz)1H, 6,87s1H, 7,1-7,5ml1H, 3,84d(7Hz)2H.                          |   |
| 15  | "   | "                  | -OH   | ---              | -----                                 | 2,20s1H, 4,17brs2H, 5,35s1H, 5,41-5,47s1H, 6,00d(3Hz)1H, 6,83s1H, 7,2-7,5ml1H, 7,47d(8Hz)2H.                        |   |

Tabla III (Parte 5)

Constantes físicas de



Las partes siguientes son isómeras geométricas:

(Nos. 1 y 2; 3 y 4; 5 y 6; 8 y 9;)

( 11 y 12; y 13 y 14. )

| No. | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>                    | X                   | P. de F. (°C) | IR: $\nu_{max}$ cm <sup>-1</sup> | RMN: $\nu_{max}$ (Valor de Hz=constante de acoplamiento)<br>brs=Singlete sucho                           |
|-----|----------------|-----------------------------------|---------------------|---------------|----------------------------------|--|
| 1.  | -Ph            | -CH <sub>3</sub>                  | -Br                 | --            | 1790, 1733, 1636.                | 1,92s3H, 3,78s3H, (4,37d+4,88d)ABq(10Hz)2H, 5,48d(3Hz)1H, 5,51d(3Hz)1H.                                  |
| 2.  | "              | "                                 | "                   | --            | 1790, 1733, 1636.                | 2,93s3H, 3,70s3H, (3,95d+4,08d)ABq(10Hz)2H, 6,25d(3Hz)1H, 6,29d(3Hz)1H.                                  |
| 3.  | "              | -CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub> | -Br                 | --            | -----                            | 2,02s3H, (4,23d+4,76d)ABq(10Hz)2H, (4,70d+5,06d)ABq(13 Hz)2H, 5,52d(4Hz)1H, 6,36d(4Hz)1H, 7,05-8,715m3H. |
| 4.  | "              | "                                 | "                   | --            | -----                            | 2,45s3H, (3,80d+4,10d)ABq(10Hz)2H, (4,67d+5,03d)ABq(13 Hz)2H, 5,52d(4Hz)1H, 6,35d(4Hz)1H, 7,05-8,715m3H. |
| 5.  | "              | -CH <sub>2</sub> Ph               | -Cl                 | espuma        | 1786, 1726, 1632.                | 1,93s3H, (4,13d+4,77d)ABq(12Hz)2H, 4,9-5,4ABq2H, 5,38d(3Hz)1H, 6,15d(3Hz)1H, 7,2-8,71m10H.               |
| 6.  | "              | "                                 | "                   | "             | 1786, 1726, 1632.                | 2,30s3H, (3,92d+4,15d)ABq(12Hz)2H, 4,9-5,4ABq2H, 5,38d(3Hz)1H, 6,15d(3Hz)1H, 7,2-8,71m10H.               |
| 7.  | "              | "                                 | -I                  | --            | -----                            | 2,37s3H, (3,87d+4,07d)ABq(9Hz)2H, (5,07d+5,27d)ABq(13 Hz)2H, 5,42d(4Hz)1H, 6,23d(4Hz)1H, 7,3-8,2m10H.    |
| 8.  | "              | "                                 | -OCHO               | --            | 1780, 1725, 1630.                | (1,82s+2,20s)3H, 4,65s3H/2, 4,9-5,4m5H/2, 5,30d(4Hz)1H, 6,07d(4Hz)1H, 7,2-8,0m11H.                       |
| 9.  | "              | "                                 | "                   | --            | -----                            | 2,20s3H, 4,73s2H, (5,10d+5,93d)ABq(12Hz)2H, 5,40d(4Hz)1H, 6,17d(4Hz)1H, 7,27-8,07m11H.                   |
| 10. | "              | "                                 | -OCOCH <sub>3</sub> | --            | 1780, 1740, 1630.                | (1,82s+1,95s)3H, (2,07s+2,20s)3H, 4,67s1H, 5,0-5,5m3H, 5,43d(4Hz)1H, 6,20d(4Hz)1H, 7,3-8,71m10H.         |

Tabla III (Parte 5 - Continuación)

| No. | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>      | X     | P. de F.<br>(°C) | IR: $\nu_{\text{max}}$ cm <sup>-1</sup> | RMN: CDCl <sub>3</sub> (Valor de Hz=constante de acoplamiento)<br>Drs=Singlete ancho                           |
|-----|---------------------|---------------------|-------|------------------|---|--|
| 11. | "                   | -ClPh <sub>2</sub>  | -Cl   | espuma           | 1780, 1728, 1665.                       | 2,27s3H, (3,86d+4,12d)ABq(1.1Hz)2H, 5,33d(3Hz)1H, 6,00d(3Hz)1H, 6,67s1H, 7,12-7,97ml5H.                        |
| 12. | "                   | "                   | "     | "                | 1780, 1728, 1665.                       | 1,92s2H, (4,28d+4,70d)ABq(1.1Hz)2H, 5,33d(3Hz)1H, 6,00d(3Hz)1H, 6,90s1H, 7,12-7,97ml5H.                        |
| 13. | "                   | "                   | -Br   | "                | 1789, 1730, 1633.                       | 1,95s2H, (4,18d+4,63d)ABq(1.0Hz)2H, 5,37d(3Hz)1H, 6,08d(3Hz)1H, 6,98s1H, 7,1-8,0ml5H.                          |
| 14. | "                   | "                   | "     | "                | 1789, 1730, 1633.                       | 2,11s3H, (3,77d+4,07d)ABq(1.0Hz)1H, 5,37d(3Hz)1H, 6,08d(3Hz)1H, 6,92s1H, 7,1-8,0ml5H.                          |
| 15. | "                   | "                   | -OCHO | --               | 1788, 1730, 1633, 1603, 1580.           | (4,83s+2,16s)3H, (4,7s+5,23s)2H, (5,35d+5,40d)(3Hz)1H, 6,80d(2Hz)1H, (6,93s+6,95s)1H, 7,1-7,6ml3H, 7,7-8,1m3H. |
| 16. | -CH <sub>2</sub> Ph | -CH <sub>2</sub> Ph | -Cl   | --               | 1781, 1741, 1644, 1602.                 | (1,68s+2,25s)3H, (3,63s+3,55s)2H, (3,60s+4,77s)2H, 5,10-5,25ml5H, (5,93d+6,12d)dd(3Hz)1H, 7,1-7,5ml5H.         |

1

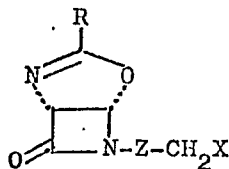
REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de ácido oxazolinoacetidinilpentenoico de la fórmula siguiente

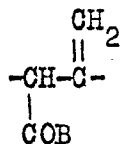
10



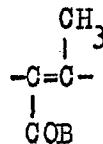
15

(donde R es hidrógeno, alcoholo, ariloxialcoholo, aralcoholo o arilo; Z es un grupo divalente de fórmula

20



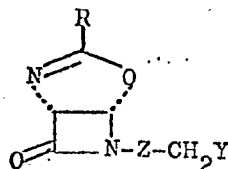
ó



25

en las que COB es carboxi o carboxi protegido, y X es un grupo nucleófilo), caracterizado porque se parte de un compuesto de la fórmula siguiente:

30



130179

1 (donde R y Z son como se han definido antes, e Y es un gru  
po eliminable sustituible por X), el cual compuesto de par  
tida, cuando Y representa un átomo de hidrógeno, se hace  
reaccionar con un reactivo halogenante en un disolvente  
5 inerte, mientras que dicho compuesto de partida, cuando Y  
representa un grupo eliminable distinto de hidrógeno, se  
hace reaccionar con un reactivo nucleófilo para la susti-  
tución por X.

10 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque el reactivo halogenante es halógeno  
molecular.

3ª.- "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS  
DE ACIDO OXAZOLINOAZETIDINILPENTENOICO".

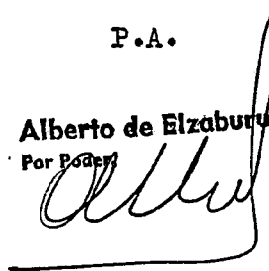
15 Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-  
tecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cuarenta y tres hojas es-  
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16.ENE.1979

P.A.

20 **Alberto de Elzaburu**  
Por Poderes



25

30

CR. 130179