



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

APLICACIONES DE LA
BENCILAMINA Y LA (S)-(-)- α -
FENILETILAMINA EN LA SÍNTESIS
DE ESPIRO- β -LACTAMAS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN QUÍMICA

P R E S E N T A

RICARDO MARTÍNEZ LEÓN

ASESOR: DRA. SUSANA ROJAS LIMA

Los resultados de este trabajo se presentaron en el XLI Congreso Mexicano de Química del 24 al 28 de Septiembre de 2006 celebrado en la Ciudad de México

El presente trabajo se llevó a cabo en el laboratorio de Química Orgánica del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección de la Dra. Susana Rojas Lima y el Dr. Heraclio López Ruiz con apoyo financiero del proyecto CONACYT “Aplicaciones de la bencilamina y la (S)-(-)- α -feniletimina en la síntesis de espiro- β -lacteas”. Ref.: J37412E. Beca de proyecto de investigación Id. 8260

*A todos aquellos que ayudaron voluntaria, pero sobre todo involuntariamente,
en la elaboración de este trabajo*

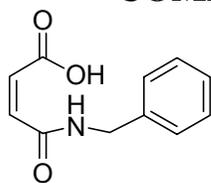
Gracias

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

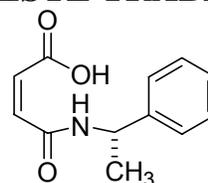
°C	Grados Celsius
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
Cy	Ciclohexilo
COSY	Correlation Spectroscopy
-COO-	Carboxilo
d	Doble
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMSO- <i>d</i> ₆	Dimetilsulfoxido
EM	Espectrometría de masa
Et	Etilo
g	Gramos
h	Horas
HETCOR	Heteronuclear Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation Heteronuclear Multiple Quantum
HMQC	Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamiduro de litio
m	Múltiple
Me	Metilo
OMe	Metoxilo
Oxaz	Oxazolidinona
Ph	Fenilo
Phth	Ftaloil
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
ppm	Partes por millón

psi		Libras/Pulgadas
RMN ¹³ C		Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
RMN ¹ H		Resonancia Magnética Nuclear de protón
ROM-CM		Ring-opening-metathesis and cross metathesis
t.a.		Temperatura ambiente
s		Simple
t		Triple
<i>t</i> -Bu		<i>terc</i> -Butilo
	Tf	Triflato
	TFA	Ácido trifluoacético
THF		Tetrahidrofurano
tol		Tolueno
Ts		Tosilo
δ		Desplazamiento químico

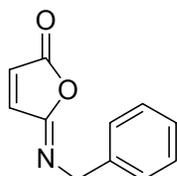
COMPUESTOS SINTETIZADOS EN ESTE TRABAJO



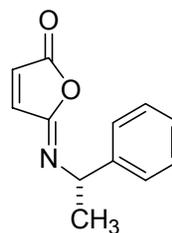
73



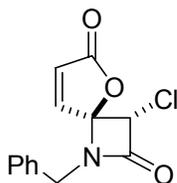
S-73



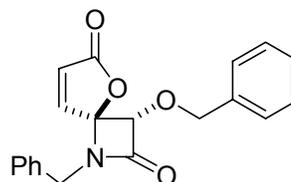
75



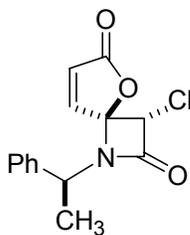
S-75



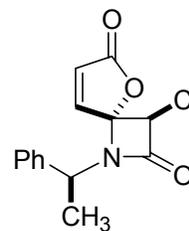
79



80



81



82

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
2.- MARCO TEÓRICO	3
2.1 ANTECEDENTES	3
3.- JUSTIFICACIÓN	17
4.- OBJETIVOS	18
5.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
5.1 Síntesis del ácido <i>N</i>-bencilmaleámico y del ácido (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-feniletil)maleámico	21
5.2 Síntesis de las isomalemidas <i>N</i>-bencilisomaleimida y (<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-feniletil)isomaleimida	32
5.3 Síntesis de espiro-β-lactamas	44
6.- CONCLUSIONES	66
7.- DESARROLLO EXPERIMENTAL	68
8.- REFERENCIAS	79

1. INTRODUCCIÓN

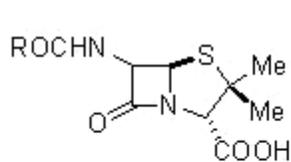
Después del descubrimiento de las penicilinas y las cefalosporinas como antibióticos β -lactámicos y su uso clínico como agentes activos, en los últimos años, las β -lactamas han tenido un marcado crecimiento en el campo de la química¹. La necesidad por potencializar el efecto de los antibióticos β -lactámicos así como de mejorar la efectividad de los inhibidores de β -lactamasas, ha motivado a los químicos en síntesis orgánica y medicinal a diseñar nuevas 2-azetidionas funcionalizadas.

Por otro lado, estos compuestos han sido usados como sintones en la preparación de varios compuestos heterocíclicos con importancia biológica².

Algunas β -lactamas se han utilizado como agentes terapéuticos para disminuir los niveles de colesterol en el plasma³. Así mismo, se han publicado extensos estudios acerca de los mecanismos inhibitorios de la elastasa del leucocito humano y de la actividad biológica de esta clase de compuestos⁴.

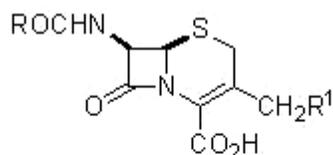
El descubrimiento de las 7- α -metoxicefalosporinas de estreptomicinas en 1971, estimularon la búsqueda por nuevos antibióticos β -lactámicos por lo que se han desarrollado diversos procedimientos para la síntesis en laboratorio⁵⁻⁹.

Actualmente, los antibióticos β -lactámicos pueden clasificarse en los siguientes grupos; Penicilinas (Fenamos) **(1)**, Cefalosporinas (Cefemos) **(2)**, Cefamicinas **(3)**, Oxacefemos **(4)**, Fenemos **(5)**, Oxafenamos (Ácido clavulónico) **(6)**, Carbafenemos **(7)**, Norcardicinas **(8)** y Monobactamas **(9)**.

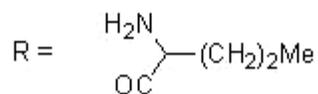


1

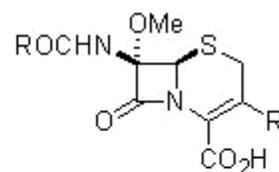
R = PhCH₂, Ph



2



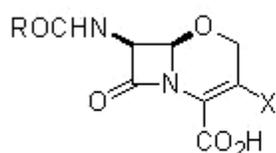
R¹ = OAc, H, SMe



3

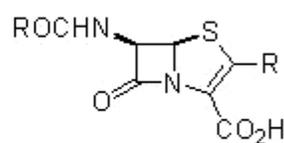
R = COOH-CH(CH₂)₅-NH₂

X = CH₂OCONH₂



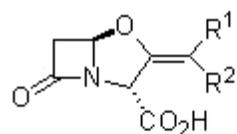
4

R = PhCH(NH₂), OC₆H₄CH(NH₂)₂
X = Me, CH₂OAc, CH₂COONH₂



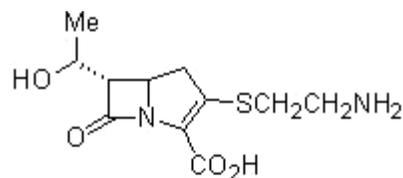
5

R = Et, Ph, Me

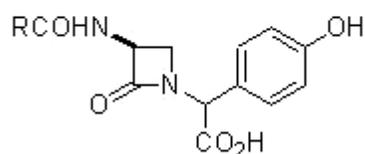


6

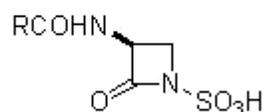
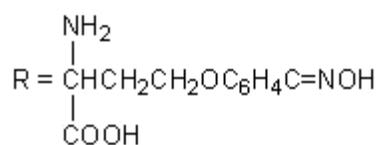
a. R¹ = CH₂OH; R² = H
b. R¹ = H; R² = CH₂OH



7



8



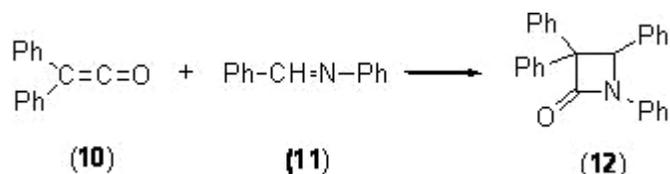
9

R = Me, CH₂F

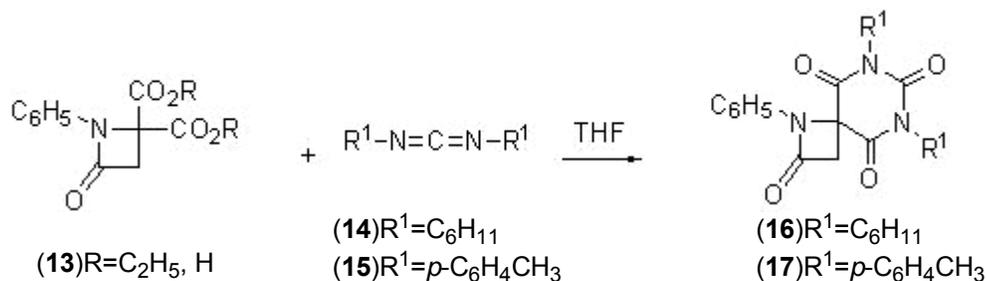
2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES

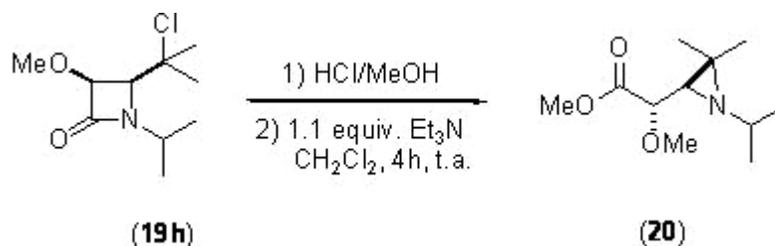
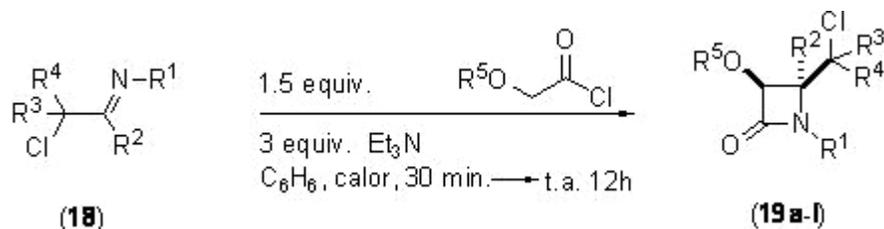
El heterociclo de 4 miembros 2-azetidinona ó β -lactama (**12**) fue primeramente sintetizado por Staudinger en 1907⁷ a través de la reacción de la difenilcetena (**10**) con bencilidenanilina (**11**); en esta reacción la imina reacciona como nucleófilo por atracción de la cetena electrofílica para generar la β -lactama (**12**).



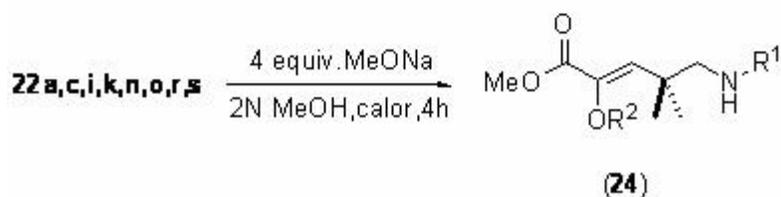
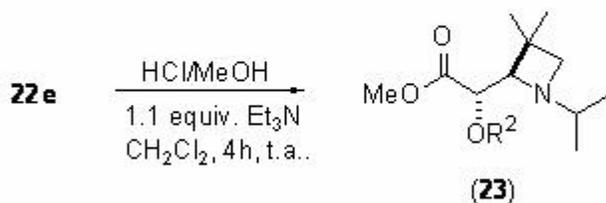
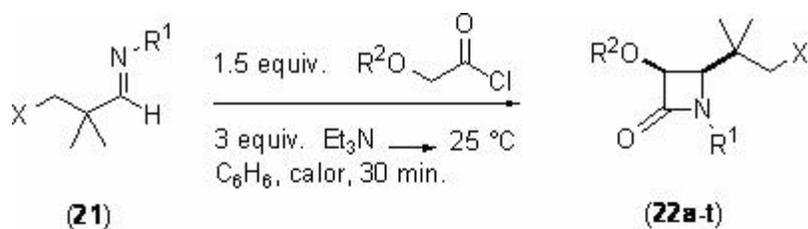
El primer trabajo en el que se describe la preparación de una espiro- β -lactama fue realizado por Bose y colaboradores^{10,11}, en el cual llevaron a cabo la preparación de derivados de ácidos barbitúricos que incluyen el anillo β -lactámico al hacer reaccionar 4,4-dicarbetoxi-1-fenilazetidín-2-ona (**13**) con dicitclohexilcarbodiimida (**14**) o *p*-tolilcarbodiimida (**15**), logrando obtener los compuestos **16** y **17**, con rendimientos del 44%.



Posteriormente, W. Van Brabandt y colaboradores sintetizaron 4-(1- y 2-haloalquil)azetidín-2-onas (**19**, **22**) a través de la cicloadición [2+2] de α y β -haloamidas con diferentes cloruros de ácido. Estas β -lactamas altamente funcionalizadas fueron utilizadas en la síntesis de aziridinas (**20**), azetidinas (**23**) y alquenoatos (**24**)¹².

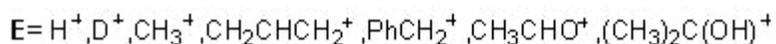
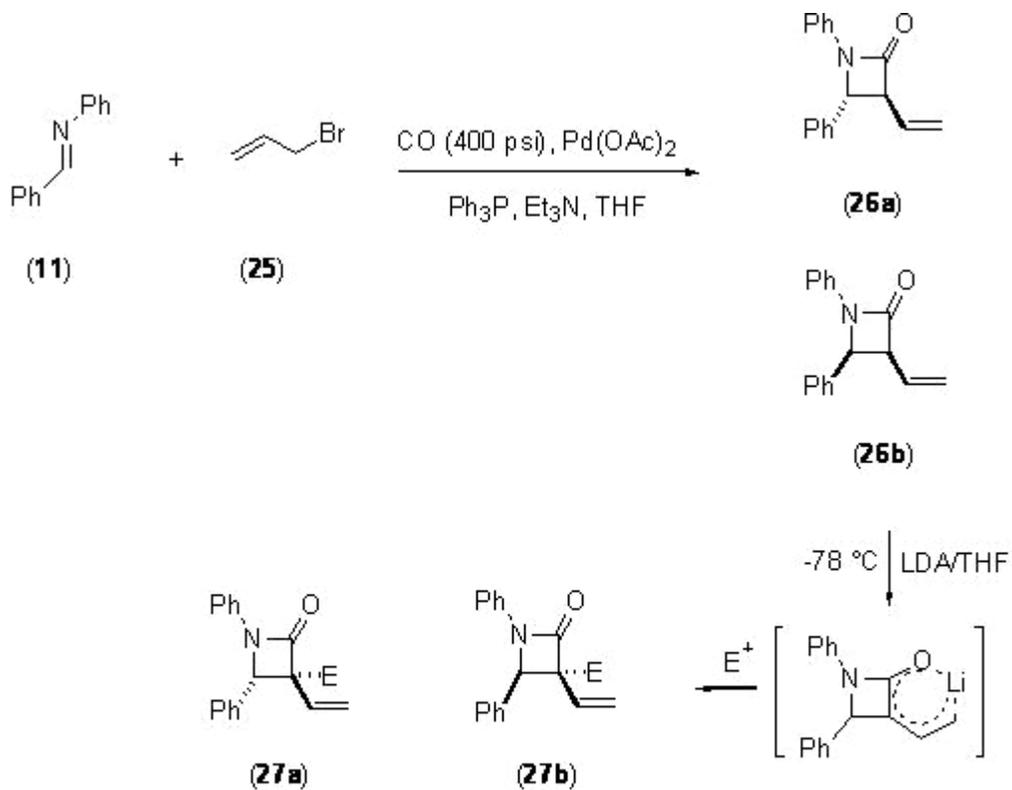


Compuesto	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rendimiento (%)
19a	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	Bn	82
19b	Cy	H	Me	Me	Bn	79
19c	alil	H	Me	Me	Bn	97
19d	Et	H	Me	Me	Bn	85
19e	PMP	H	Me	Me	Bn	65
19f	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	C ₆ H ₅	60
19g	alil	H	Me	Me	C ₆ H ₅	85
19h	<i>i</i> -Pr	H	Me	Me	Me	72
19i	Cy	H	Me	Me	Me	82
19j	alil	H	Me	Me	Me	65
19k	<i>i</i> -Pr	Me	Me	Me	Bn	50
19l	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	H	Bn	84

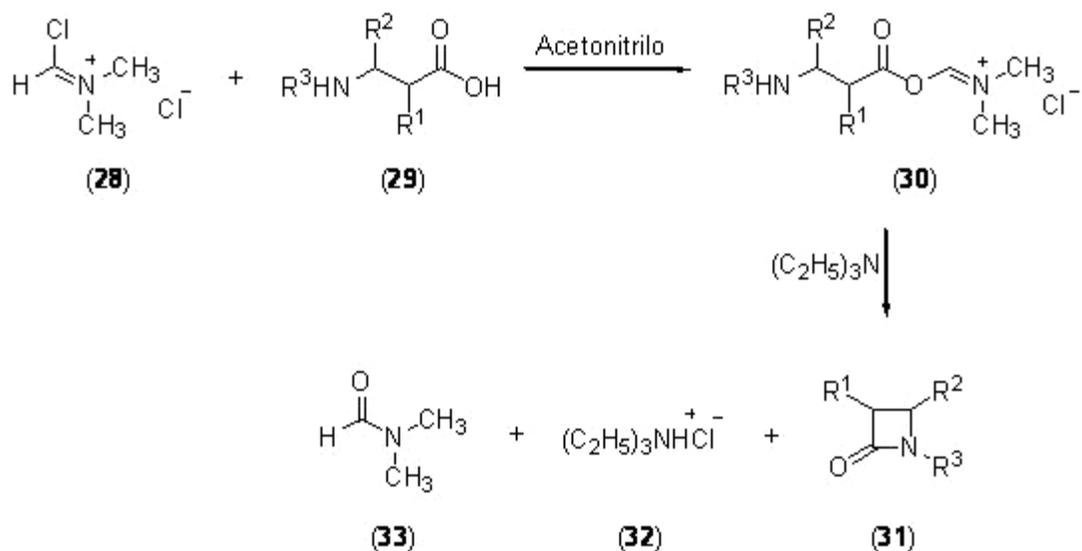


Compuesto	R ¹	X	R ²	Rendimiento (%)
22a	<i>i</i> -Pr	Cl	Bn	70
22b	Cy	Cl	Bn	65
22c	alil	Cl	Bn	97
22d	alil	Cl	C ₆ H ₅	45
22e	<i>i</i> -Pr	Cl	Me	73
22f	alil	Cl	Me	68
22g	<i>i</i> -Pr	Br	Bn	75
22h	cHex	Br	Bn	99
22i	alil	Br	Bn	90
22j	Et	Br	Bn	75
22k	<i>n</i> -Pr	Br	Bn	67
22l	CH ₂ CHCHC ₆ H ₅	Br	Bn	78
22m	<i>i</i> -Pr	Br	Me	76
22n	alil	Br	Me	90
22o	Et	Br	Me	61
22p	CH ₂ CH ₂ Br	Br	Me	77
22q	CH ₂ CH ₂ OBn	Br	Me	85
22r	CH ₂ CHCHC ₆ H ₅	Br	Me	63
22s	CH ₂ C(CH ₃)CH ₂	Br	Me	90
22t	C(CH ₂ CH ₂)CHCH ₂	Br	Me	77

Por otra parte, Luigino Troisi y colaboradores describieron la síntesis de β -lactamas (**26**) a través de una reacción de cicloadición [2+2] de haluros de alilo con iminas bajo presión de CO en presencia de Et_3N y cantidades catalíticas de complejos de paladio con trifenilfosfina. El tratamiento de las β -lactamas **26a** y **26b** con LDA a -78°C generó el anión azetidil, el cual fue atrapado con diferentes electrófilos para dar las β -lactamas funcionalizadas en la posición 3¹³.

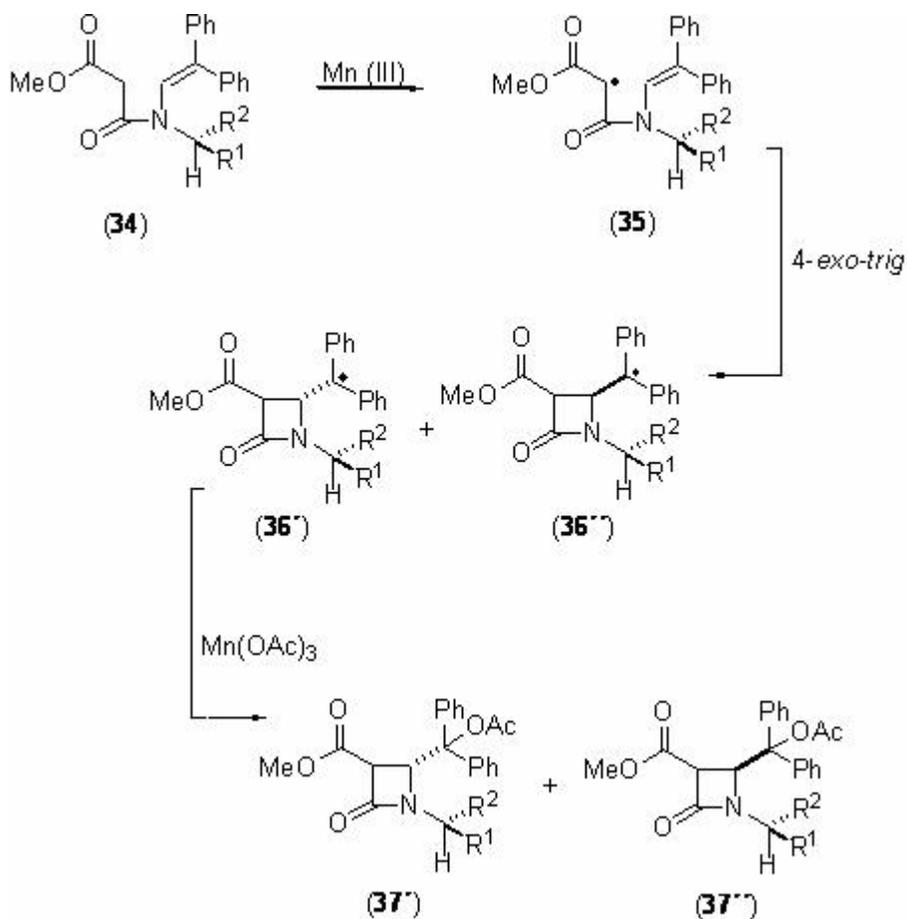


Así mismo, S. Kanwar y S. D. Sharma estudiaron el potencial del cloruro de dimetiliminio (**28**) en la reacción de deshidrohalogenación de β -aminoácidos, observando que este reactivo es muy útil para la síntesis de β -lactamas bajo condiciones suaves de reacción y que las condiciones de reacción utilizadas son determinantes del éxito de la misma¹⁴.



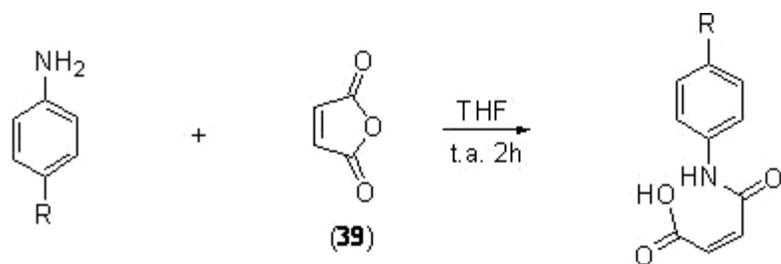
Producto	R ¹	R ²	R ³	Rendimiento (%)
31a	H	H	H	77
31b	H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	85
31c	H	CH ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	82
31d	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	84
31e	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	86
31f	H	CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	80
31g	H	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	80
31h	H	CH ₃	CH ₂ CH(OH)CH ₃	82
31i	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	82
31j	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	81
31k	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	82
31l	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	83
31m	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ OH	82
31n	CH ₃	H	CH ₂ CH(OH)CH ₃	84
31o	H	C ₆ H ₅	CH ₂ C ₆ H ₅	75
31p	H	C ₆ H ₅	H	83
31q	H	Piperonil	H	83
31r	H	C ₆ H ₄ OCH ₃	H	81

Posteriormente, Andrea D'Annibale y colaboradores estudiaron el efecto de los sustituyentes en el átomo de nitrógeno de las enamidas (**34a-i**) en la preparación de β -lactamas a través de reacciones de ciclación radicalaria 4-*exo-trig* inducidas por la presencia de Mn (III); observando que se obtienen buenas diastereoselectividades cuando se introduce un carboxilo en la estructura de la enamida¹⁵.



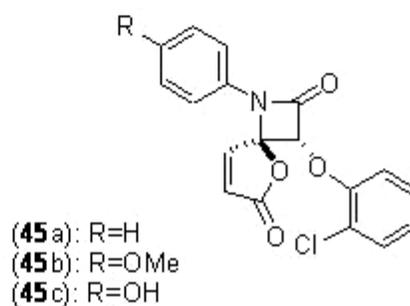
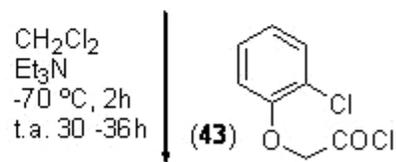
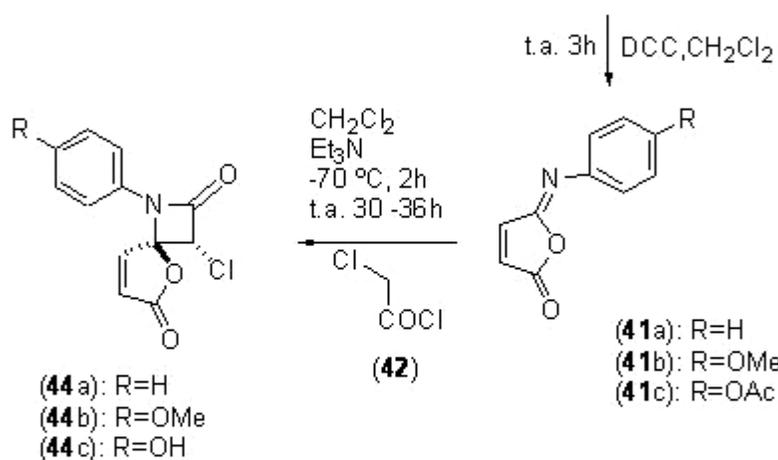
	Sustrato	R ¹	R ²	Producto	Rendimiento (%)	
Víctor	34a	Me	Ph	37a	78	Barba
	34b	Ph	Me	37b	68	
Y	34c	Cy	Me	37c	79	
	34d	Me	Naftil	37d	72	
	34e	CO ₂ Me	Me	37e	55	
	34f	CO ₂ Me	Bn	37f	72	
	34g	CO ₂ Me	Ph	37g	57	
	34h	CO ₂ Et	i-Pr	37h	63	
	34i	CO ₂ Me	<i>t</i> -Bu	37i	55	

colaboradores prepararon los ácidos arilmaleícos (**40**) a través de la reacción de aminas aromáticas y anhídrido maléico, los cuales fueron utilizados en la formación de las isomaleimidias (**41**) mediante una deshidratación con DCC. Las isomaleimidias (**41**) tratadas con cloruros de ácido en presencia de trietilamina, generó las espiro-β-lactamas **44** y **45**, con buenas regioselectividades y con rendimientos entre 27-34%. Las estructuras de estos compuestos fueron confirmadas a través de espectrometría de masas, RMN ¹H, de ¹³C y por difracción de rayos X¹⁶.

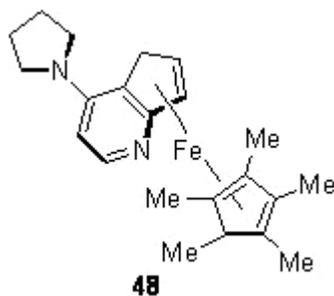
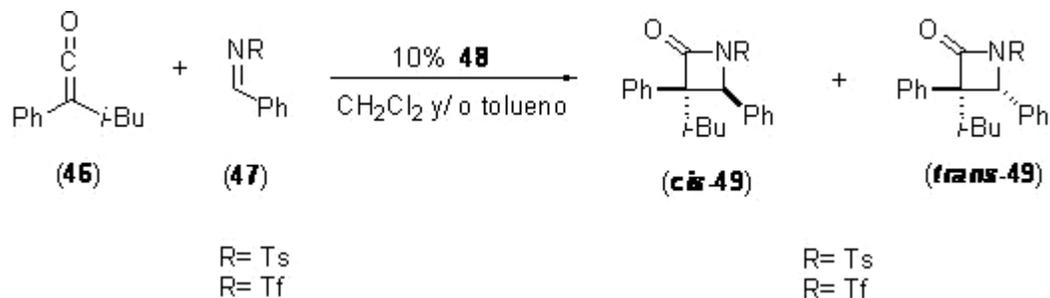


(38a): R=H
(38b): R=OMe
(38c): R=OH

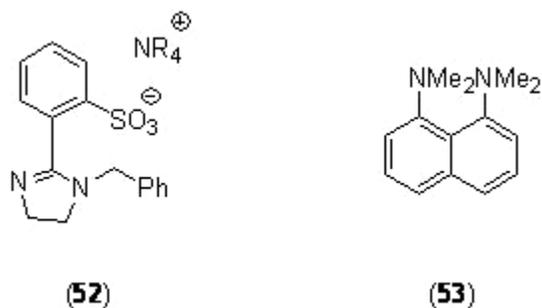
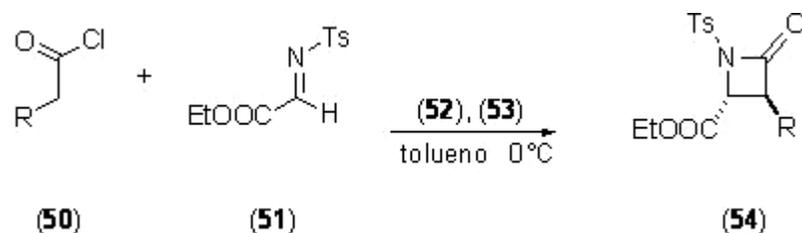
(40a): R=H
(40b): R=OMe
(40c): R=OH



Por otro lado, Elaine C. Lee y colaboradores describieron la primera síntesis enantioselectiva de *trans*- β -lactamas (**49**) a partir de reacciones catalíticas de Staudinger utilizando **48** como catalizador. En este estudio se observó que existe una dependencia entre el sustituyente del nitrógeno y la estereoselectividad, ya que cuando se utilizan *N*-tosiliminas se obtiene preferentemente el producto *cis*, mientras que las reacciones con *N*-trifiliminas generan el isomero *trans*¹⁷.

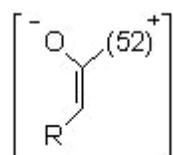


Anthony Weatherwax y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de *trans*- β -lactamas (**54a-f**) de manera diastereoselectiva utilizando un sistema catalítico nucleofílico y aniónico basado en 2-aryl-2-imidazolina (**52**). La reacción se llevó a cabo utilizando cloruros de ácido, iminoésteres y la base **53** en cantidades equimolares, en presencia del catalizador **52** (10 % mol)¹⁸.



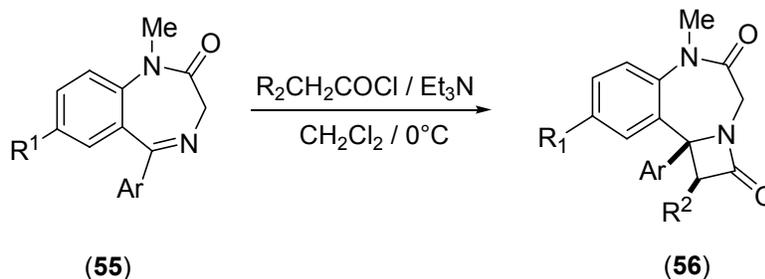
Compuesto	R	trans:cis	Rendimiento (%)
54-a	Ph	37:1	50
54-b	Ph- <i>p</i> -OMe	13:1	70
54-c	Ph- <i>m</i> -OMe	>50:1	51
54-d	Ph-Cl	50:1	46
54-e	S-Ph	14:1	35
54-f	C ₄ H ₃ S	5:1	69

El efecto del catalizador en la diastereoselectividad es explicado a través de la formación de un enolato zwitteriónico, cuya geometría esta determinada por la carga presente en el catalizador.

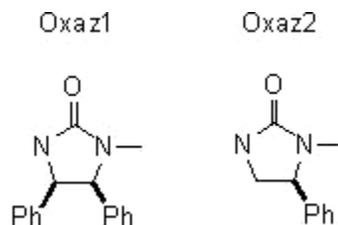


Enolato zwitteriónico

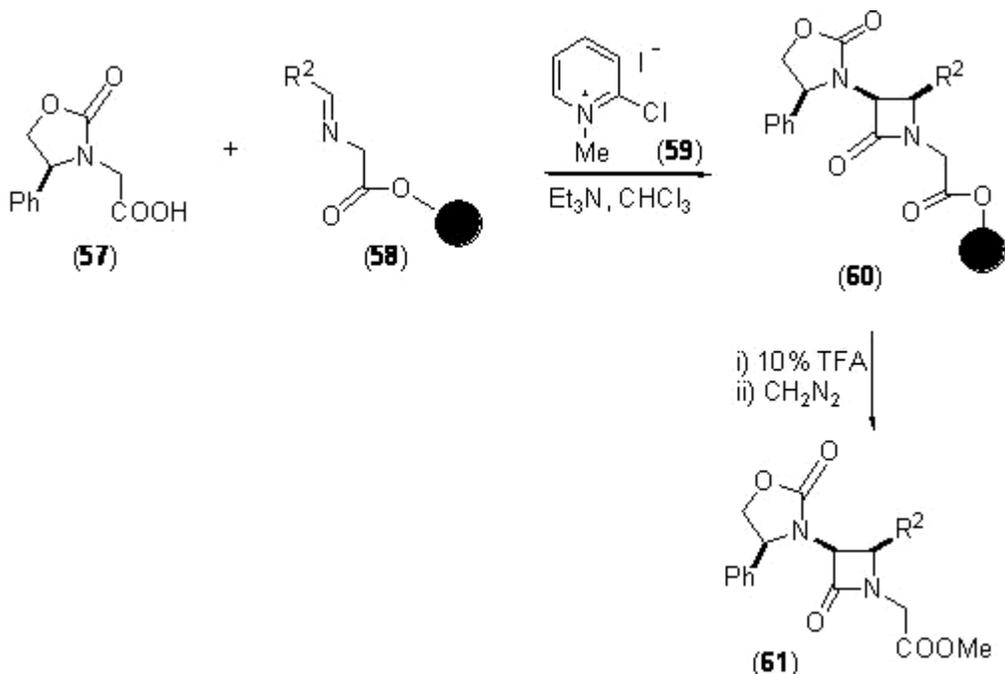
Carlos del Pozo y colaboradores sintetizaron novedosos compuestos tricíclicos (**56a-k**) en los cuales el anillo de una β -lactama se encuentra fusionado a una diazepina. Estos compuestos tricíclicos se obtienen a partir de cloruros de ácido y 1,4 benzodiazepinas en presencia de trietilamina como base. La combinación de estas estructuras en un sólo compuesto le confiere interesantes propiedades biológicas¹⁹.



Compuesto	R ¹	Ar	R ²	Rendimiento (%)
56a	Cl	Ph	AcO	93
56b	H	Ph	AcO	95
56c	Cl	<i>o</i> -F- C ₆ H ₄	AcO	92
56d	Cl	Ph	Phth	87
56e	H	Ph	Phth	88
56f	Cl	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	Phth	85
56g	H	Ph	Oxaz1	46
56h	H	Ph	Oxaz1	26
56i	Cl	Ph	Oxaz2	70
56j	H	Ph	Oxaz2	72
56k	Cl	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	Oxaz2	75



Carina M. L. Delpiccolo y colaboradores realizaron la síntesis de las β -lactamas (**61a-e**) a partir de un proceso estereoselectivo en fase sólida utilizando la resina **58** y la sal de Mukaiyama (**59**) en una reacción de cicloadición [2+2] de Staudinger que generó el compuesto **60**, el cual al ser tratado con TFA y CH_2N_2 generó **61** con rendimientos moderados y buenas diastereoselectividades²⁰.

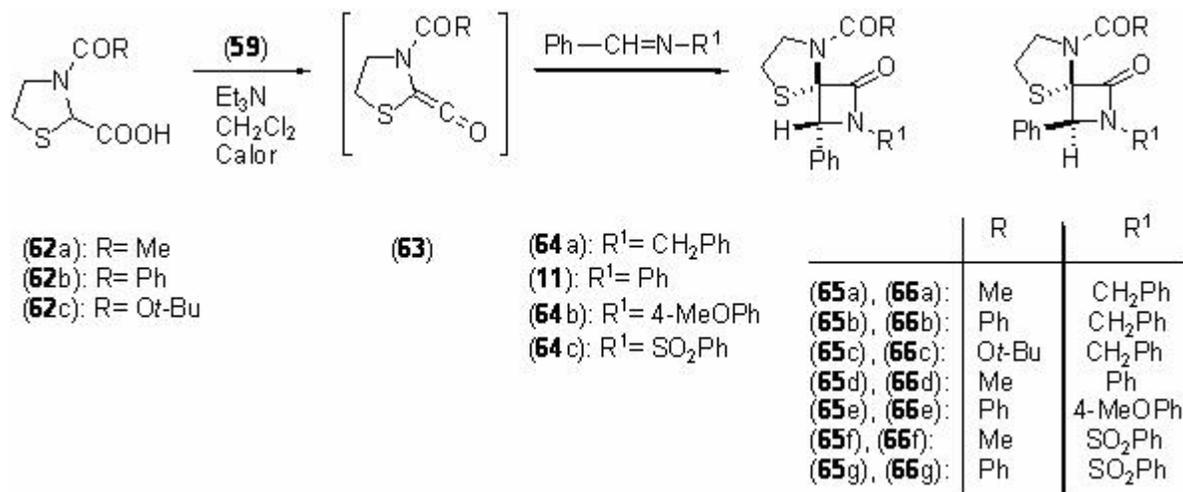


Compuesto	R ²	<i>cis</i> / <i>trans</i>	Condiciones	Rendimiento (%)
61a	4-MeOPh	<i>cis</i>	A	75
61d	2-furil	3:01	A	70
61a	4-MeOPh	<i>cis</i>	B	77
61b	Ph	<i>cis</i>	B	79
61c	3,4-(MeO) ₂ Ph	<i>cis</i>	B	83
61d	2-furil	<i>cis</i>	B	59
61e	(<i>E</i>)- Ph-CH=CH	<i>cis</i>	B	42

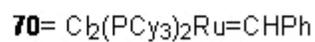
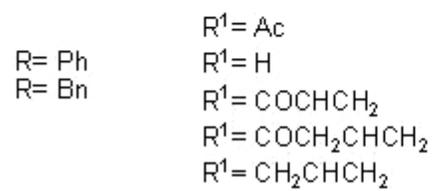
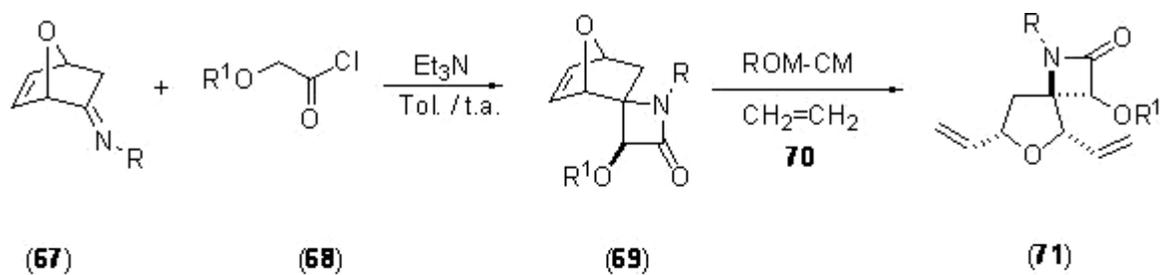
A:
2 h
25°C,

reflujo,
B:
24 h

Giuseppe Cremonesi y colaboradores prepararon las *trans*-espiro- β -lactamas (**65a-g**, **66a-g**) mediante la reacción de Staudinger a partir de ácidos *N*-Boc-1,3-tiazolidin-2-carboxílicos ópticamente activos e iminas. La configuración absoluta fue establecida a través de difracción de rayos X²¹.



Aurelio G. Csáky y colaboradores describieron la síntesis de espiro- β -lactamas oxabíciclicas a través de la reacción de cicloadición [2+2] de cloruros de ácido e iminas derivadas del oxanorbornano (**67**) en presencia de trietilamina para generar **69**. El tratamiento del compuesto **69**, con el catalizador de Grubbs (**70**) (10% mol) bajo presión de eteno generó **71** con altos rendimientos químicos²².



3. JUSTIFICACIÓN

La necesidad de desarrollar agentes antibióticos cada vez más efectivos, también como inhibidores de β -lactamasas, ha motivado el diseño continuo de métodos para la síntesis de nuevas β -lactamas con grupos funcionales y estereoquímica adecuada. Independientemente de su uso clínico como agentes antibacteriales, estos compuestos han sido utilizados como sintones en la preparación de varios productos heterocíclicos de interés biológico, como lo es la semisíntesis del Taxol. El uso potencial de algunas β -lactamas como agentes terapéuticos, para disminuir los niveles de colesterol en la sangre, así como en el estudio de la actividad que presentan como inhibidores de elastasas de leucocitos humanos, origina que ésta sea un área activa de investigación, por lo que en este trabajo se describe una metodología para la síntesis de compuestos β -lactámicos con centros estéreoogénicos cuaternarios, ya que se sabe que estos son más estables a la hidrólisis enzimática, lo que podría en un futuro proporcionar nuevas oportunidades para el estudio de la relación estructura-actividad y para el diseño de nuevos antibióticos e inhibidores enzimáticos.

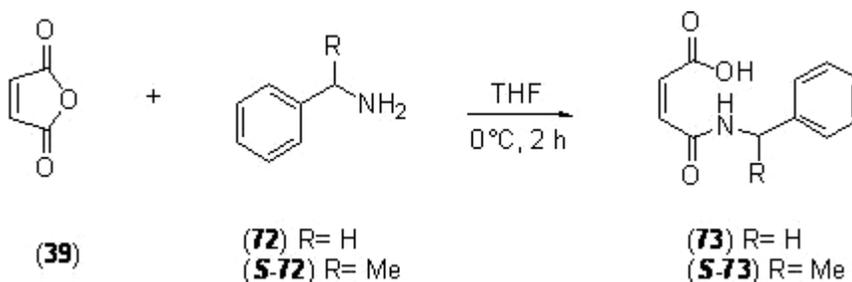
4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

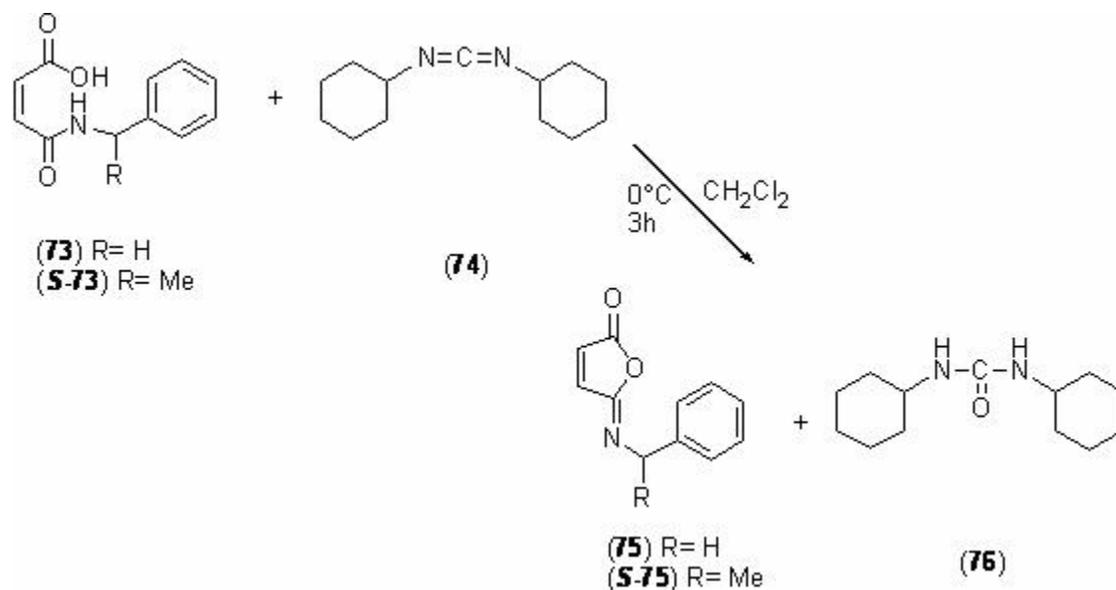
Sintetizar estereoselectivamente espiro- β -lactamas a partir de la reacción de cicloadición de isomaleimidias derivadas de la bencilamina y de la (*S*)-(-)- α -feniletilamina, con diferentes cetenas derivadas de cloruros de ácido.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

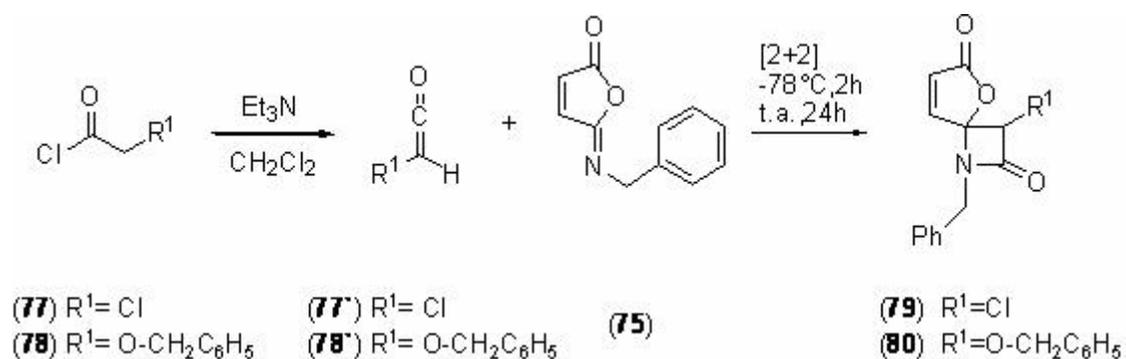
1.- Sintetizar los ácidos *N*-bencilmaleámico (**72**) y (*S*)-*N*-(1-feniletil)maleámico (**S-72**).



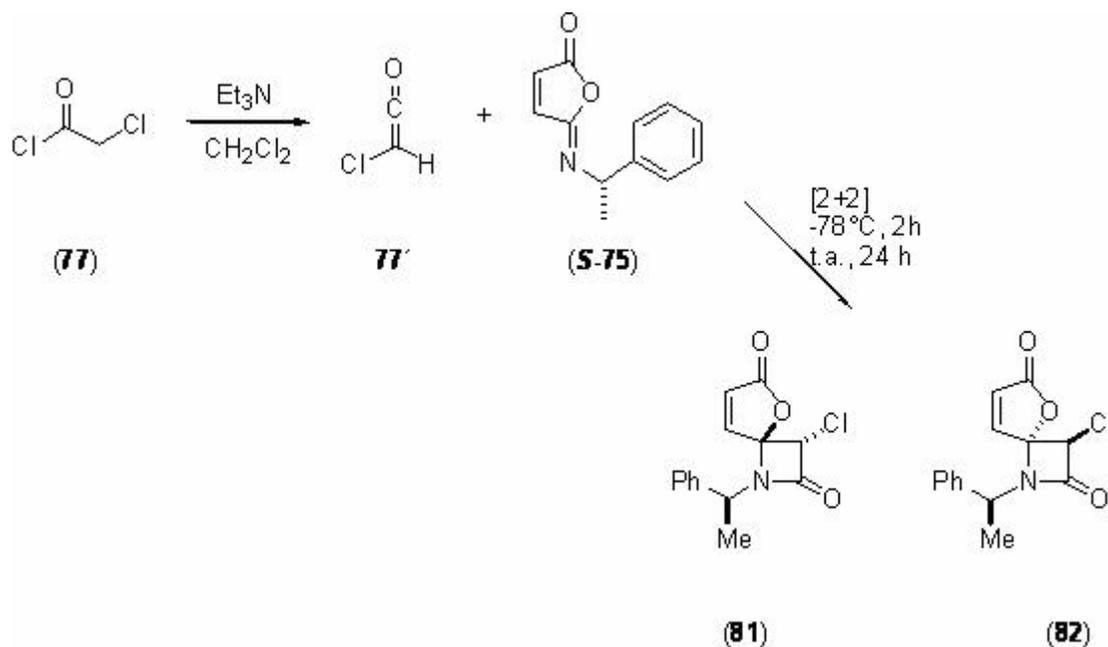
2.- Sintetizar la *N*-bencilisomaleimida y la (*S*)-*N*-(1-feniletil)isomaleimida (**75** y **S-75**) derivadas del ácido *N*-bencilmaleámico (**73**) y del ácido-(*S*)-*N*-(1-feniletil)maleámico (**S-73**).



3.- Llevar a cabo la reacción de cicloadición de la isomaleimida **75** a las cetenas generadas *in situ* (**77'** y **78'**), derivadas del cloruro de cloroacetilo (**77**) y cloruro de benciloxiacetilo (**78**) para obtener las espiro- β -lactamas **79** y **80**.



4.- Obtener las espiro- β -lactamas **81** y **82** mediante la reacción de cicloadición [2+2] de la isomaleimida **S-75** a la cetena derivada del cloruro de cloroacetilo (**77'**) y determinar posteriormente la diastereoselectividad de la reacción, a través de la identificación de los productos **81** y **82**.

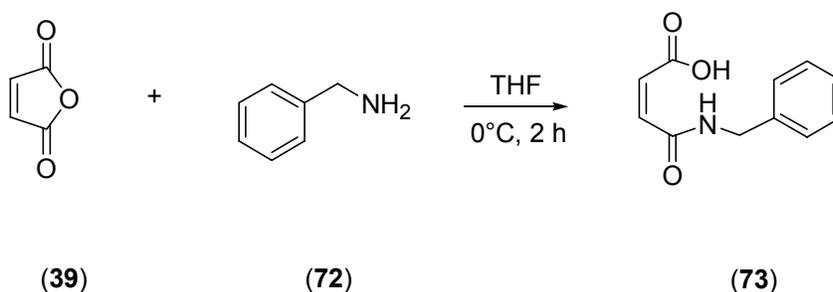


5.- Caracterizar los compuestos obtenidos y asignar la configuración en los estereocentros generados.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 Síntesis del ácido *N*-bencilmaleámico y del ácido-(*S*)-*N*-(1-feniletíl)maleámico

La síntesis del ácido *N*-bencilmaleámico (**73**) se llevó a cabo a partir de la bencilamina (**72**), la cual se hizo reaccionar con anhídrido maleico (**39**) utilizando como disolvente THF seco. El compuesto **73** se obtuvo en forma de polvo blanco con un rendimiento del 90% y un punto de fusión de 130-134°C.



Cabe mencionar que esta reacción se hizo a 0°C y agitación constante, ya que la temperatura baja garantiza la formación del ácido deseado y evita el cierre del anillo a la maleimida.

En el espectro de RMN de ^1H para el ácido *N*-bencilmaleámico (**73**, figura 1) se observó una señal múltiple entre 7.37-7.26 ppm de los protones aromáticos, un sistema AB en 6.28 y 6.46 ppm asignado a los protones H-2 y H-3 respectivamente, una señal doble en 4.40 ppm que se asignó como H-6, se observó una señal triple y ancha en 9.44 ppm la cual fue asignada a H-5. La señal de H-5 se asignó con la ayuda de un experimento COSY (figura 2), el cual mostró que la señal en 9.44 ppm presenta correlación con la señal doble en 4.40 ppm (H-6).

En el espectro de RMN ^{13}C para el ácido *N*-bencilmaleámico (**73**, figura 3), se observó a frecuencias altas 2 señales para carbonos carbonílicos en 165.8 ppm y en 166.2 ppm, las cuales fueron asignadas como C-1 y C-4; se mostró una señal en 138.5 ppm para el carbono aromático *ipso* identificada con ayuda del espectro HMBC (figura 4), el cual da una correlación entre este carbono y la señal asignada a H-6; las señales que se observaron en 133.0 ppm y 132.2 ppm se asignaron a los carbonos C-2 y C-3, respectivamente, esta asignación se hizo con base en el espectro HMBC que mostró correlación con los protones asignados a las señales dobles H-3 y H-2; la asignación de las señales a que corresponden los carbonos aromáticos *meta* (129.0 ppm), *orto* (128.2 ppm) y *para* (127.7 ppm) se realizó con base a la intensidad de las señales y por comparación de las señales descritas en el espectro de RMN de ^{13}C para la bencilamina. Finalmente se observó una señal en 40.3 ppm para el carbono metilénico (C-6) que correlacionó con los protones aromáticos en el espectro HMBC.

El espectro de IR para el ácido *N*-bencilmaleámico (**73**) mostró bandas en 3244.38 cm^{-1} (N-H), 3040.20 cm^{-1} (O-H), 1708.87 cm^{-1} ($\text{CO}_{\text{ácido}}$), 1662.79 cm^{-1} (CO_{amida}), 1630.85 cm^{-1} (C=C) y 1452.10 cm^{-1} (-CH₂-).

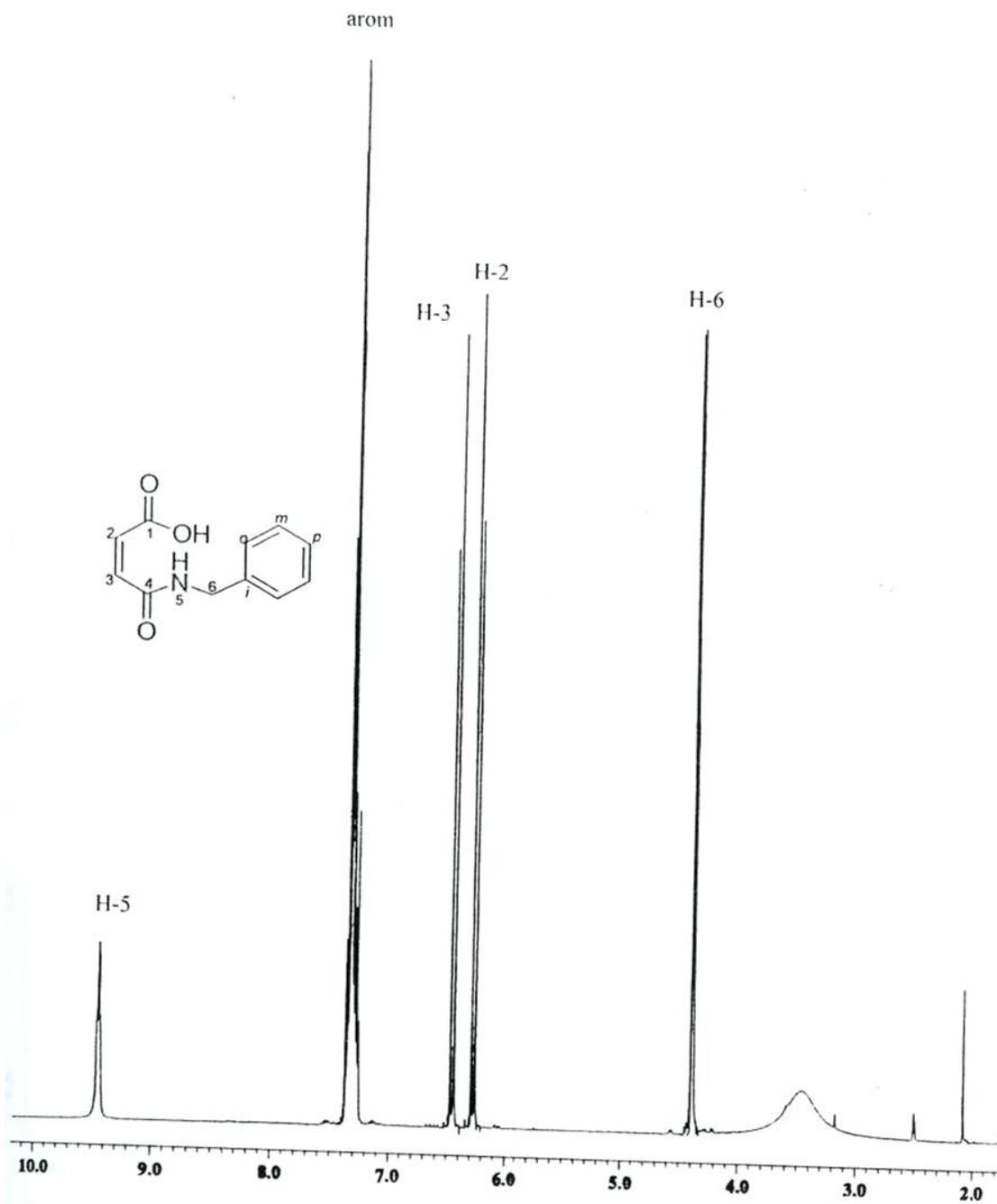


Figura 1. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz del ácido *N*-bencilmaleámico (73) en DMSO-d_6 .

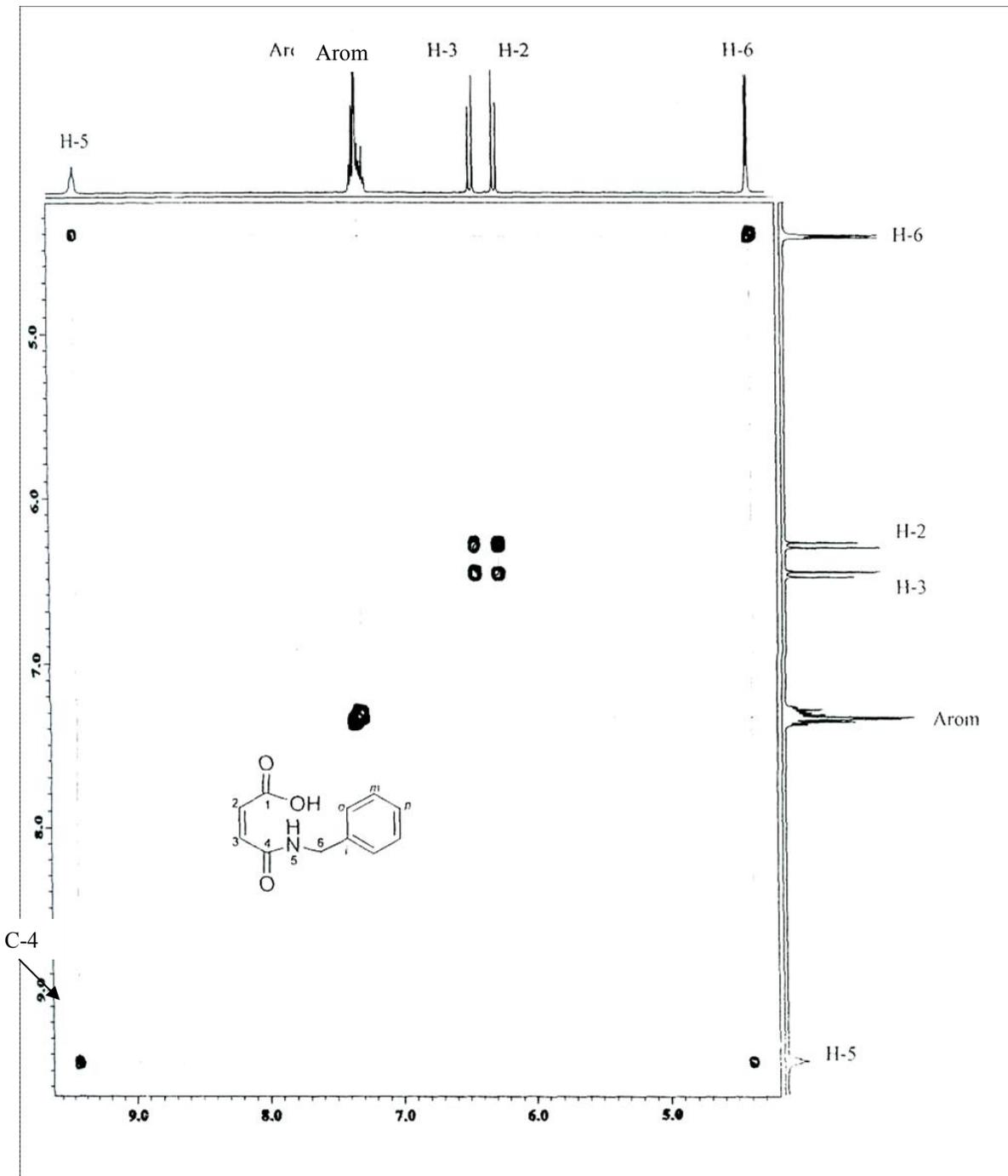


Figura 2. Espectro de COSY del ácido *N*-bencilmaleámico (**73**) enDMSO-d₆.

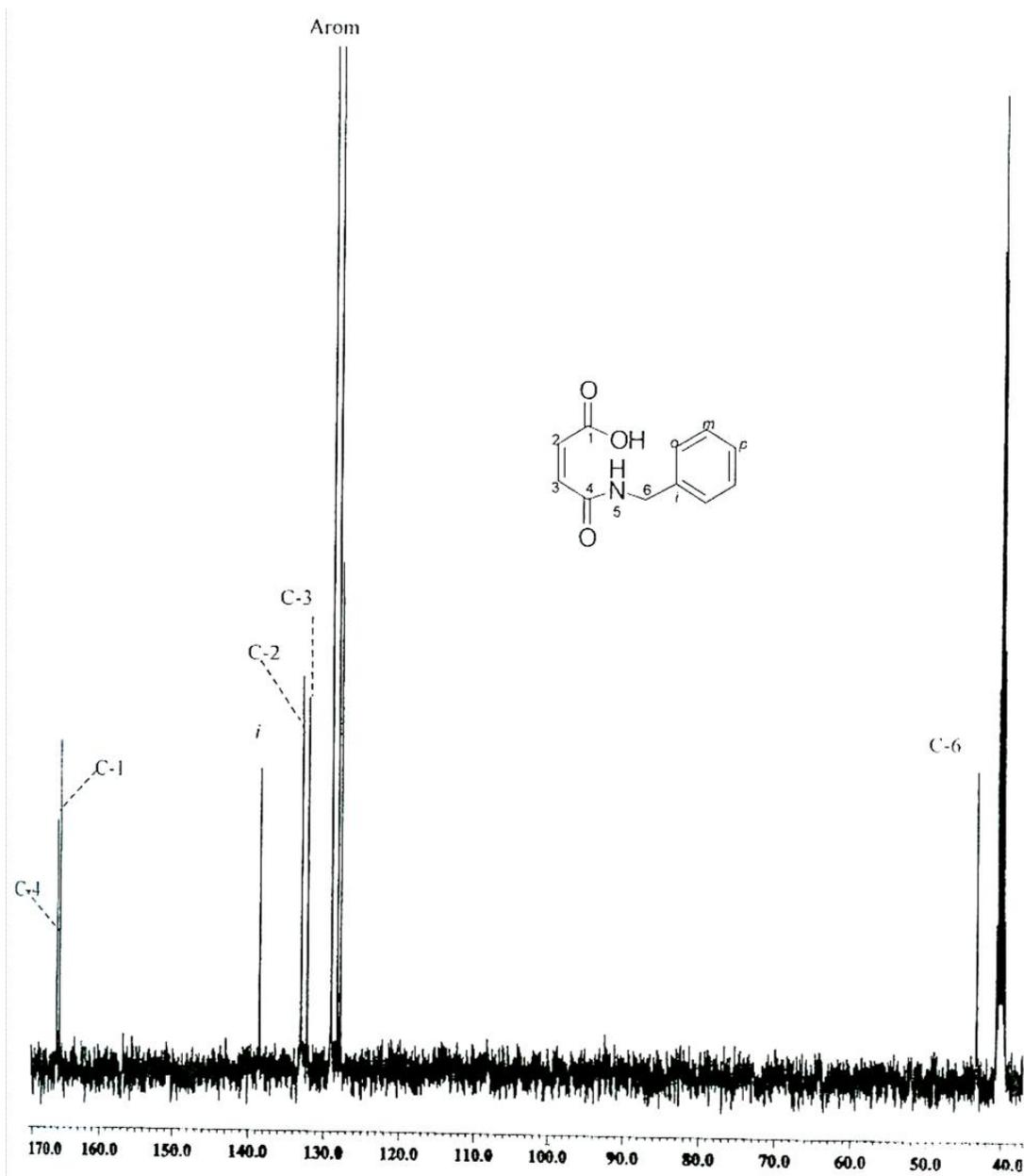


Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz del ácido *N*-bencilmaleamico (73) en DMSO- d_6 .

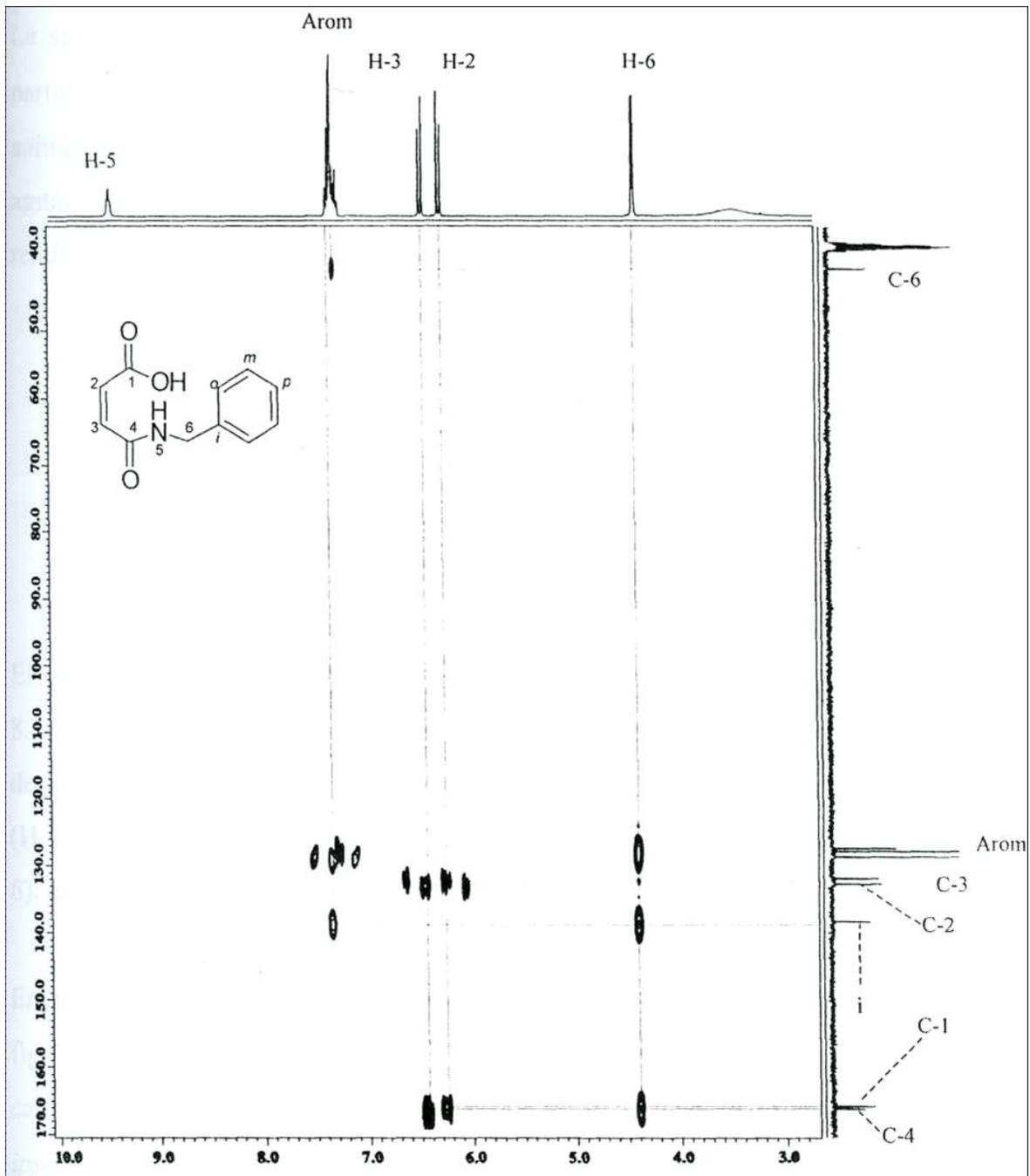
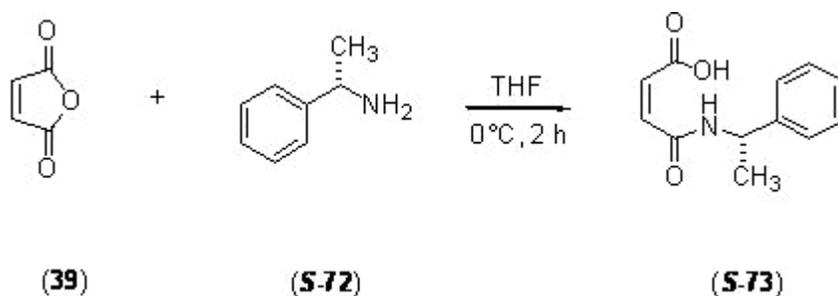


Figura 4. Espectro de HMBC del ácido *N*-bencilmaleámico (73) en DMSO-d₆.

La síntesis del ácido-(*S*)-*N*-(1-feniletil)maleámico (**S-73**) se llevó a cabo a partir de la (*S*)-(-)- α -feniletilamina (**S-72**), la cual se hizo reaccionar con anhídrido maléico (**39**) utilizando como disolvente THF seco, a 0°C y agitación constante, obteniéndose un aceite de color amarillo, con un rendimiento del 90% y que fue identificado como el ácido **S-73**



El espectro de RMN ^1H del ácido **S-73** (figura 5) mostró una señal doble en 8.55 ppm asignada al grupo amido (H-5); una señal múltiple en 7.24-7.44 ppm de los protones aromáticos; un sistema AB en 6.49 ppm (H-3) y en 6.20 ppm (H-2); una señal cuádruple en 5.11 ppm correspondiente al grupo metino (H-6); una señal doble en 1.55 ppm del metilo (H-7).

En el espectro de RMN ^{13}C para el ácido-(*S*)-*N*-(1-feniletil)maleámico (**S-73**, figura 6) se observaron 2 señales a frecuencias altas asignadas a los carbonos carbonílicos en 166.4 ppm (C-4) y en 165.4 ppm (C-1). El carbono aromático *ipso* se observó en 141.7 ppm; las señales de C-2 en 135.8 ppm y de C-3 en 132.4 ppm, se identificaron mediante un espectro HETCOR (figura 7) ya que presentaron correlación con el sistema AB en 6.49 ppm (H-3) y en 6.20 ppm (H-2). Los carbonos aromáticos *meta*, *para* y *orto* se observaron en 128.9, 128.0 y 126.5 ppm, las cuales fueron asignadas mediante la intensidad de las señales y por comparación de las señales descritas en el espectro de RMN de

^{13}C para la feniletilamina. La señal en 50.5 ppm fue asignada a C-6 porque mostró correlación con la señal cuádruple en 5.11 ppm que corresponde a H-6. Finalmente se observó una señal en 21.3 ppm para C-7, corroborándose con el espectro HETCOR mediante su correlación con la señal doble en 1.55 ppm que corresponde a (H-7).

El espectro de IR para el ácido-(S)-N-(1-feniletil)maleámico (**S-73**) mostró bandas en 3109.18 cm^{-1} (N-H), 2979.35 cm^{-1} (O-H), 1730.56 cm^{-1} ($\text{CO}_{\text{ácido}}$), 1620.83 cm^{-1} (CO_{amida}), 1603.41 cm^{-1} (C=C) y en 1470.24 cm^{-1} (-CH-).

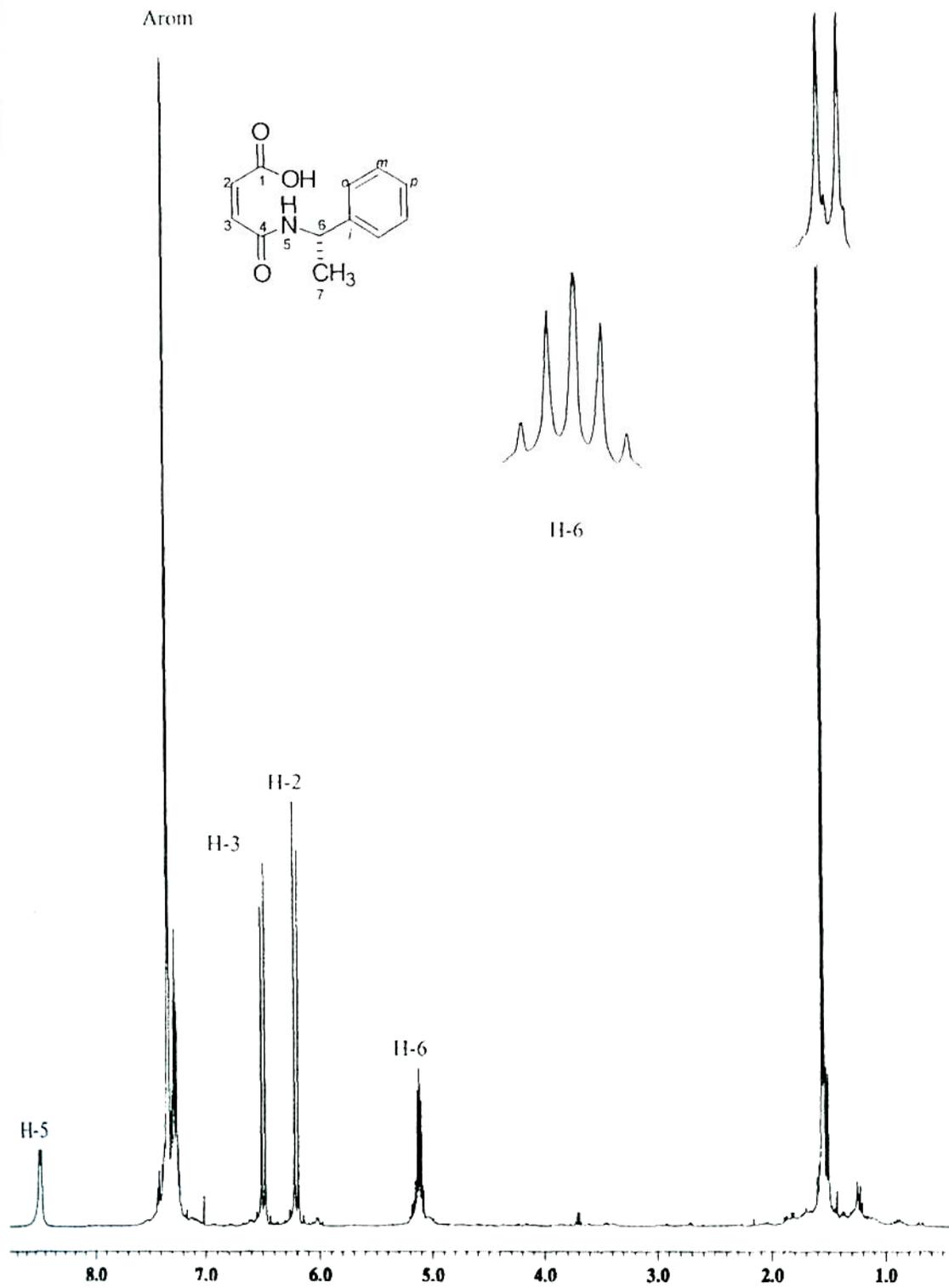


Figura 5. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz del ácido-(S)-N-(1-feniletíl) maleámico (**S-73**) en CDCl₃.

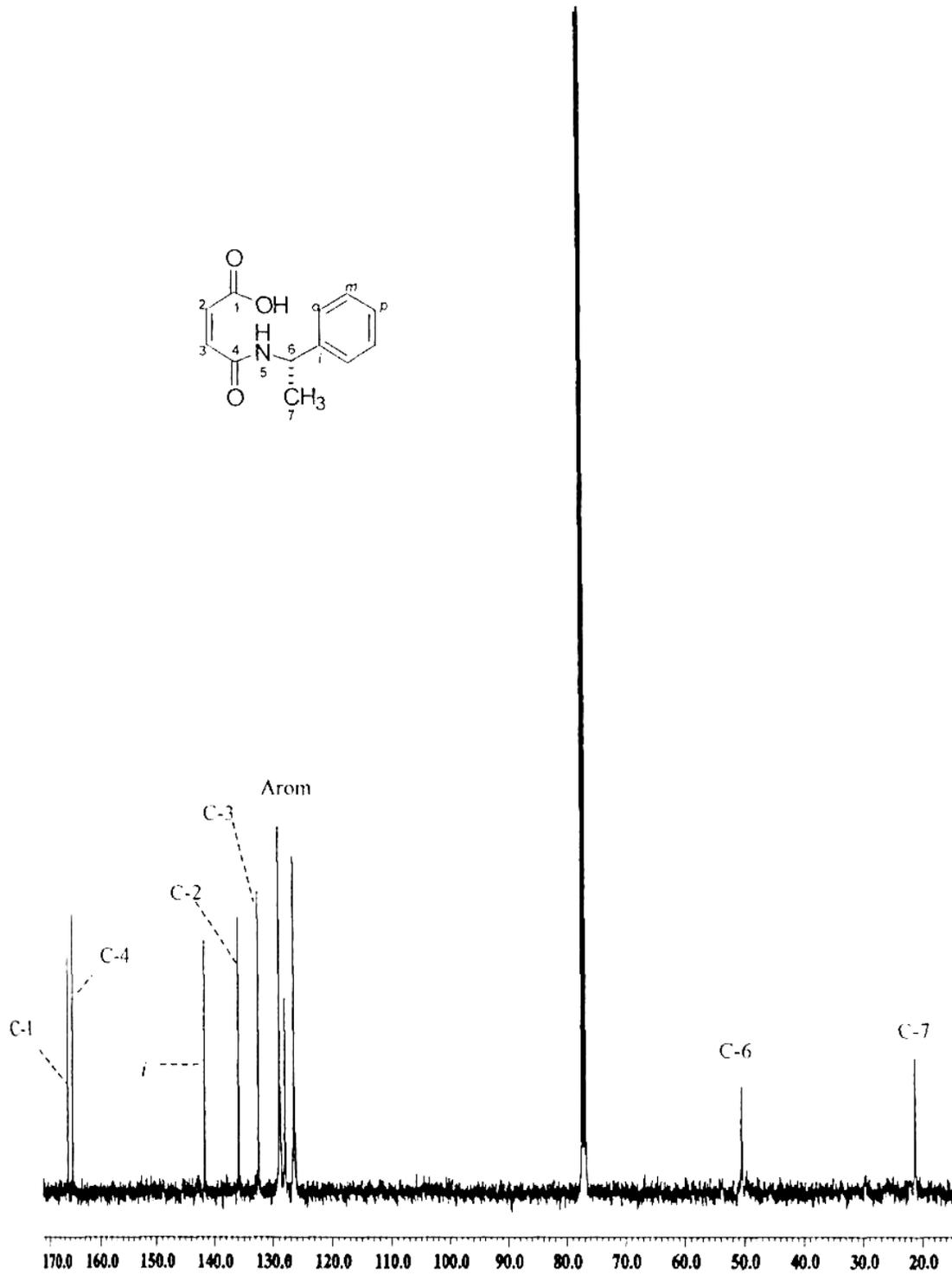


Figura 6. Espectro de RMN ¹³C a 400 MHz del (S)-ácido *N*-(1-feniletil) maleámico (**S-73**) en CDCl₃.

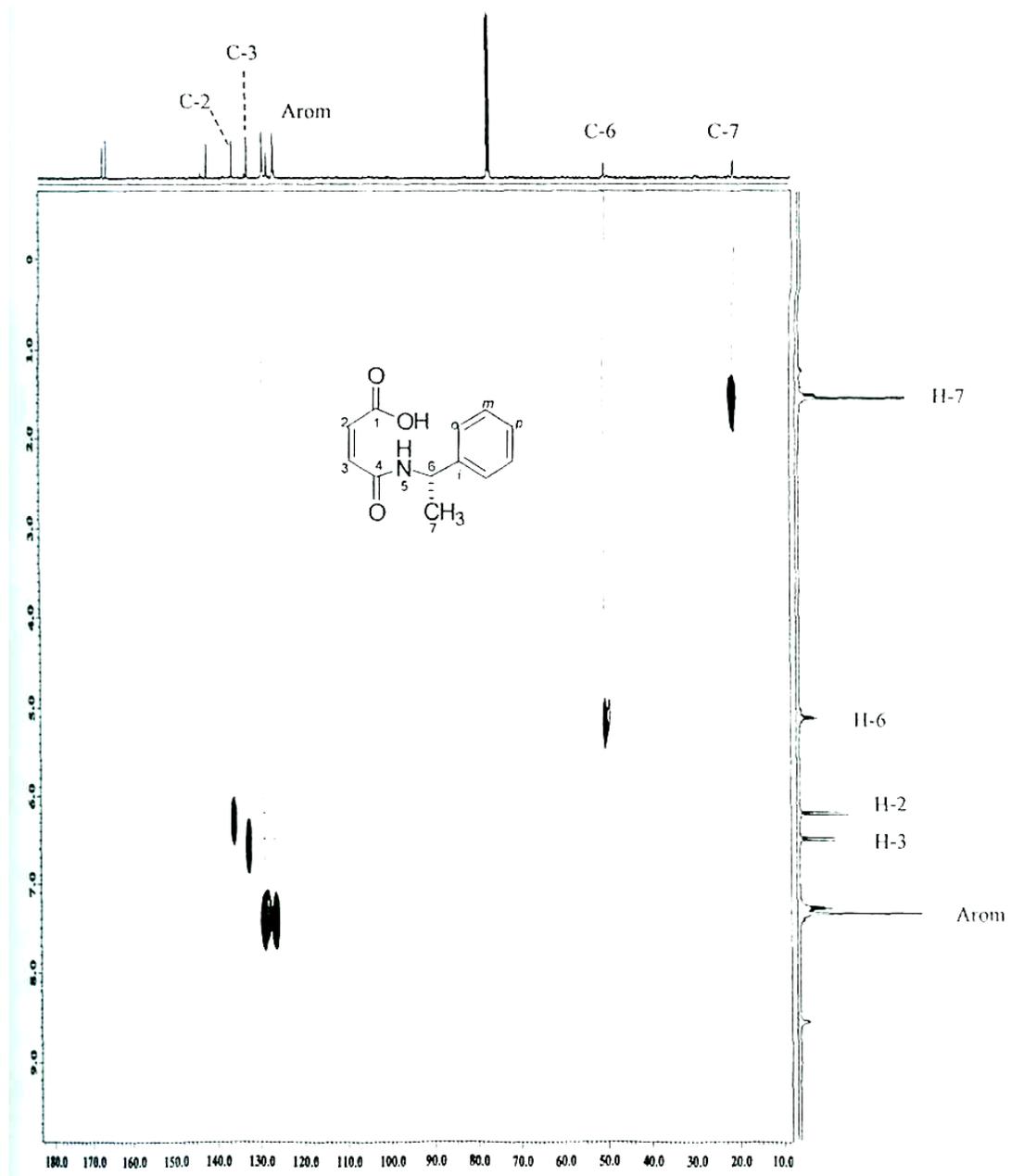
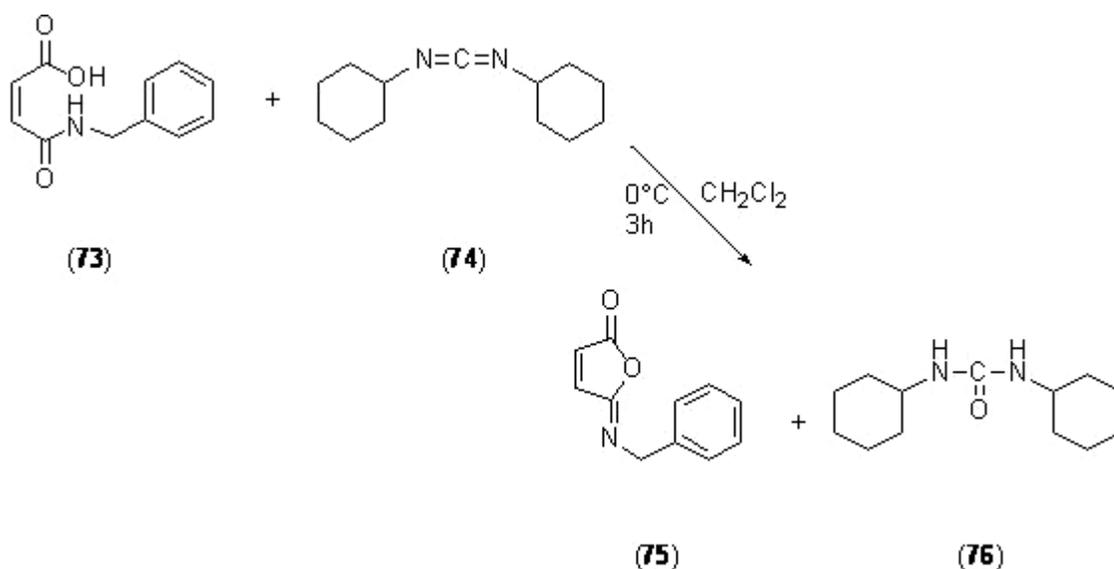


Figura 7. Espectro de HETCOR del ácido $-(S)-N$ -(1-feniletil) maleámico (**S-73**) en CDCl_3 .

5.2 Síntesis de las isomaleimidias *N*-bencilisomaleimida y (*S*)-*N*-(1-feniletíl)isomaleimida

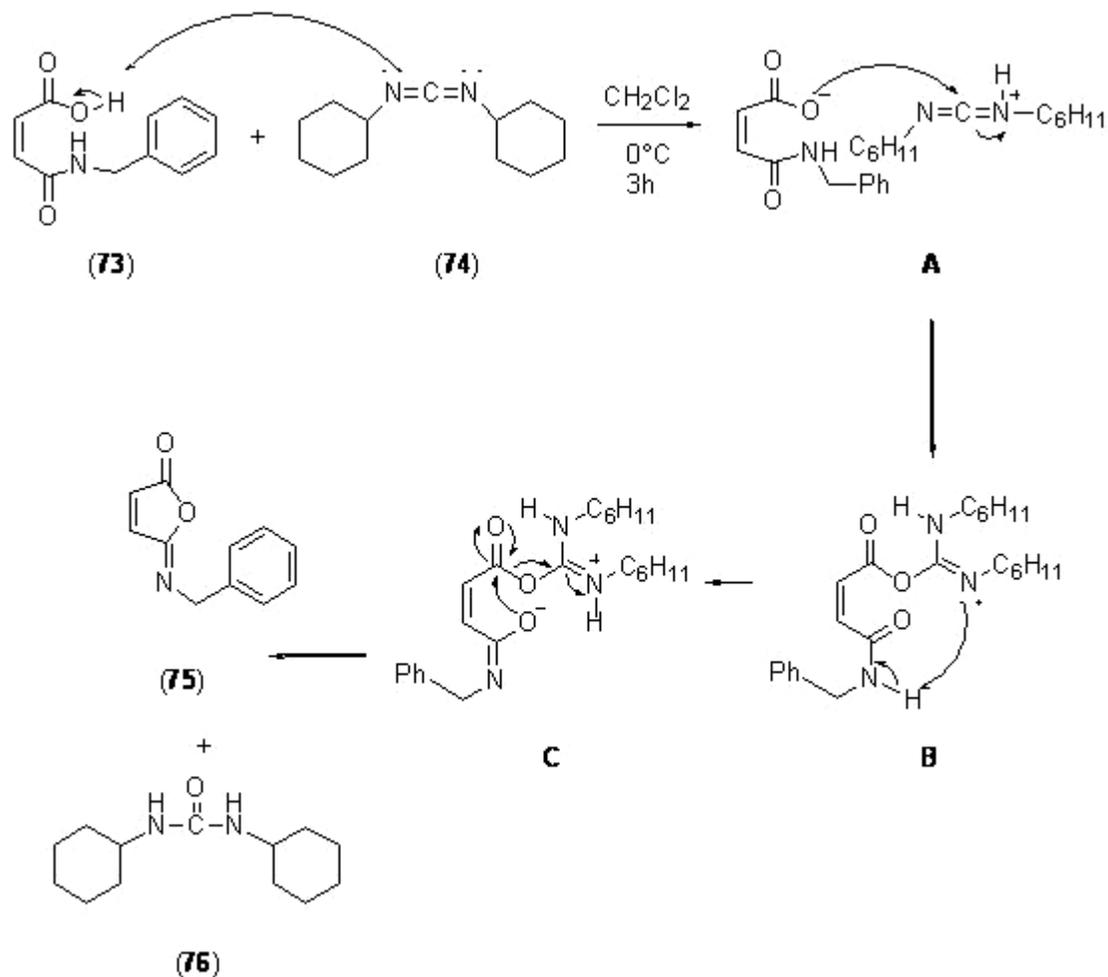
La reacción de deshidratación del ácido *N*-bencilmaleámico (**73**) con diciclohexilcarbodiimida (**74**) en CH₂Cl₂, conduce a la formación de la isomaleimida **75**, con rendimientos químicos del 65%.



La síntesis de esta isomaleimida requiere de temperatura baja, cercana a 0°C, y del uso de disolventes secos, ya que la presencia de humedad disminuye los rendimientos químicos. Además, esta reacción genera un producto secundario, la dicitlohexilurea, que posteriormente fue separada de la isomaleimida por precipitación con eter etílico anhidro.

Un mecanismo probable que explica la formación de la isomaleimida **75**, involucra la participación de la DCC (**74**), la cual abstraé el hidrógeno ácido del carboxilo (A), seguido de la formación de la acilisourea (B) (un agente

más reactivo) que es atacada por el oxígeno 3 (C), dando lugar a la generación de la isomaleimida **75** y la diciclohexilurea **76**.

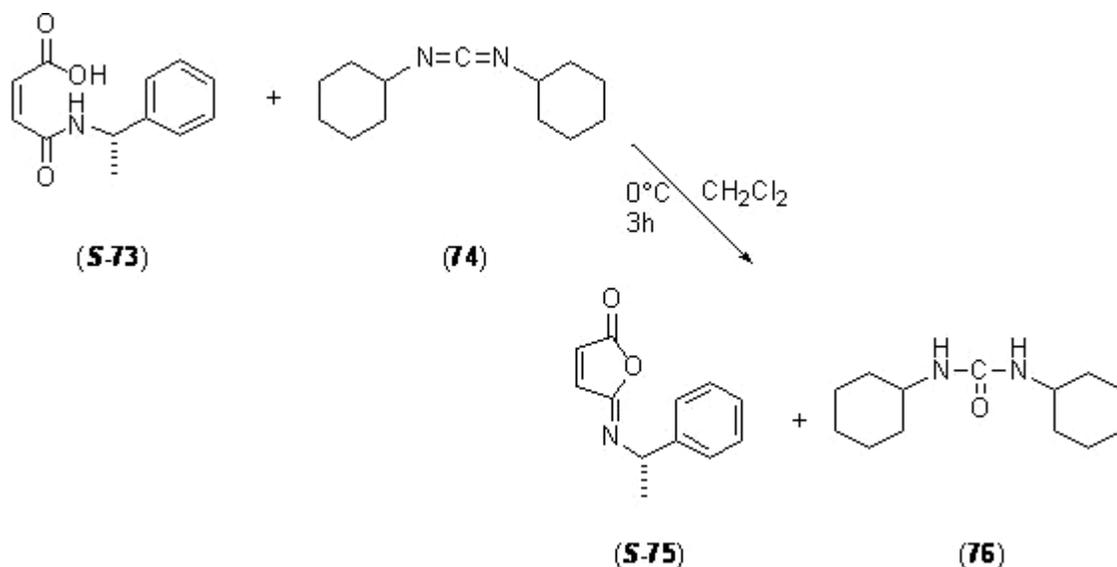


El espectro de RMN de ^1H para la *N*-bencilisomaleimida (**75**, figura 8) mostró una señal múltiple en 7.25-7.38 ppm que corresponde a los protones aromáticos; se observó un sistema AB en 7.27 ppm (H-3) y en 6.63 ppm (H-2); también se observó una señal simple en 4.82 ppm para protones del grupo metilénico (H-6).

El espectro de RMN de ^{13}C para la *N*-bencilisomaleimida (**75**, figura 9) mostró señales a frecuencias altas de carbonos carbonílicos en 166.8 ppm (C-1) y en 152.4 ppm (C-4); para el carbono asignado como C-3 (142.4 ppm) se requirió del espectro HETCOR (figura 10) y se observó una correlación con la señal H-3; el carbono aromático *ipso* se observó en 138.2 ppm; la señal asignada como C-2 se mostró en 128.8 ppm, comprobándose a través del espectro HETCOR y su correlación con H-2 (6.63 ppm). Los carbonos aromáticos *meta*, *orto* y *para* se observaron en 128.8, 128.1 y 127.4 ppm asignadas con estos valores mediante la intensidad de sus señales en el espectro de RMN de ^{13}C . Se observó una señal en 53.7 ppm asignada como C-6 con la ayuda del espectro HETCOR y su correlación con la señal H-6 (4.82 ppm).

El espectro de IR para la *N*-bencilisomaleimida (**75**) mostró bandas en 3084.79 cm^{-1} (C-H_{arom}), 1797.04 cm^{-1} (C=O_{ester}), 1652.17 cm^{-1} (C=N) y 1454.82 cm^{-1} (C=C).

La reacción de deshidratación del ácido-(*S*)-*N*-(1-feniletíl)maleámico (**S-73**) con dicitohexilcarbodiimida en CH_2Cl_2 , conduce a la formación de la isomaleimida **S-75**, con rendimientos químicos del 52%.



En el espectro de RMN de ^1H para la (*S*)-*N*-(1-feniletíl)isomaleimida (**S-75** figura 11) se observó una señal múltiple en 7.43-7.22 ppm que corresponden a los protones aromáticos; se observó un sistema AB en 7.24 ppm (H-3) y en 6.58 ppm (H-2) asignadas de esta forma gracias a la correlación que se observó entre ellas en el espectro COSY (figura 12); se observó también una señal cuádruple en 5.17 ppm para el protón asignado como H-6 y finalmente una señal doble en 1.53 ppm asignada como H-7.

El espectro de RMN de ^{13}C para la (*S*)-*N*-(1-feniletíl)isomaleimida (**S-75**, figura 13) mostró señales a frecuencias altas que corresponden a los carbonos carbonílicos en 166.9 ppm (C-1) y en 151.1 ppm. del C=N (C-4) comprobando esta asignación con el espectro HMBC (figura 14), ya que estas señales mostraron correlación con la señal doble en 6.58 ppm (H-2) y con la señal cuádruple en 5.17 ppm (H-6) respectivamente. El carbono aromático *ipso* se observó en 143.9 ppm; en 142.6 ppm se observó una señal asignada a C-3; en 128.6 ppm se observó una señal para el carbono C-2; las señales para los carbonos aromáticos *meta*, *para* y *orto* se observaron a 128.7, 127.4 y

126.6 ppm respectivamente, asignadas con estos valores mediante la intensidad de las señales en el espectro de RMN de ^{13}C . En 58.6 ppm se observó una señal para el carbono C-6, asignada de esta forma por la correlación presente en el espectro HMBC con los protones aromáticos y la señal de H-7 (1.53 ppm). Finalmente la señal en 24.2 ppm que se asignó a C-7.

El espectro de IR para la (S)-N-(1-feniletil)isomaleimida (**S-75**) mostró bandas en 2969.15 cm^{-1} (C-H_{arom}), 1800.15 cm^{-1} (CO_{ester}), 1600.15 cm^{-1} (C=N) y 1490.52 cm^{-1} (C=C).

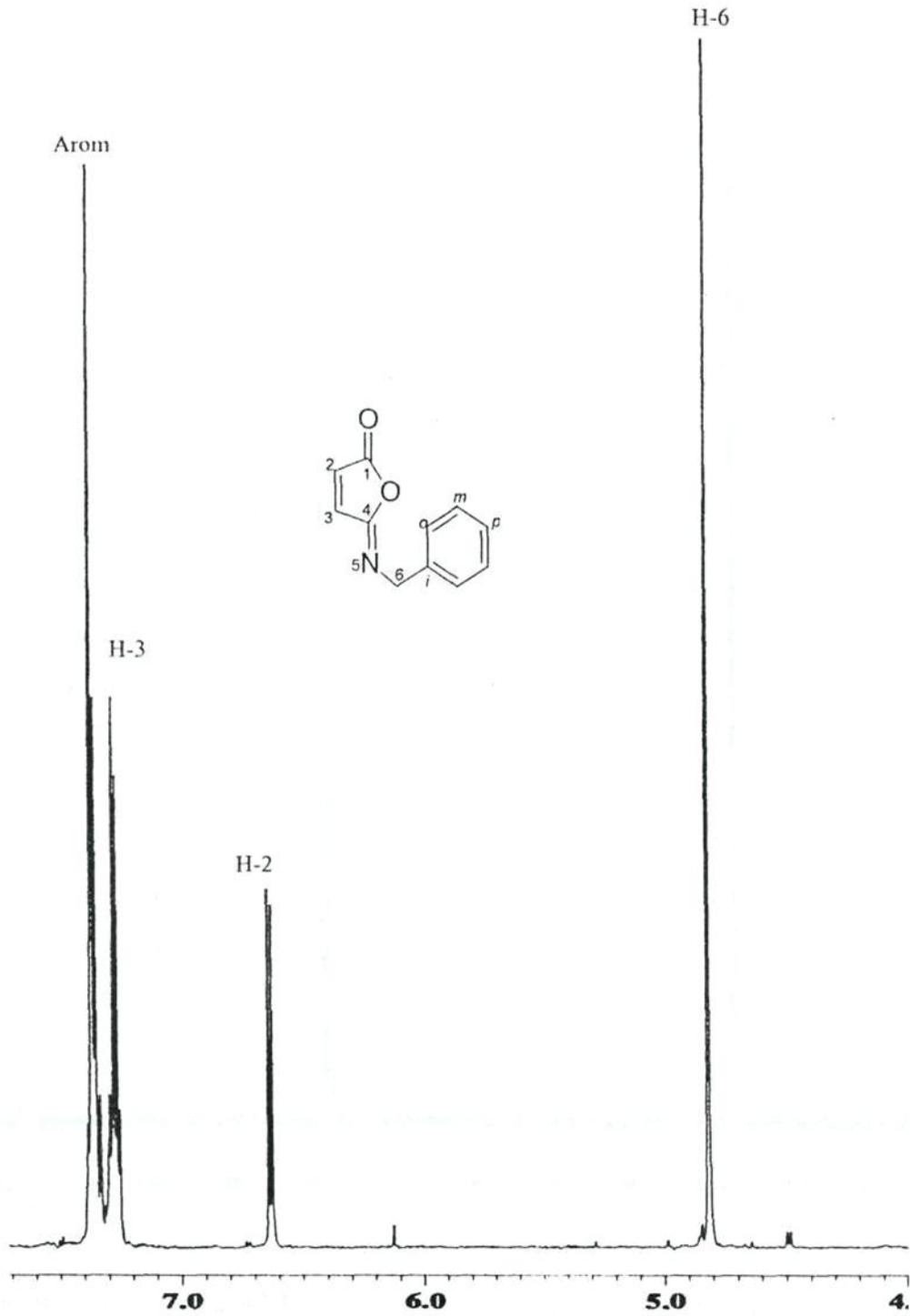


Figura 8. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz del *N*-bencilisomaleimida (75) en CDCl₃.

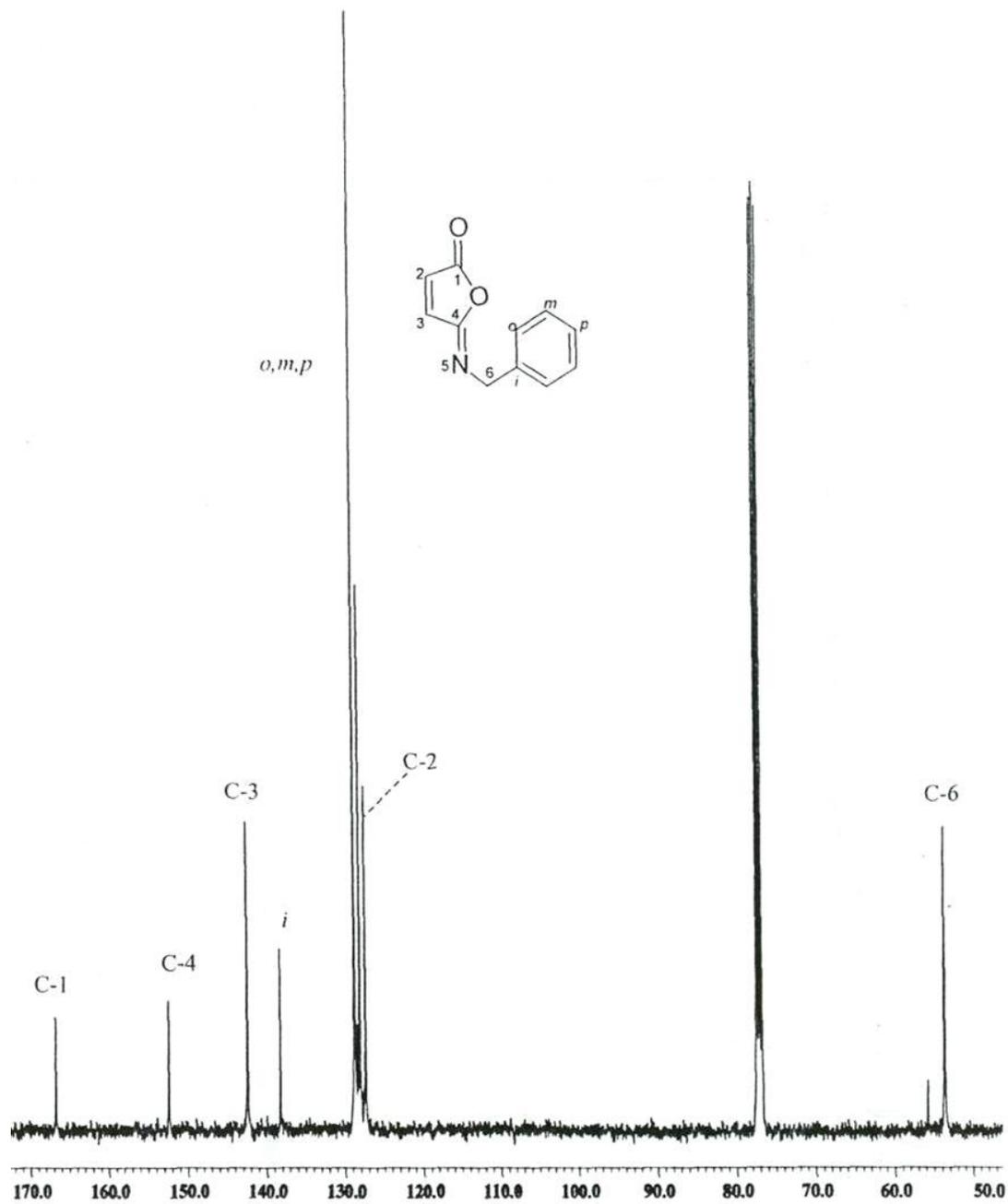


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C a 10 MHz del *N*-bencilisomaleimida (75) en CDCl_3 .

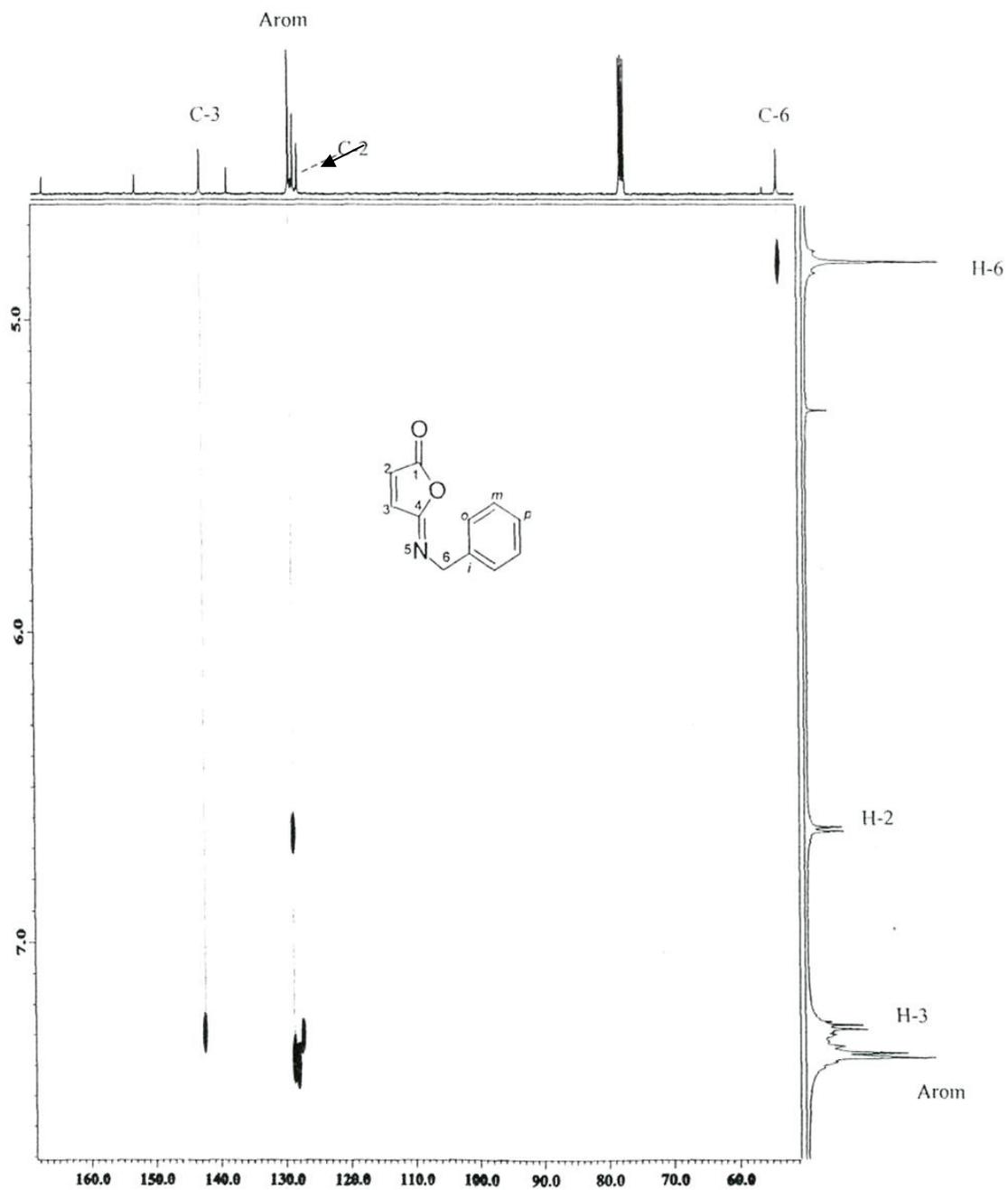


Figura 10. Espectro de HETCOR de la *N*-bencilisomaleimida (75) en CDCl₃.

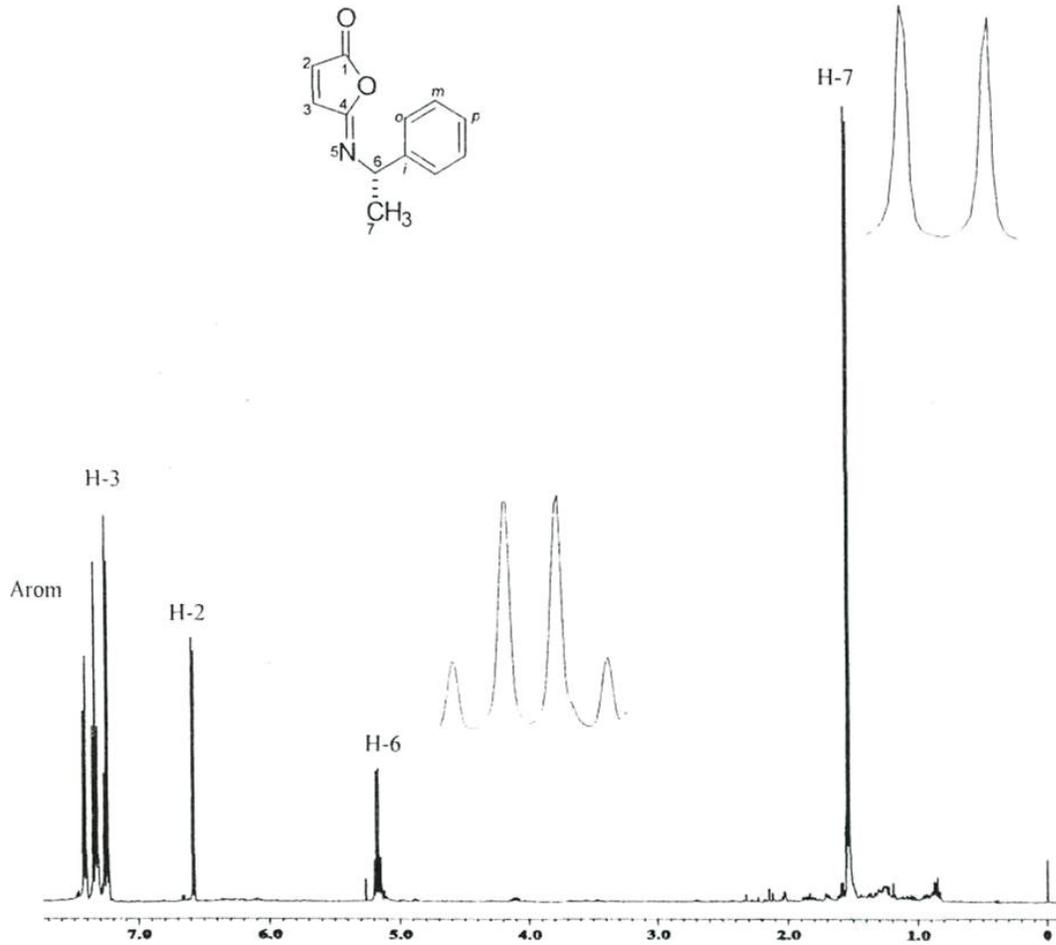


Figura 11. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz del (S)-N-(1-feniletil) isomaleimida (**S-75**) en CDCl₃.

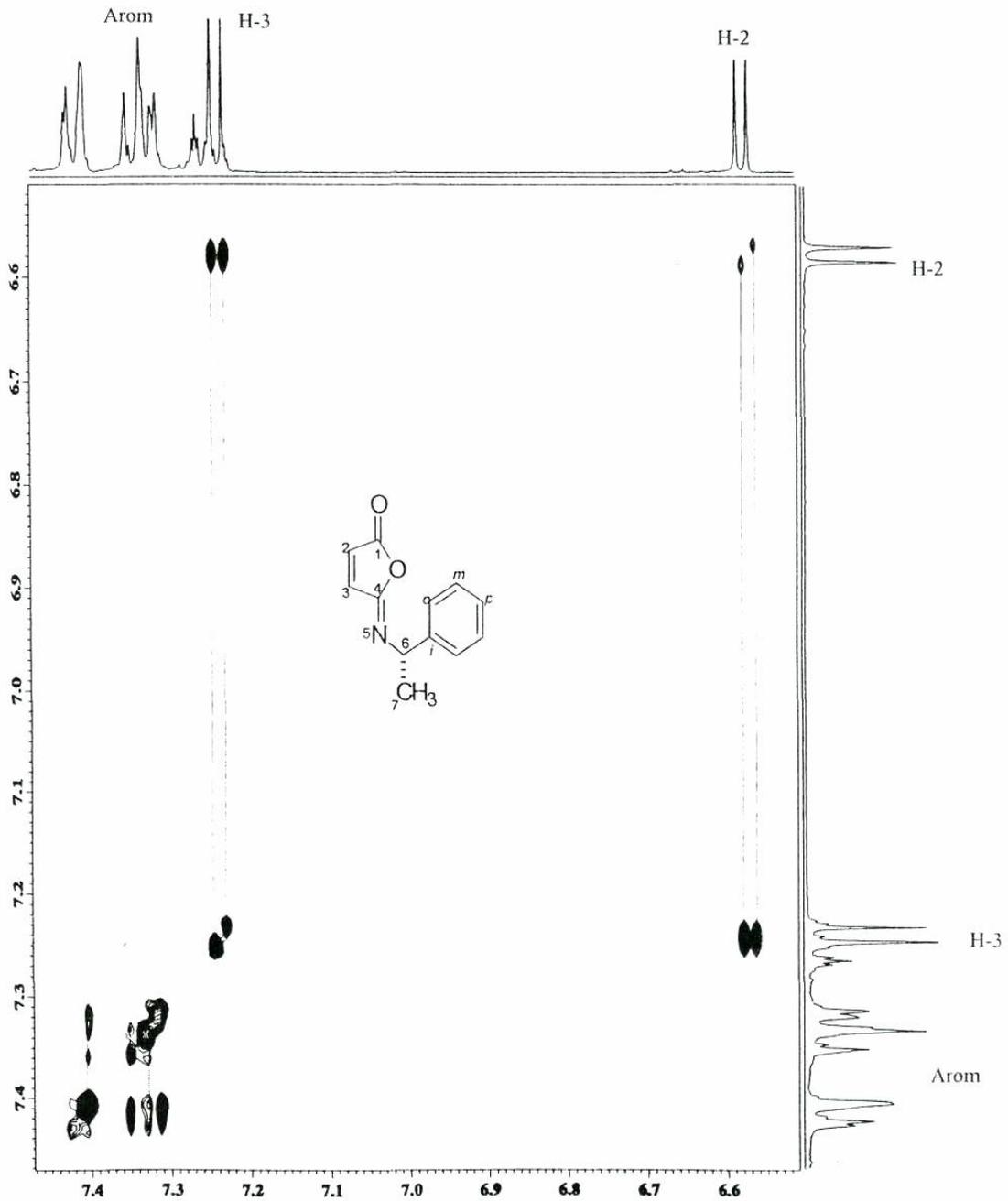


Figura 12. Espectro de COSY de la (S)-N-(1-feniletil) isomaleimida (**S-75**) en CDCl₃.

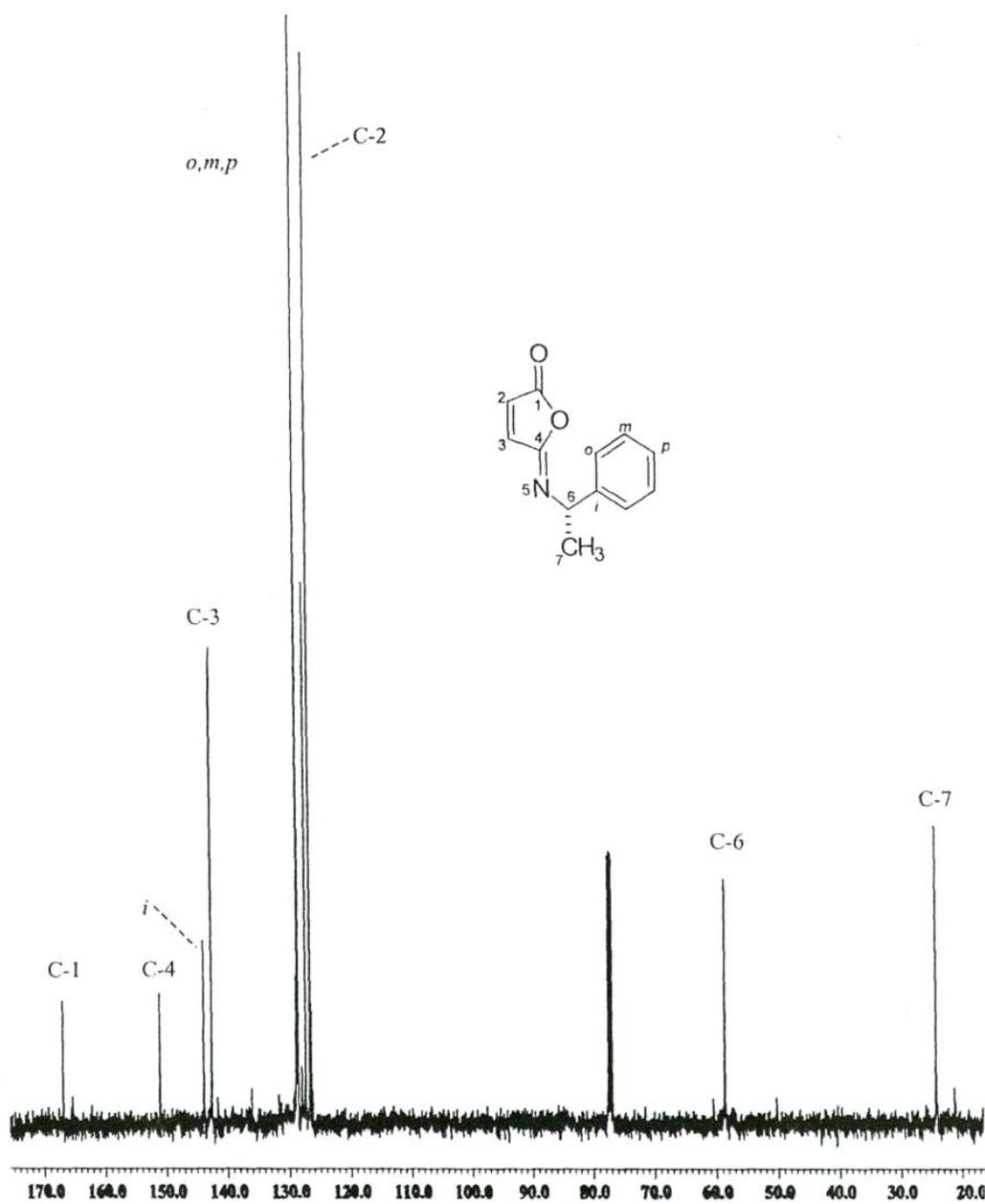


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C a 100Mhz de (S)-N-(1-feniletil) isomaleimida (S-75) en CDCl_3 .

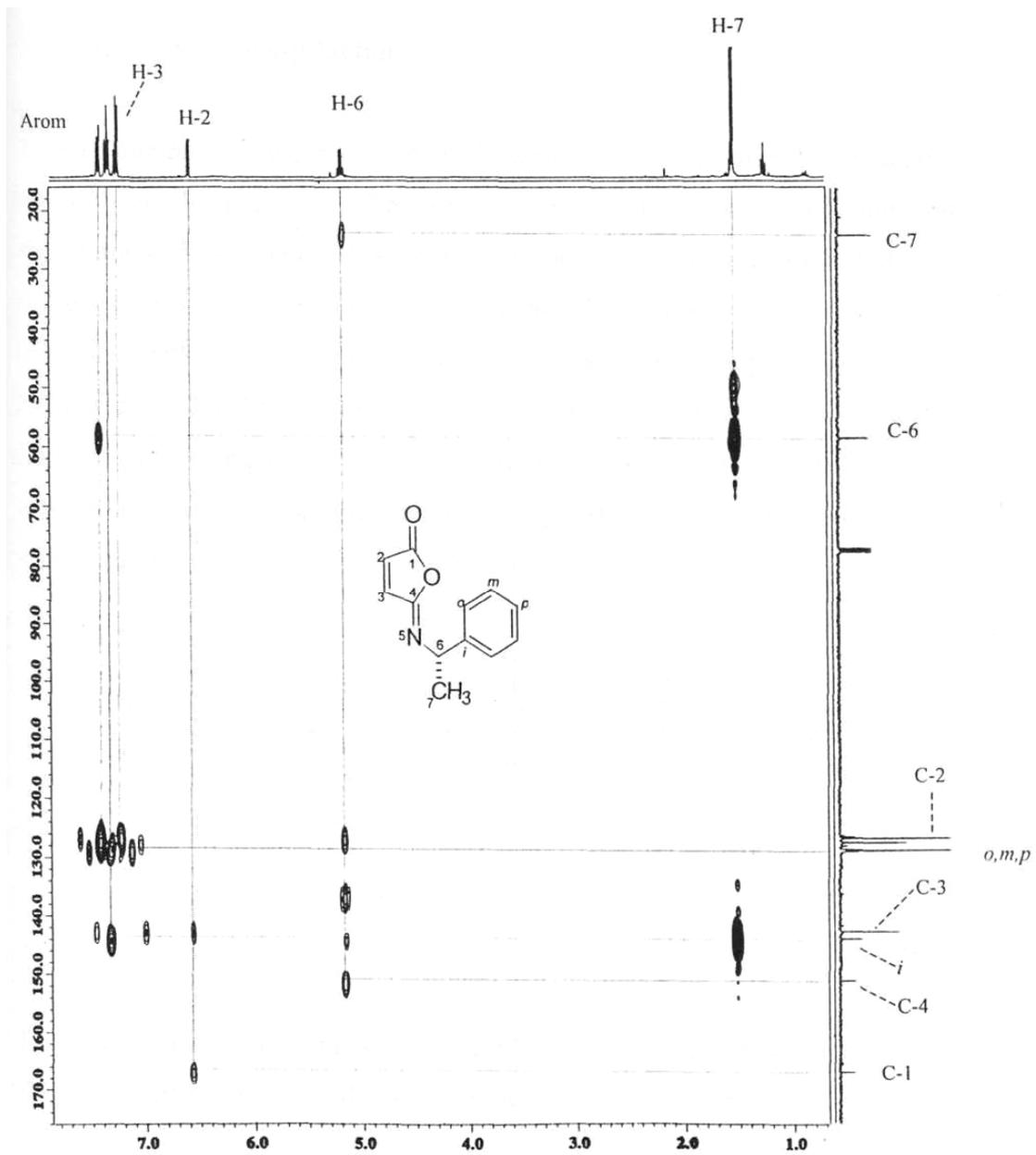
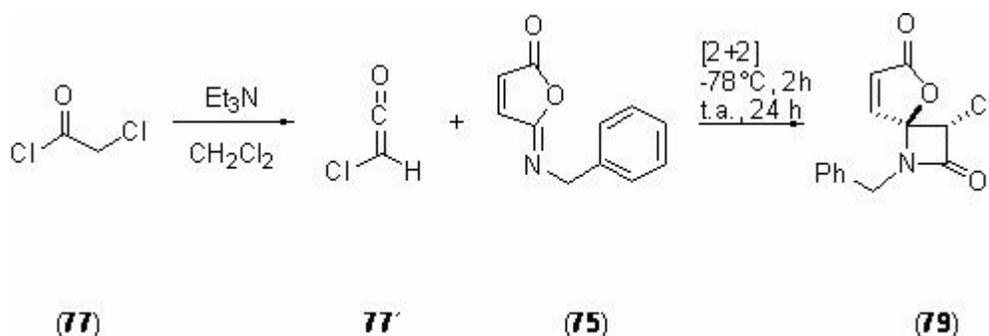


Figura 14. Espectro de HMBC de la (S)-N-(1-feniletíl) isomaleimida (**S-75**) en CDCl₃.

5.3 Síntesis de espiro- β -lactamas

La preparación de la espiro- β -lactama **79** se llevó a cabo a partir de la reacción de la *N*-bencilisomaleimida (**75**) con cloruro de cloroacetilo y trietilamina en diclorometano seco como disolvente, en condiciones totalmente anhidras e inertes a -78°C con hielo seco. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó a que alcanzara la t.a. y se agitó por 24h. Después de este tiempo el producto se extrajo con CH_2Cl_2 ; el producto crudo se purificó utilizando una columna cromatográfica empacada con gel de sílice y una mezcla 90:10 y 85:15 de hexano-acetato de etilo, obteniendo el compuesto en forma de polvo blanco, con punto de fusión de 83°C y un rendimiento de 18%.



La estructura de este compuesto fue confirmada por espectroscopía de RMN ^1H , de ^{13}C , IR y con ayuda de espectros de correlación heteronuclear.

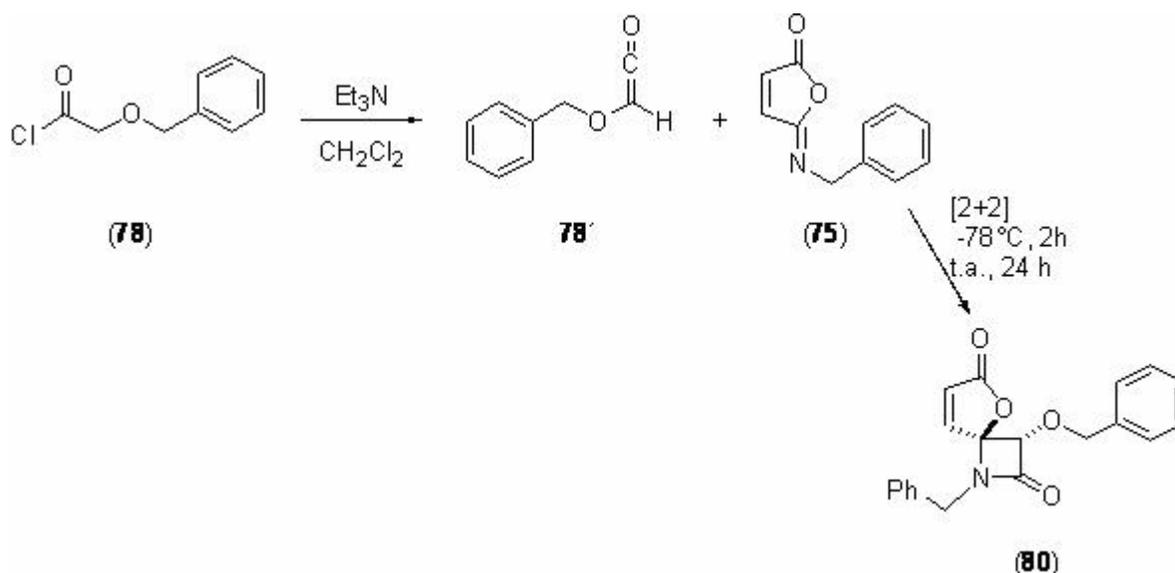
El espectro de RMN de ^1H para el compuesto **79** (figura 15) mostró una señal múltiple entre 7.35-7.18 ppm que corresponde a los protones aromáticos; se observó un sistema AB en 6.97 ppm (H-8) y en 6.11 ppm (H-7); también se observó una señal simple en 5.14 ppm asignada como H-3; a frecuencias

menores un sistema AB del grupo metilénico en 4.61 (H-9a) y en 4.07 ppm (H-9b).

El espectro de RMN ^{13}C del compuesto **79** (figura 16) mostró señales a frecuencias altas de carbonos carbonílicos en 167.9 ppm (C-6) y en 160.0 ppm (C-2). Para efectuar la asignación de C-8 (149.1 ppm) se utilizó el espectro HETCOR (figura 17) en el cual se observó la correlación que existe con la señal en 6.97 ppm que corresponde a H-8. El carbono aromático *ipso* se observó en 133.9 ppm; las señales para los carbonos aromáticos *meta*, *orto* y *para* se observaron en 129.2 ppm, 128.8 ppm y 127.8 ppm respectivamente, asignadas con estos valores mediante la intensidad de las señales en el espectro de RMN de ^{13}C . La señal asignada como C-7 se mostró en 125.9 ppm comprobándose a través del espectro HETCOR y su correlación con la señal doble H-7 en 6.11 ppm; se observó una señal asignada como C-4 en 96.3 ppm; también se observó una señal asignada como C-3 en 64.3 ppm con ayuda del espectro HETCOR y su correlación con la señal simple H-3 en 5.14 ppm. Finalmente se observó una señal en 44.5 ppm asignada a C-9 mediante el espectro HETCOR y su correlación con las señales H-9a y H-9b en 4.61 y 4.07 ppm, respectivamente.

El espectro de IR para el compuesto **79** mostró bandas en 3106.44 cm^{-1} (C-H_{arom}), 1783.39 cm^{-1} (CO_{ester}), 1608.27 cm^{-1} (-CH₂-), 1444.21 cm^{-1} (C=C) y 701.81 cm^{-1} (C-Cl).

La preparación de la espiro-β-lactama **80** se llevó a cabo a partir de la reacción de la *N*-bencilisomaleimida (**75**) y de la cetena **78'** generada a partir de la reacción del cloruro de benciloxiacetilo y trietilamina en diclorometano seco como disolvente, en condiciones totalmente anhidras e inertes a -70°C con hielo seco, la mezcla de reacción se mantuvo por 2h a esta temperatura, y a t.a. por 24h. Posteriormente, el producto se extrajo con CH₂Cl₂ y se cromatógrafió utilizando gel de sílice y una mezcla 90:10 de hexano-acetato de etilo, obteniendo un rendimiento de 20%.



La estructura de este compuesto fue confirmada por espectroscopía de RMN ¹H, ¹³C, IR y con ayuda de espectros de correlación heteronuclear.

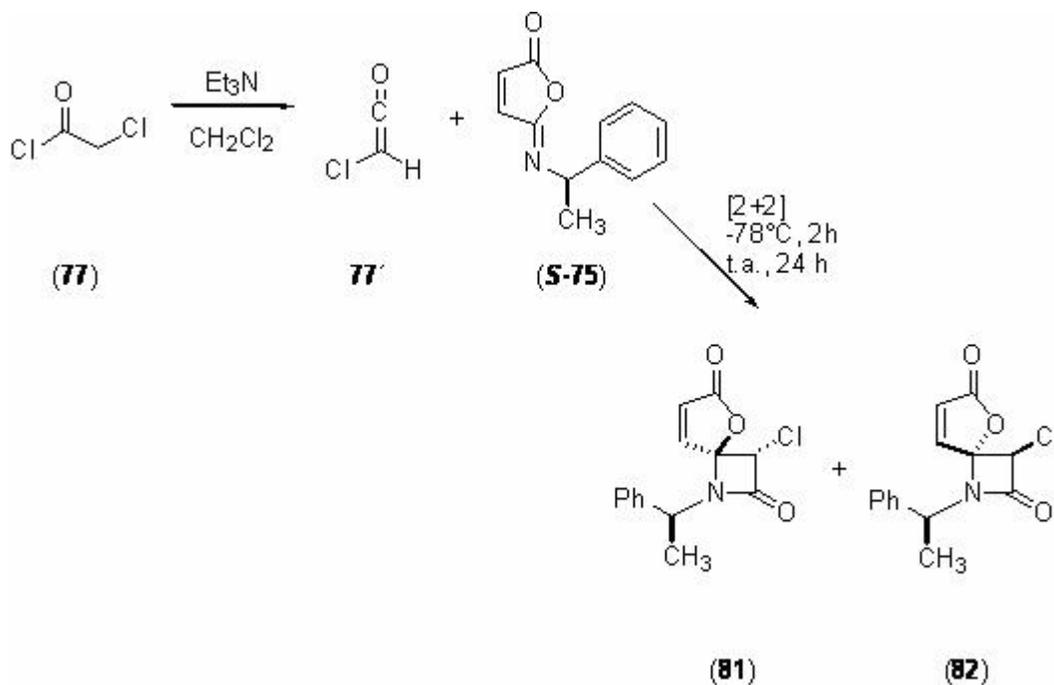
El espectro de RMN ¹H para el compuesto **80** (figura 18) mostró una señal múltiple en 7.36-7.15 ppm que corresponde a los protones aromáticos. Se observó un sistema AB en 6.73 ppm (H-8) y en 5.70 ppm (H-7); se observó una señal simple en 5.00 ppm asignada como H-3; a frecuencias menores se observó otro sistema AB en 4.77 (H-10a) y en 4.46 ppm (H-10b). Finalmente

el sistema AB en 4.56 ppm (H-11a) y en 3.95 ppm (H-11b). La asignación de estos sistemas AB se corroboró mediante un experimento COSY (figura 19), a través del cual se observó que las señales de H-8 (6.73 ppm) y de H-7 (5.70 ppm) mostraron correlación, de la misma forma se observó correlación entre las señales H-10a con H-10b y H-11a con H-11b.

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **80** (figura 20) mostró señales a frecuencias altas de carbonos carbonílicos en 168.7 ppm (C-6) y en 163.1 ppm (C-2). La asignación de la señal que corresponde a C-8 (149.2 ppm) se llevó a cabo con base a un espectro HETCOR (figura 21) en el que se observó una correlación con la señal doble en 6.73 ppm que corresponde a H-8. Los carbonos aromáticos *ipso* se observaron en 135.9 ppm (*ipso*) y en 134.5 ppm (*ipso*); los carbonos aromáticos *meta*, *orto* y *para* de los 2 anillos se observaron en 129.0, 128.6 y 128.4 ppm respectivamente. La señal asignada como C-7 se mostró en 124.1 ppm y la asignación se comprobó mediante un espectro HETCOR, el cual mostró correlación con la señal doble en 5.70 ppm que pertenece a H-7; se observó una señal asignada al carbono C-4 en 97.5 ppm; se mostró una señal asignada como C-3 en 89.8 ppm con ayuda del espectro HETCOR y su correlación con la señal simple en 5.00 ppm de H-3; La señal en 74.7 ppm fue asignada como C-10 debido a que se observó correlación con las señales H-10a (4.77 ppm) y H-10b (4.46 ppm) en el espectro HETCOR. Finalmente se observó una señal en 43.7 ppm asignada a C-11 mediante el espectro HETCOR y su correlación con las señales H-11a (4.46 ppm) y H-11b (3.95 ppm).

El espectro de IR para el compuesto **80** mostró bandas en 2924.64 cm^{-1} (C-H_{arom}), 1777.58 cm^{-1} (CO_{ester}), 1604.62 cm^{-1} (CO_{eter}) y 1245.42 cm^{-1} (C=C).

La preparación de las espiro-β-lactamas **81** y **82** se llevó a cabo a partir de la reacción de la (*S*)-*N*-(1-feniletíl)isomaleimida (**S-75**) con cloruro de cloroacetilo y trietilamina en diclorometano seco como disolvente, en condiciones totalmente anhidras e inertes a -70°C con hielo seco, obteniendo en forma diastereoselectiva los pares diastereoisoméricos de (3*S*,4*R*,9*S*: 3*R*,4*S*,9*S*)-3-cloro-1-(1-feniletíl)-5-oxa-1-azaspiro[3.4]oct-7-en-2,6-diona (**81-82**); en una proporción (3:2) determinada mediante RMN de ¹H con un rendimiento del 8%. La separación de los diastereoisómeros (3*S*,4*R*,9*S*), (3*R*,4*S*,9*S*) **81** y **82** se efectuó con cromatografía por placa utilizando una mezcla 95:5 de hexano-acetato de etilo, obteniendo los 2 compuestos en forma de aceite.



Las estructuras de estos compuestos fueron confirmadas por espectroscopía de RMN ¹H, ¹³C, IR y con ayuda de espectros de correlación heteronuclear.

El análisis por RMN ^1H del compuesto (**81**, figura 22), mostró una señal en 7.36-7.26 ppm que corresponde a los protones aromáticos; se observó un sistema AB en 6.82 ppm (H-8) y en 5.92 ppm (H-7); también se observó una señal simple en 5.07 ppm asignada como H-3; se mostró una señal cuádruple en 4.94 ppm que corresponde a H-9. Finalmente se observó una señal doble en 1.67 ppm que pertenece al grupo metilo (H-10).

El espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto (**81**, figura 23), mostró señales a frecuencias altas de carbonos carbonílicos en 167.9 (C-6) y en 159.7 ppm (C-2). Para el carbono asignado como C-8 (149.1 ppm) se requirió del espectro HETCOR (figura 24) para comprobar su correlación con la señal doble en 6.82 ppm de H-8. El carbono aromático *ipso* se observó en 137.4 ppm; el resto de las señales para los carbonos aromáticos se observaron en 129.0 ppm (*meta*), 129.0 ppm (*para*) y 127.8 ppm (*orto*). Se observó una señal en 125.2 ppm asignada a C-7 por presentar correlación en el espectro HETCOR con la señal doble en 5.92 ppm de H-7; se mostró además una señal en 96.6 ppm asignada a C-4. También se observó una señal en 64.1 ppm asignada a C-3, corroborándose la asignación gracias a la correlación existente en el espectro HETCOR con la señal simple en 5.07 ppm que corresponde a H-3; se observó una señal en 52.5 ppm asignada a C-9 con la ayuda del espectro HETCOR por presentar correlación con la señal cuádruple en 4.94 ppm (H-9). Finalmente se observó una señal asignada como C-10 en 18.3 ppm, cuya asignación fue corroborada a través de un espectro HETCOR ya que se observó una correlación con la señal doble en 1.67 ppm que pertenece a H-10.

El espectro de IR para el compuesto **81** mostró bandas en 3099.78 cm^{-1} (C-H_{arom}), 1780.56 cm^{-1} (CO_{ester}), 1652.44 cm^{-1} (-CH-), 1454.70 cm^{-1} (C=C) y 1347.48 cm^{-1} (-CH₃).

En lo que se refiere al análisis de RMN ¹H del compuesto (**82**, figura 25) se mostró una señal múltiple en 7.2-7.4 ppm que corresponde a los protones aromáticos; se observó un sistema AB en 6.94 ppm (H-8) y en 6.09 ppm (H-7); también se observó una señal simple en 5.11 ppm que fue asignada a H-3; además se mostró una señal cuádruple en 4.33 ppm que corresponde a H-9. Finalmente se observó una señal doble en 1.79 ppm que corresponde al grupo metilo (H-10).

El espectro de RMN ¹³C para el compuesto (**82**, figura 26) mostró señales a frecuencias altas de carbonos carbonílicos en 168.0 ppm (C-6) y en 159.9 ppm (C-2). Para el carbono asignado como C-8 (149.6 ppm) se requirió del espectro HETCOR (figura 27); en este se observó una correlación de la señal en 150.0 ppm con la señal en 6.94 ppm que corresponde a H-8. El carbono aromático *ipso* se observó en 140.1 ppm; los carbonos aromáticos *meta*, *para* y *orto* se observaron en 129.2, 128.6 y 126.9 ppm respectivamente; estas asignaciones se realizaron mediante la medición de la intensidad de las señales en el espectro de RMN ¹³C. También se observó una señal en 125.6 ppm asignada a C-7 corroborándose con la correlación de esta señal y la que esta en 6.09 ppm de H-7 en el espectro HETCOR. En 96.0 ppm se observó una señal que fue asignada a C-4; además las señales que se observaron en 64.0, 55.0 y 20.4 ppm fueron asignadas a C-3, C-9 y C-10 respectivamente con base a un diagrama HETCOR, ya que se observó la correlación de la señal en 64.0 ppm

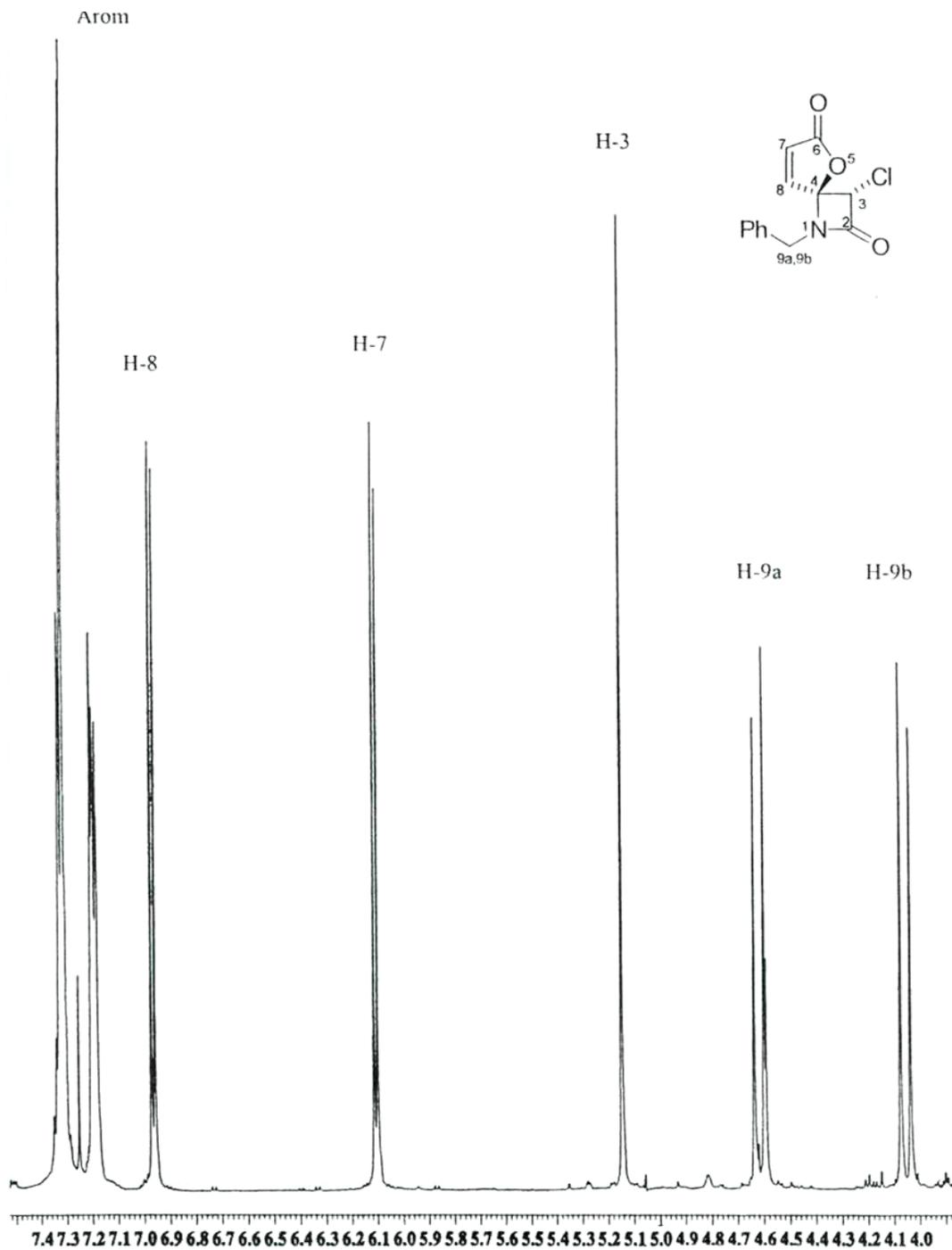


FIGURA 15. Espectro de RMN ¹H a 400 MHz de la 3-cloro-1-(1-bencil)-5-oxa-1-aza-espiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**78**) en CDCl₃.

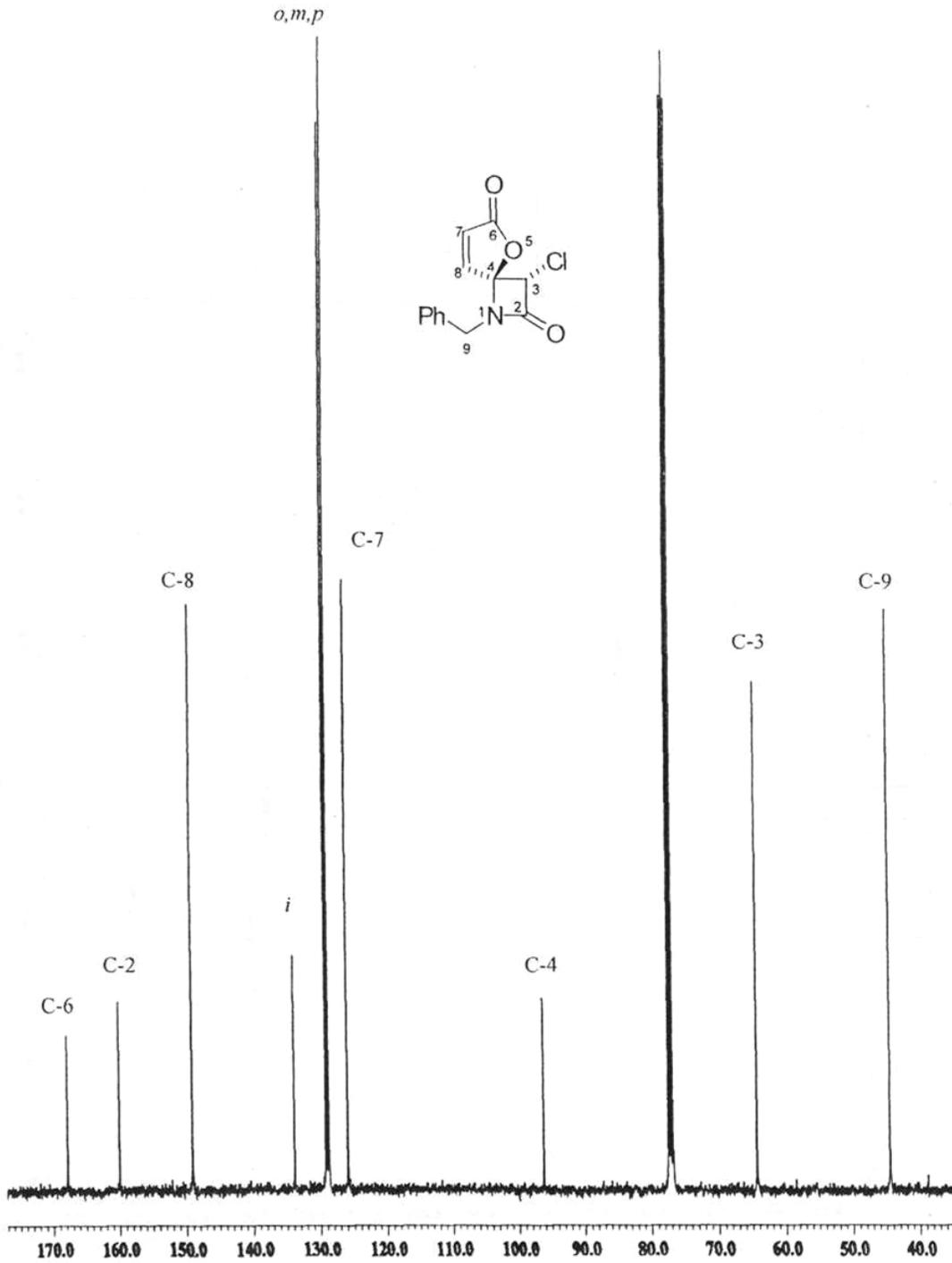


FIGURA 16. Espectro de RMN ^{13}C a 100 MHz del 3-cloro-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**78**) en CDCl_3 .

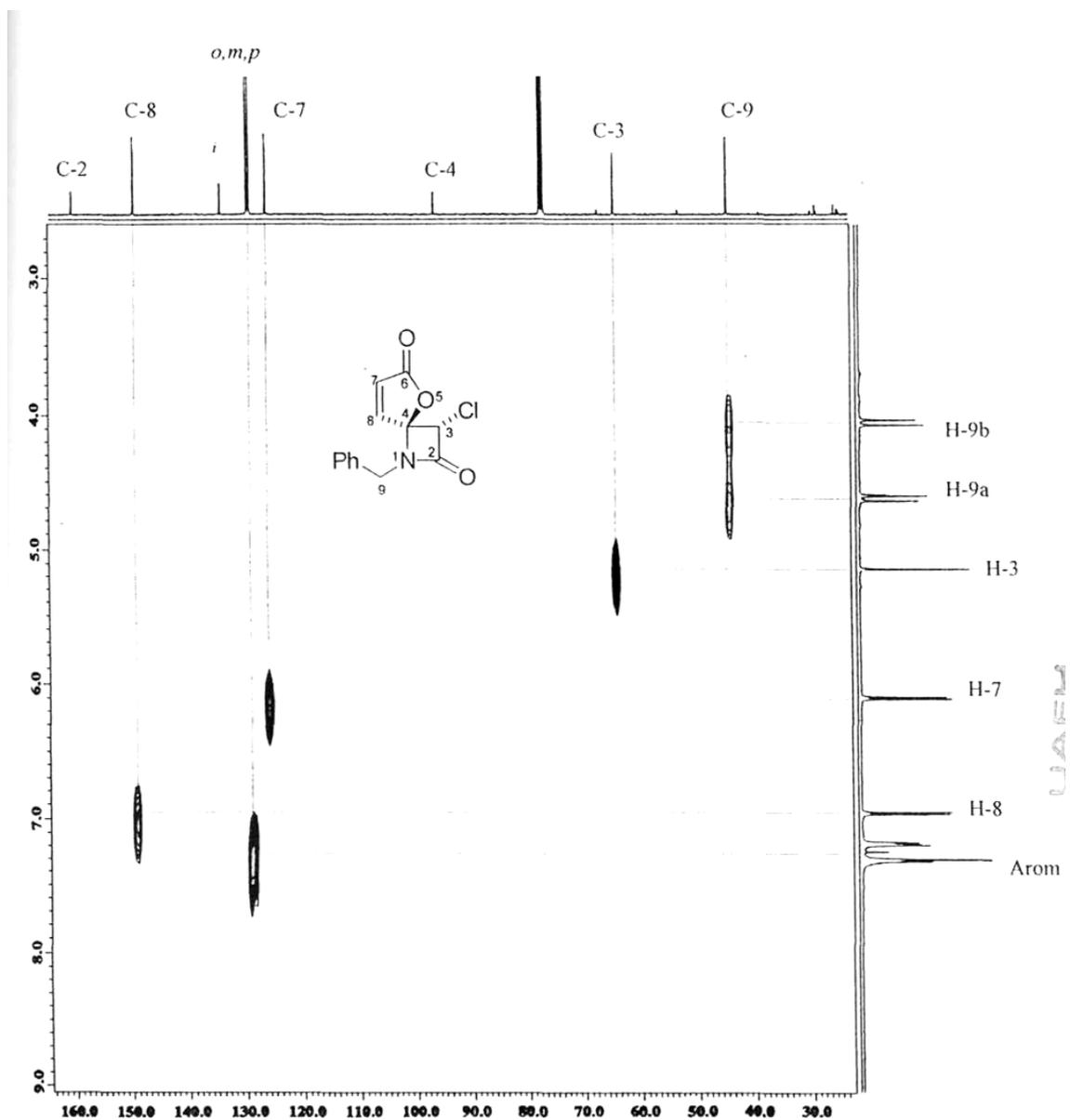


FIGURA 17. Espectro de HETCOR de la 3-cloro-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3.4]oct-7-en-2,6diona (79) en CDCl₃.

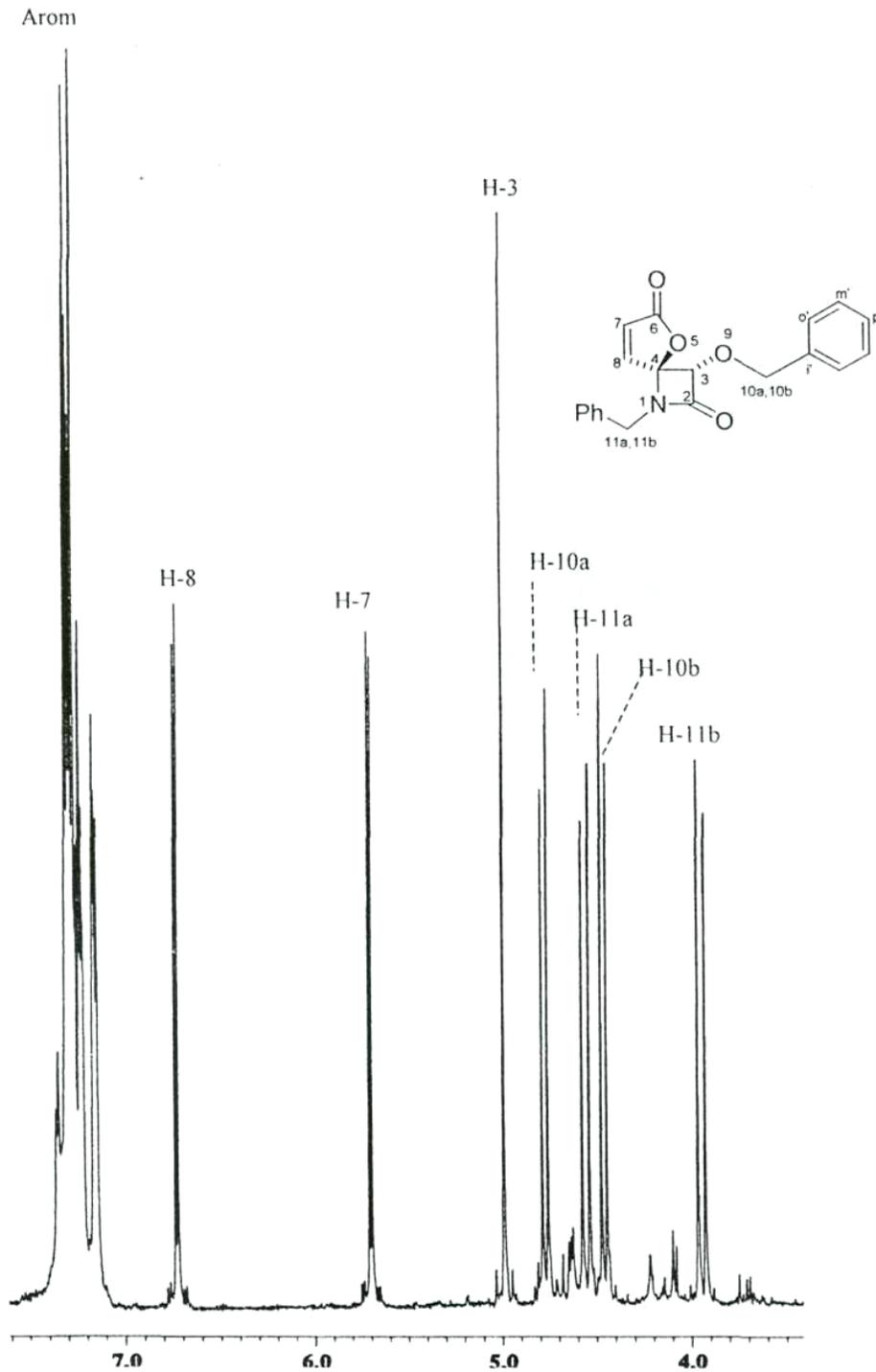


FIGURA 18. Espectro de RMN ^1H a 400 MHz de la 3-benciloxi-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**80**) en CDCl_3 .

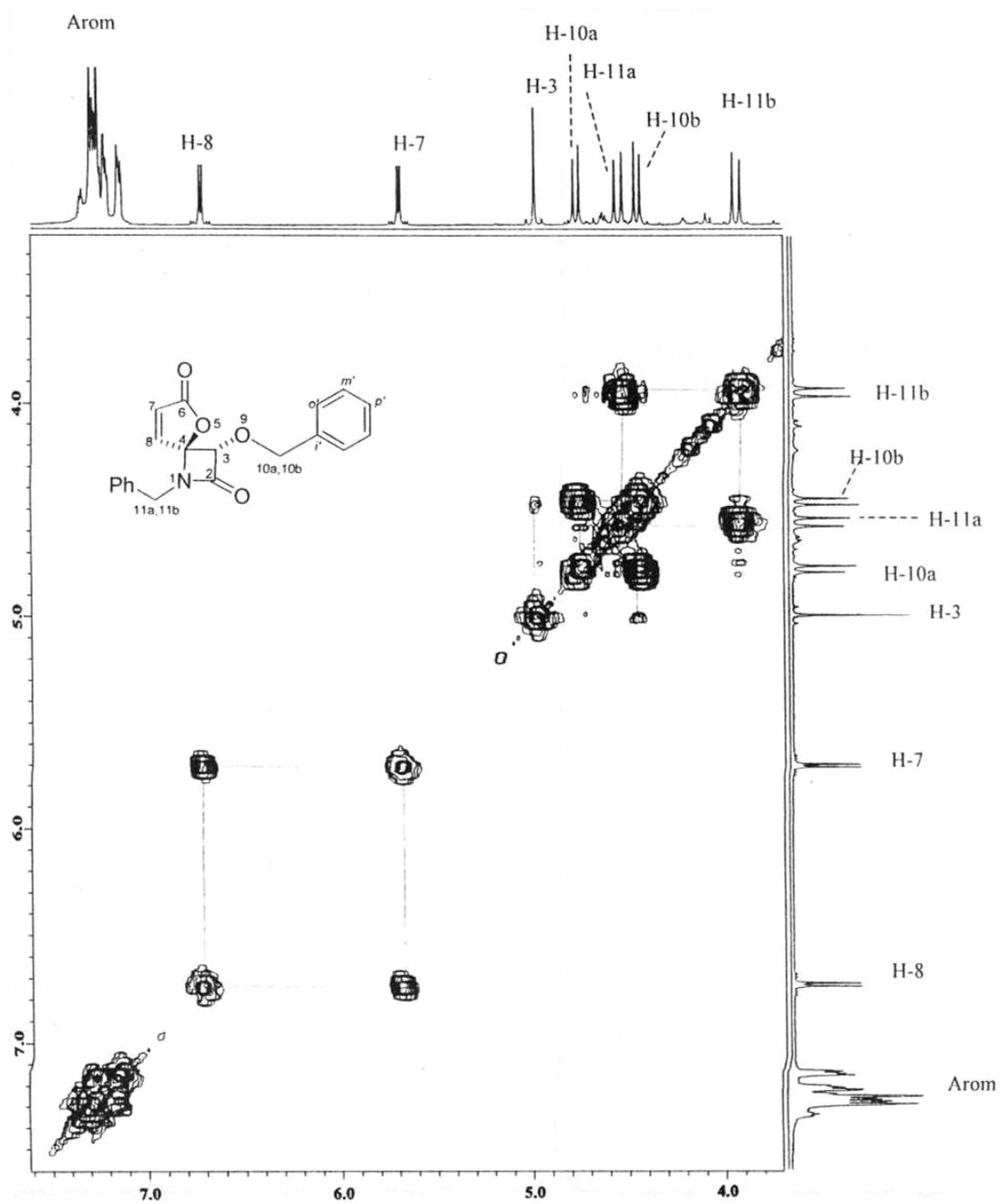


FIGURA 19. Espectro de COSY de la 3-benciloxi-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**80**) en CDCl₃.

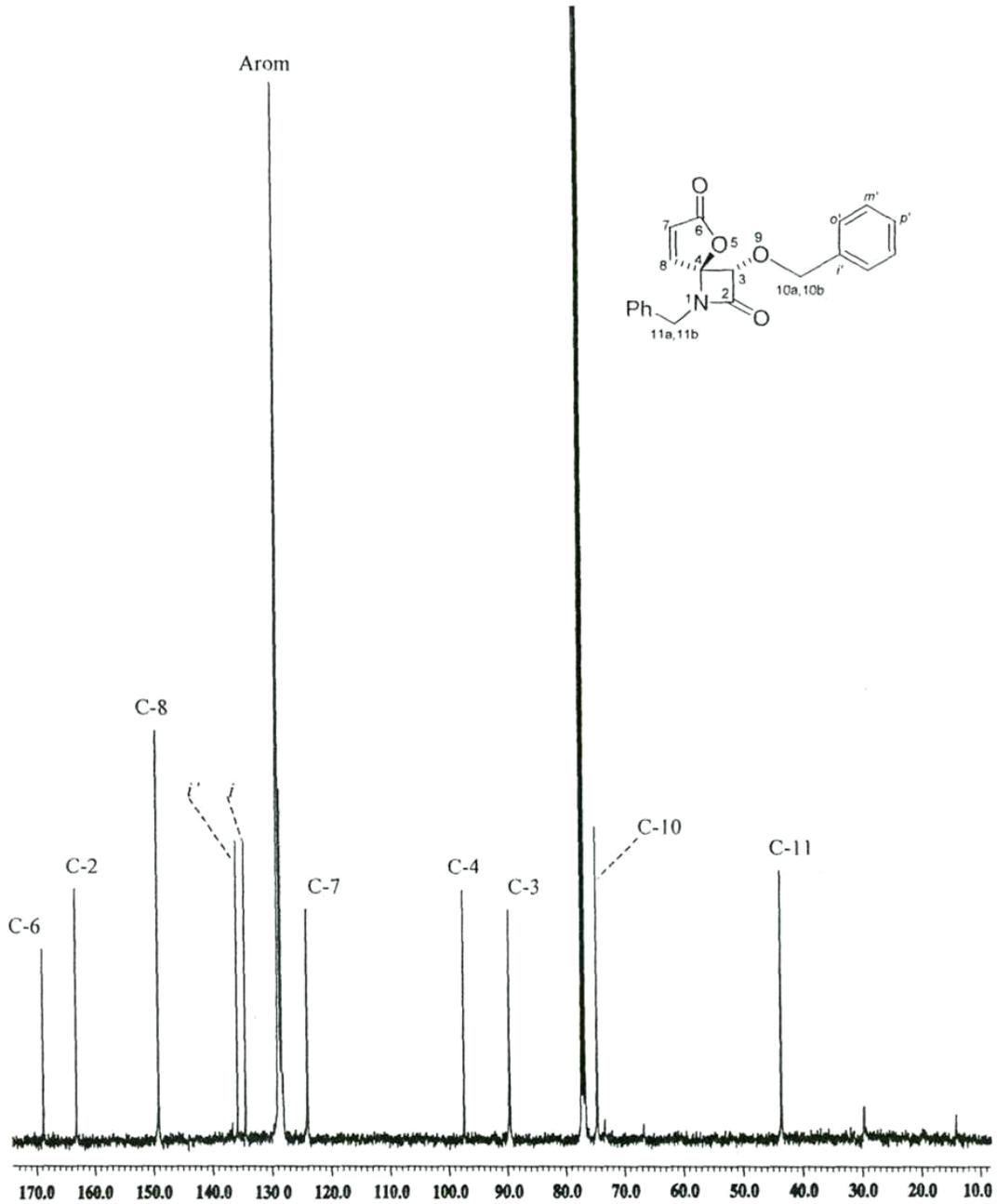


FIGURA 20. Espectro de RMN ^{13}C a 100MHZ de la 3-benciloxi-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**80**) en CDCl_3 .

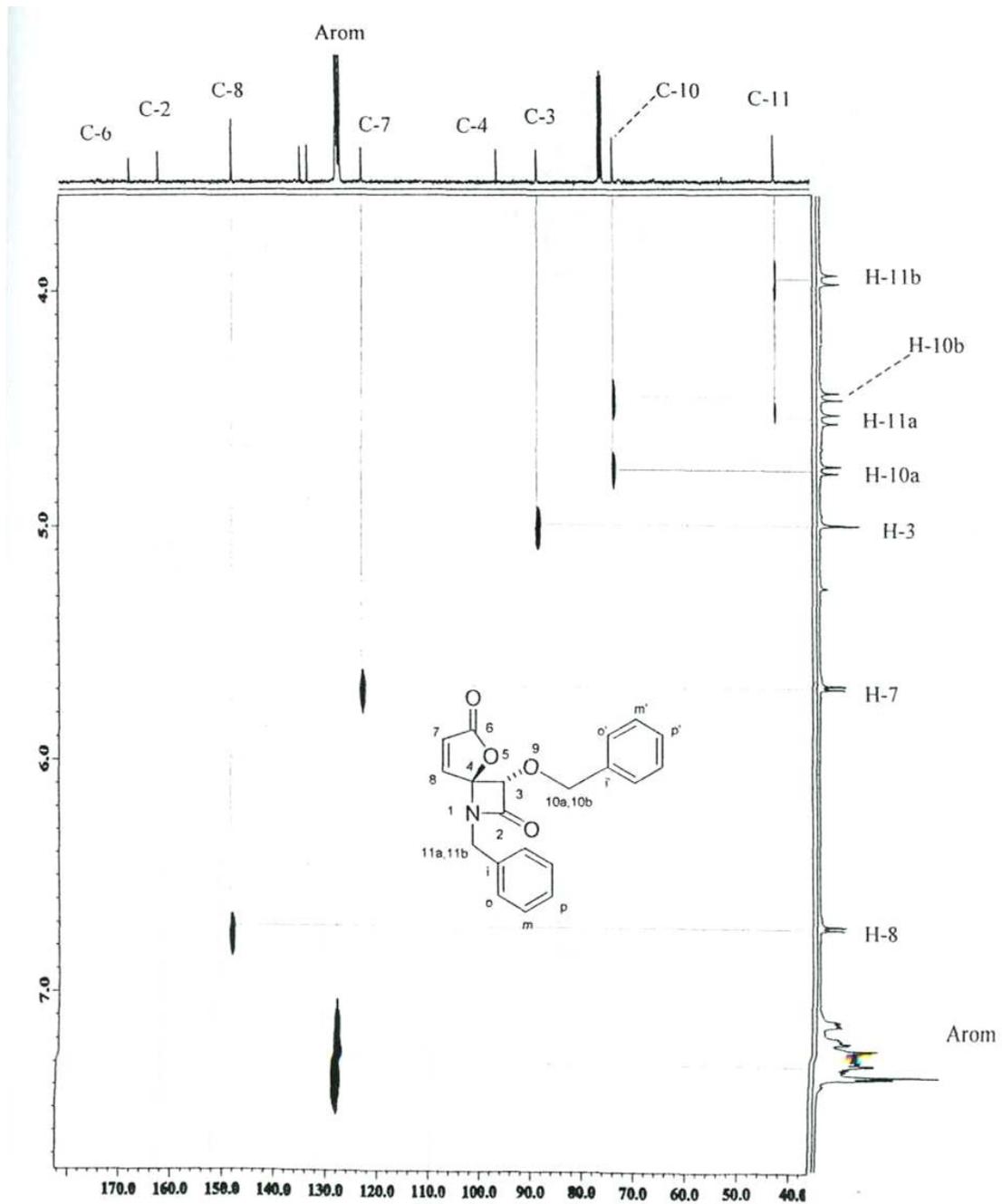


FIGURA 21. Espectro de HETCOR de la 3-benciloxi-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**80**) en CDCl_3 .

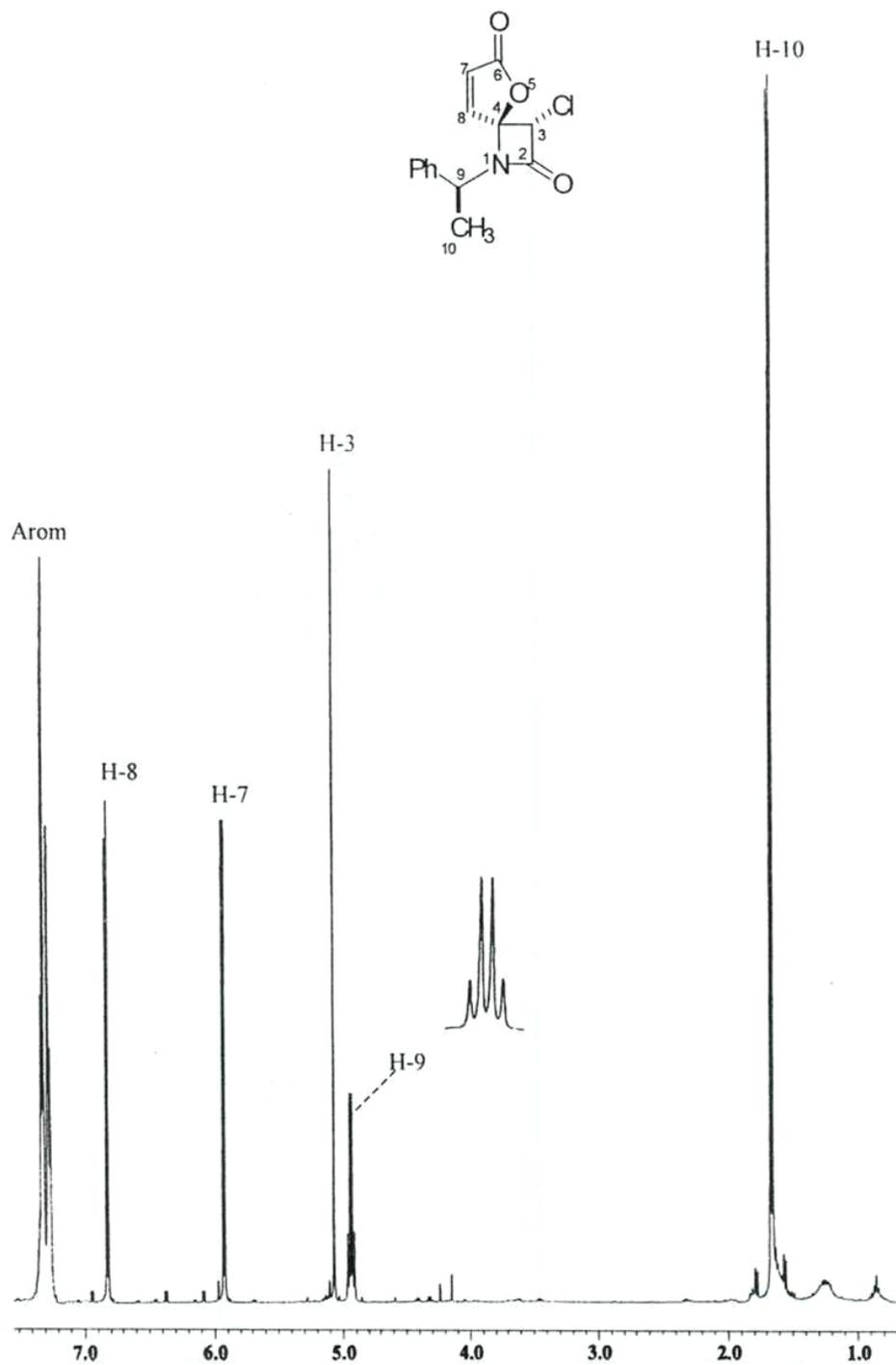


FIGURA 22. Espectro de RMN ¹H a 400MHZ de la (3S,4R,9S)-3-cloro-1-(1-feniletíl)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**81**) en CDCl₃.



FIGURA 23. Espectro de RMN ¹³C a 100MHz de la (3S,4R,9S)-3-cloro-1-(1-feniletíl)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**81**) en CDCl₃

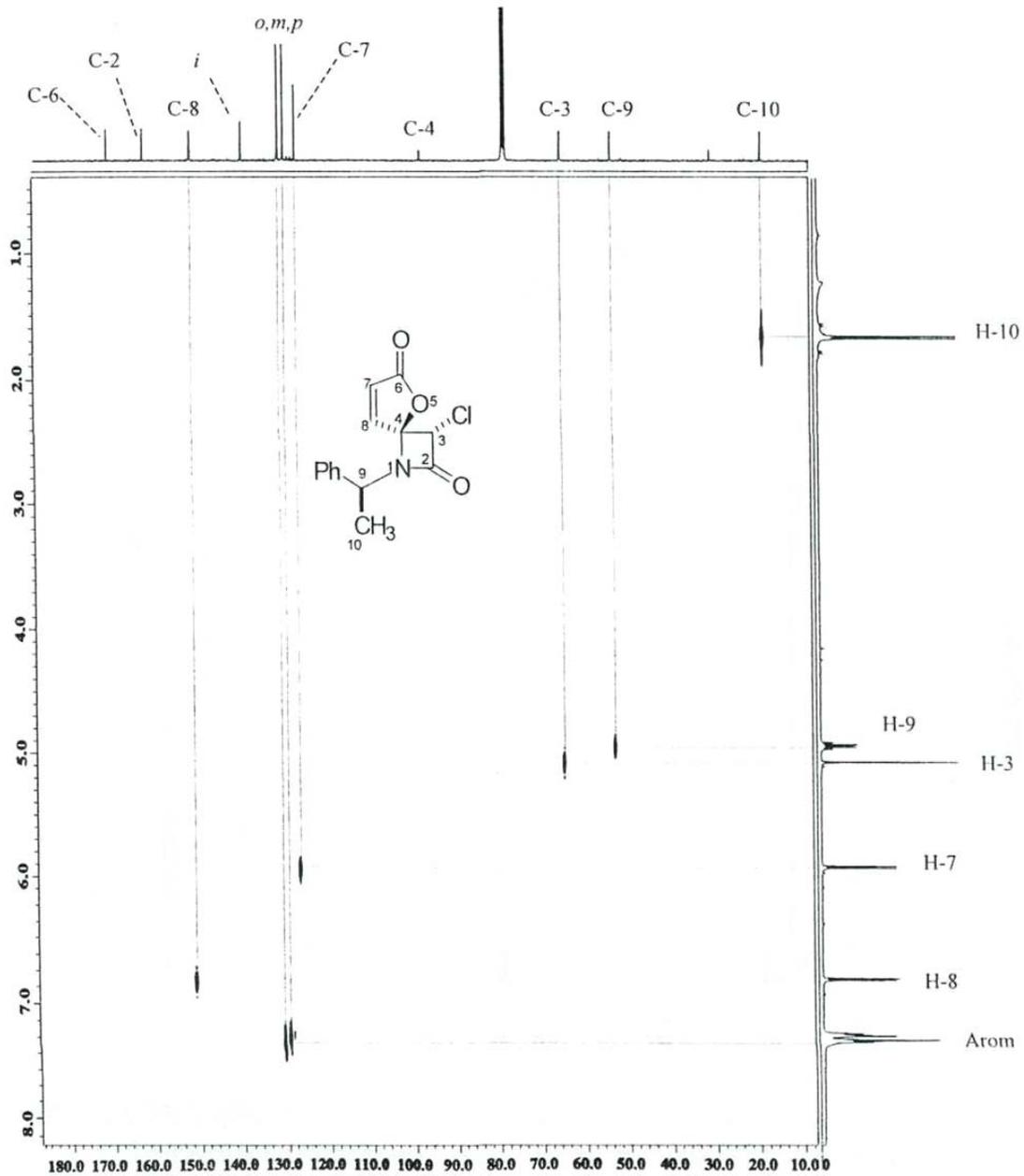


FIGURA 24. Espectro de HETCOR de la (3S, 4R, 9S)-3-cloro-1-(1-feniletíl)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**81**) en CDCl_3

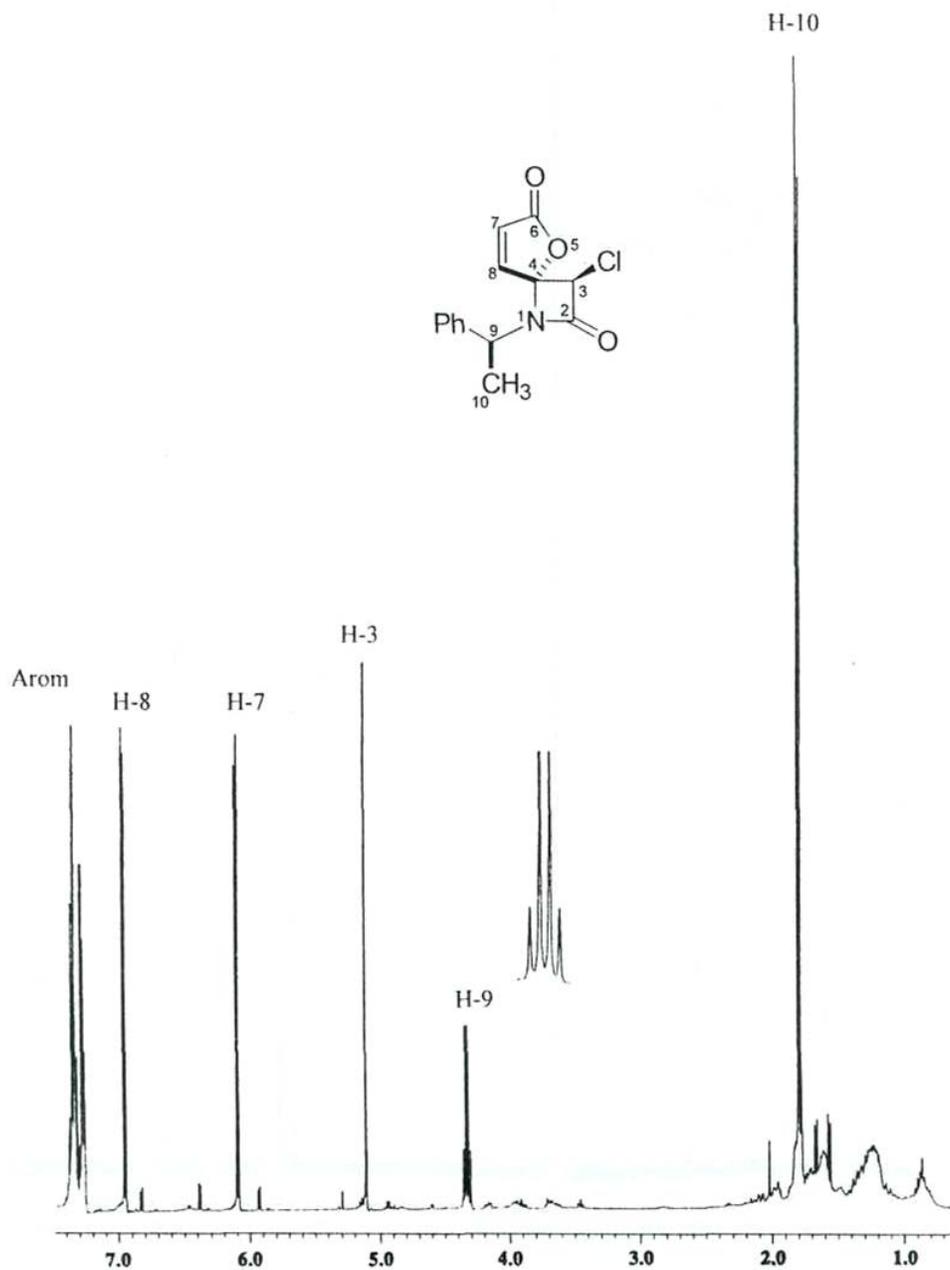


FIGURA 24. Espectro de RMN ^1H a 400MHz de la (3S,4R,9S)-3-cloro-1-(1-feniletíl)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**82**) en CDCl_3

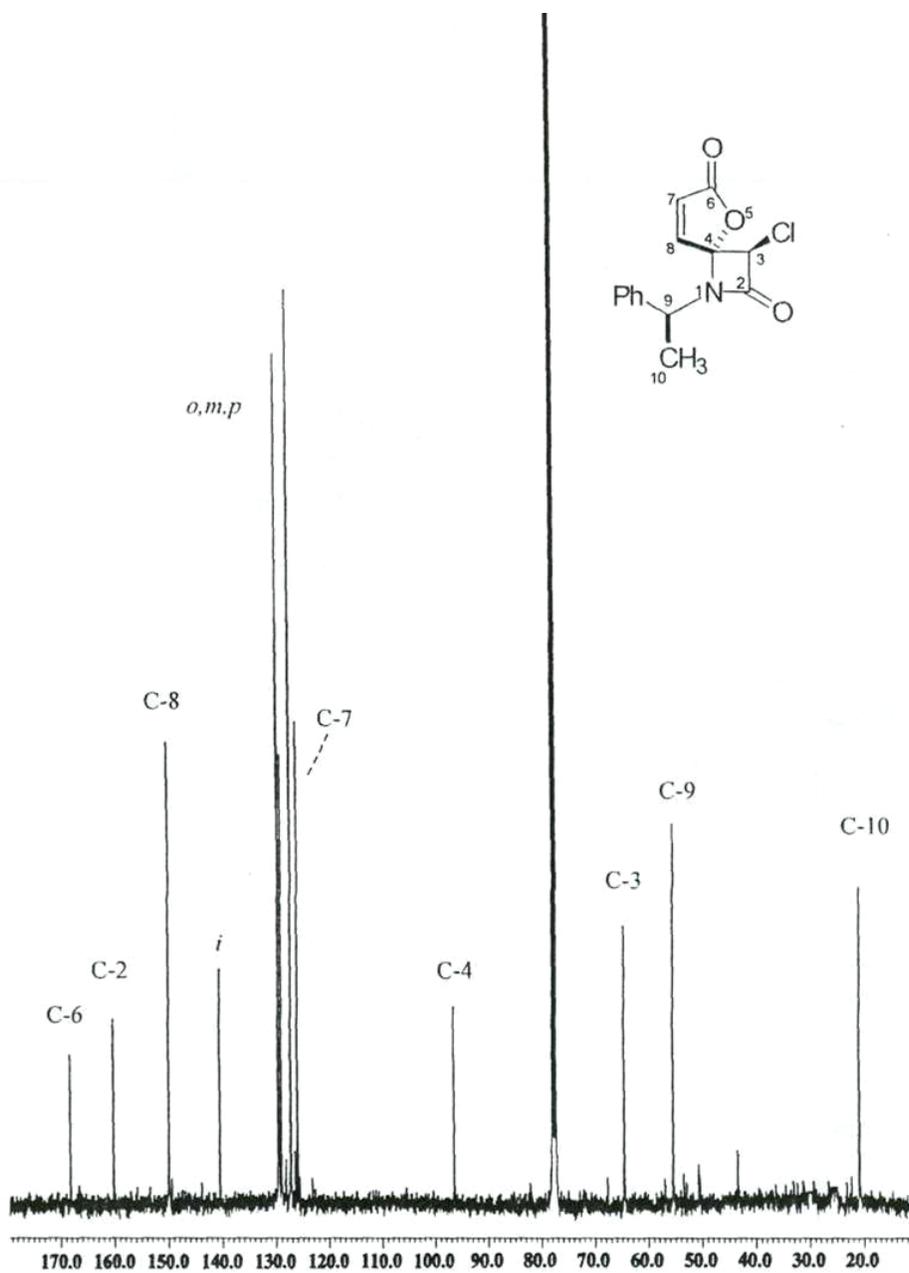


FIGURA 26. Espectro de RMN ^{13}C a 100MHZ de la (3S,4R,9S)-3-cloro-1-(1-feniletíl)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**82**) en CDCl_3

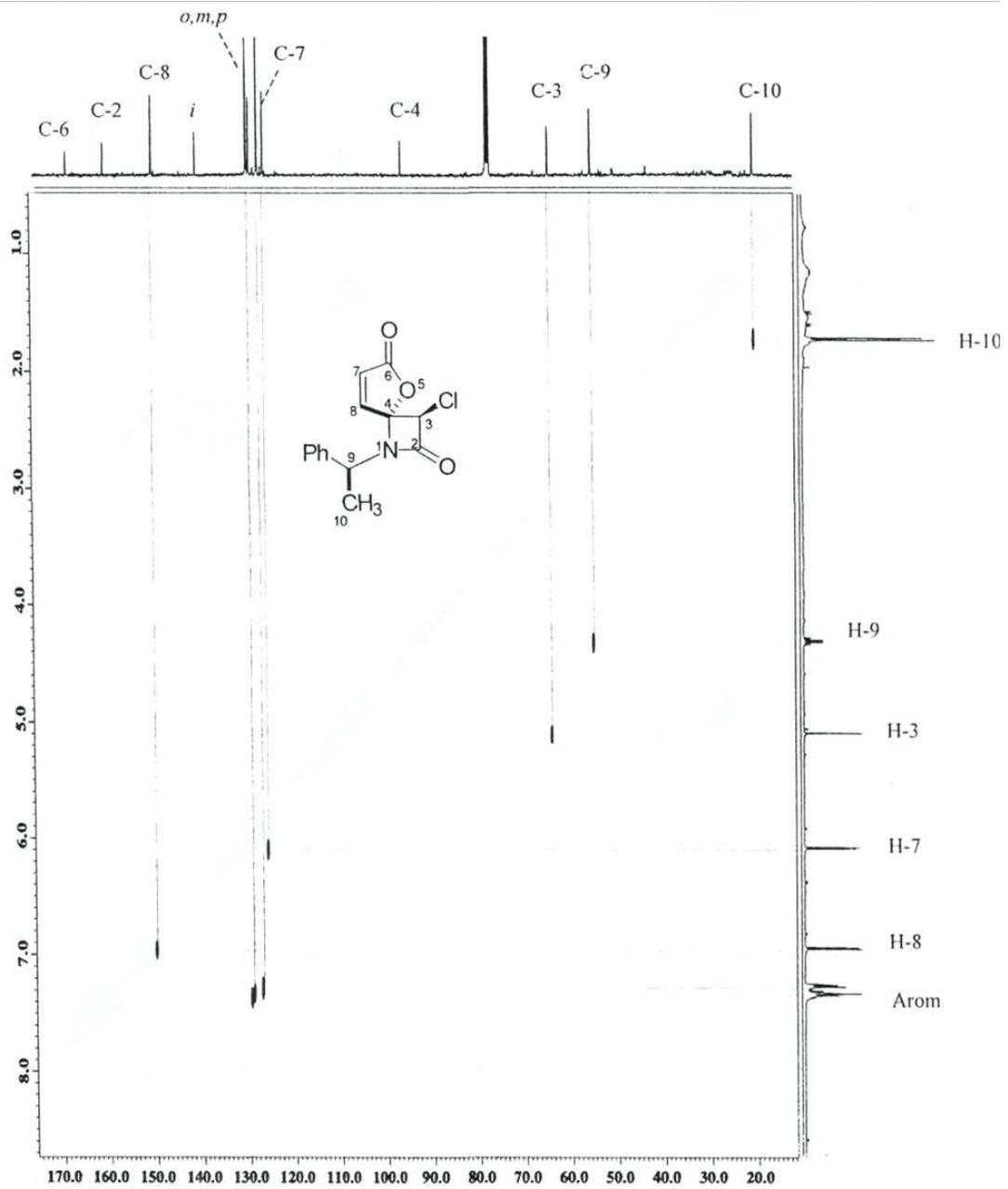


FIGURA 27. Espectro de HETCOR de la (3S,4R,9S)-3-cloro-1-(1-feniletíl)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**82**) en CDCl_3

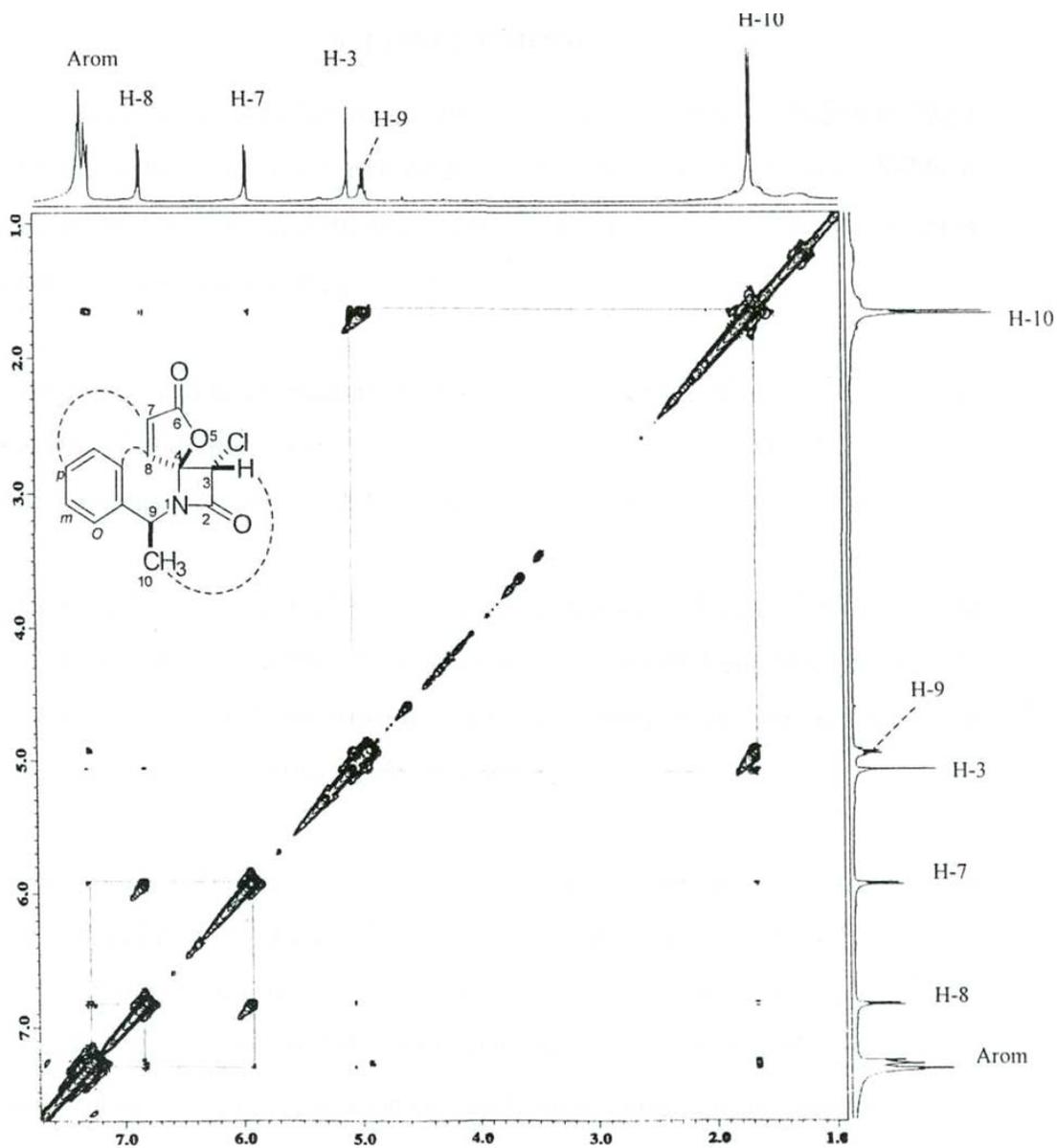


FIGURA 28. Espectro de NOESY de la (3S,4R,9S)-3-cloro-1-(1-feniletil)-5-oxa-1-azaespiro[3,4]oct-7-en-2,6-diona (**81**) en CDCl₃

6. CONCLUSIONES

a) Se desarrolló un método para la síntesis del ácido *N*-bencilmaleámico (**73**) a partir de la bencilamina y del ácido-(*S*)-*N*-(1-feniletíl)maleámico (**S-73**) a partir de la (*S*)-(-)- α -feniletílamina, los cuales se utilizaron como auxiliares quirales en la síntesis de espiro- β -lactamas.

b) Se logró la deshidratación de los ácidos *N*-bencilmaleámico (**73**) y del ácido-(*S*)-*N*-(1-feniletíl)maleámico (**S-73**) a la formación de sus isomaleimidias correspondientes, obteniendo rendimientos químicos altos.

c) Se obtuvo la 3-cloro-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3.4]oct-7-en-2,6-diona y la 3-benciloxi-1-(1-bencil)-5-oxa-1-azaespiro[3.4]oct-7-en-2,6-diona a partir de la síntesis de la *N*-bencilisomaleimida con cloruro de cloroacetilo y con cloruro de benciloxiacetilo, respectivamente.

d) Se llevó a cabo la preparación de los diastereoisómeros (3*S*,4*R*,9*S*-**81**) y (3*R*,4*S*,9*S*-**82**) como resultado de la reacción entre la (*S*)-*N*-(1-feniletíl)isomaleimida, el cloruro de cloroacetilo y la trietilamina, en un medio de CH₂Cl₂ seco, comprobándose la utilidad de la (*S*)-(-)- α -feniletílamina como auxiliar quiral en la preparación de espiro- β -lactamas, en una proporción 3:2 entre ambos diastereoisómeros.

e) La determinación de la configuración para el compuesto **81** se efectuó a través de un experimento NOESY, lo que nos permitió proponer la configuración para **82** en donde los heteroátomos en las posiciones C-3 y C-4

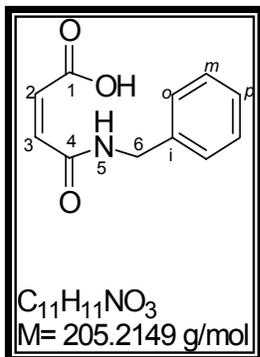
guardan una relación *anti*, como se ha observado en sistemas relacionados^{23, 24, 25}.

f) Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por IR, RMN de ¹H, ¹³C, y con ayuda de experimentos en 2D, HETCOR, COSY, HMBC, HMQC y NOESY.

7. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El material de vidrio, jeringas, cánulas, etc., usados para las reacciones bajo condiciones anhidras, fueron secados en una estufa a 120°C por 12 h, antes de ser utilizadas. Los disolventes y los reactivos fueron adquiridos comercialmente de la casa Aldrich y algunos se purificaron antes de su uso. Los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C fueron realizados en un espectrómetro JEOL Eclipse +400. Todos los espectros se obtuvieron usando TMS como referencia interna y cloroformo deuterado como disolvente. La actividad óptica de las sustancias se determinó en soluciones de cloroformo en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 341 en la línea D de sodio (589 nm). Las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de las muestras fue reportada en g/100 mL. Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989-A, impacto electrónico a 70 eV, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 Serie II. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro Perkin Elmer FT-IR System 2000, en pastillas KBr y en la película de HART. El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por medio de cromatografía de capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 F254, espesor de capa 0.2 mm, usando una lámpara de UV, y yodo como revelador. La purificación de los productos se llevó a cabo por medio de cromatografía en columna, utilizando columnas empacadas con gel de sílice Merck, tamaño de partícula 0.063-0.0200 mm (70-230 mesh ASTM).

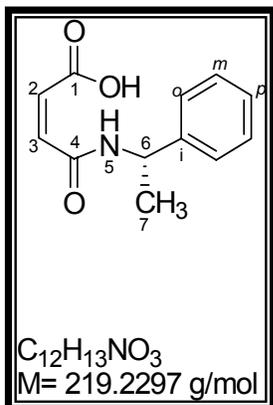
PREPARACIÓN DEL ÁCIDO-N-BENCILMALEÁMICO (73)



En un matraz redondo de 100 mL. bajo una atmósfera de N_2 y con agitación magnética, se colocaron 1.02 g. (10.3 mmol) de anhídrido maléico (**39**) disueltos en 25 mL. de THF seco y se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Después se le agregó por goteo, 1.13 mL. (10.3 mmol) de bencilamina (**72**). La mezcla de reacción de mantuvo a temperatura de 0°C durante 2 h., transcurrido este tiempo se evaporó el THF y el producto se lavó a vacío con acetato de etilo, obteniéndose 2.07 g. (97%) de un polvo blanco con un punto de fusión de $130\text{-}135^\circ\text{C}$.

RMN de ^1H (δ, ppm)	9.44 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, N-H); 7.37-7.26 (m, 5H arom); 6.28 (d, $J=12.46$ Hz, 1H, H-2); 6.46 (d, $J=12.46$ Hz, 1H, H-3); 4.40 (d, $J=5.9$ Hz, 2H, H-6); 3.46 (s, 1H, H-1).
(400 MHz, DMSO-d_6)	
RMN de ^{13}C (δ, ppm)	166.2 (C-4), 165.8 (C-1), 138.5 (<i>ipso</i>), 133.0 (C-2), 132.2 (C-3), 129.0 (<i>meta</i>), 128.2 (<i>orto</i>), 127.7 (<i>para</i>), 40.3 (C-6).
(100 MHz, DMSO-d_6)	
IR (ν, cm^{-1}) CH_2Cl_2	3244.38 (N-H), 3040.20 (O-H), 1708.87 ($\text{CO}_{\text{ácido}}$), 1662.79 (CO_{amida}), 1630.85 (C=C), 1452.10 ($-\text{CH}_2-$).

PREPARACIÓN DEL ÁCIDO-(S)-N-(1-FENILETIL)MALEÁMICO (S-73)



En un matraz redondo de 100 mL. bajo una atmósfera de N_2 y con agitación magnética, se colocaron 1.00 g (10.2 mmol) de anhídrido maléico (**71**) disueltos en 20 mL. de THF seco y se enfrió a $0^\circ C$ utilizando un baño de hielo. Después se le agregó por goteo, 1.32 mL. (10.2 mmol) de feniletilamina (**S-72**). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura de $0^\circ C$ durante 2 h., transcurrido este tiempo se evaporó el THF y se obtuvo 2.12 g (94%) del producto en forma de aceite amarillo, $[\alpha]_D^{20} = -$

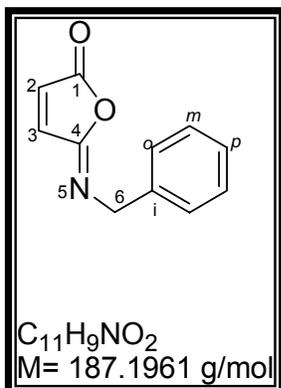
7.22 (c =1, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ , ppm) 8.55 (d, $J= 7.72$ Hz, 1H, N-H); 7.24-7.44 (m, 5H, arom); 6.49 (d, $J=12.84$ Hz, 1H, H-3), 6.20 (d, $J=12.84$ Hz, 1H, H-2); 5.11 (dq, $J=7.7$ Hz y $J= 6.96$ Hz, 1H, H-6); 1.55 (d, $J= 6.96$ Hz, 3H, H-7).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) 166.4 (C-4), 165.4 (C-1), 141.7 (*ipso*), 135.8 (C-2), 132.4 (C-3), 128.9 (*meta*), 128.0 (*para*), 126.5 (*orto*), 50.5 (C-6), 21.3 (C-7).

IR (ν , cm^{-1}) CH_2Cl_2 3109.18 (N-H), 2979.35 (O-H), 1730.56 ($CO_{\text{ácido}}$), 1620.83 (CO_{amida}), 1603.41 (C=C), 1470.24 (-CH-).

PREPARACIÓN DE ISOMALEIMIDAS
PREPARACIÓN DE LA N-BENCILISOMALEIMIDA (75)



En un matraz redondo de 100 mL. bajo una atmósfera de N_2 y con agitación magnética, se colocaron 0.61 g (2.96 mmol) de ácido *N*-bencilmaleámico (**73**), disueltos en 15 mL. de CH_2Cl_2 seco y se enfrió a $0^\circ C$ utilizando un baño de hielo. En otro matraz redondo de 100 mL. se agregó 0.67 g (3.26 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida (**74**) a disolverse en 10 mL. de CH_2Cl_2 seco enfriándose también a $0^\circ C$ utilizando un baño de hielo. Después se agregó por goteo la solución del segundo matraz al primero, manteniendo la temperatura de $0^\circ C$ durante 3h. transcurrido este tiempo se le evaporó el CH_2Cl_2 y se le extrajo la dicitclohexilurea (**76**), que resulta como producto secundario, con 25 mL. de éter etílico y obtener 0.37 g (65%) del isomaleimida en forma de un aceite amarillo.

RMN de 1H (δ , ppm) 7.25-7.38 (m, 5H, arom); 7.27 (d, $J=5.48$ Hz, 1H, H-3), 6.63 (d, $J=5.48$ Hz, 1H, H-2); 4.82 (s, 2H, H-6).

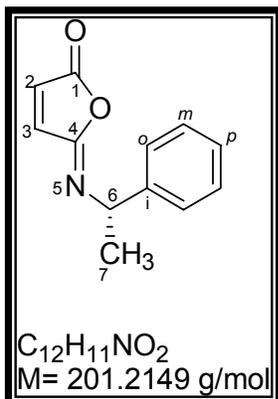
(400 MHz, $CDCl_3$)

RMN de ^{13}C (δ , ppm) 166.8 (C-1), 152.4 (C-4), 142.4 (C-3), 138.2 (ipso), 128.8 (C-2), 128.8 (meta), 128.1 (orto), 127.4 (para), 53.7 (C-6).

(100 MHz, $CDCl_3$)

IR (ν , cm^{-1}) CH_2Cl_2 3084.79 (C- H_{arom}), 1797.04 (C=O_{ester}), 1652.17 (C=N), 1454.82 (C=C).

PREPARACIÓN DE LA (S)-N-(1-FENILETIL)ISOMALEIMIDA (S-75)

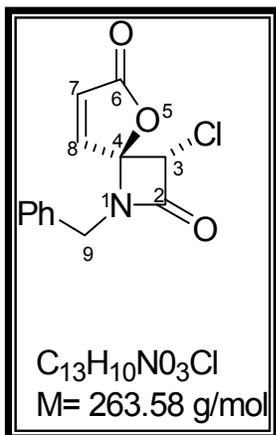


En un matraz redondo de 100 mL. bajo una atmósfera de N_2 y con agitación magnética, se colocaron 0.60 g (2.74 mmol) de ácido-(S)-N-(1-feniletíl)maleámico (**S-73**), disueltos en 15 mL. de CH_2Cl_2 seco y se enfrió a $0^\circ C$ utilizando un baño de hielo. En otro matraz redondo de 100 mL. se agregó 0.57 g (2.74 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida (**74**) a disolverse en 10 mL. de CH_2Cl_2 seco enfriándose también a $0^\circ C$ utilizando un baño de hielo. Después se agregó por goteo la solución del segundo matraz al primero, manteniendo la temperatura de $0^\circ C$ durante 3h., transcurrido este tiempo se le evaporó el CH_2Cl_2 y se le extrajo la dicitclohexilurea (**76**), que resulta como producto secundario, con 25 mL. de éter etílico y obtener 0.29 g (52%) del isomaleimida en forma de un aceite amarillo, $[\alpha]_D^{20} = -14.3$ (c =1, $CHCl_3$).

RMN de 1H (δ, ppm) (400 MHz, $CDCl_3$)	7.43-7.23 (m, 5H, arom); 7.24 (d, $J=5.84$ Hz, 1H, H-3), 6.58 (d, $J=5.88$ Hz, 1H, H-2); 5.17 (q, $J=6.96$ Hz, 1H, H-6); 1.53 (d, $J=6.96$ Hz, 3H, H-7).
RMN de ^{13}C (δ, ppm) (100 MHz, $CDCl_3$)	166.9 (C-1), 151.1 (C-4), 143.9 (<i>ipso</i>), 142.6 (C-3), 128.6 (C-2), 128.7 (<i>meta</i>), 127.4 (<i>para</i>), 126.6 (<i>orto</i>), 58.6 (C-6), 24.2 (C-7).
IR (ν, cm^{-1}) CH_2Cl_2	2969.15 (C- H_{arom}), 1800.15 (CO_{ester}), 1600.15 (C=N), 1490.52 (C=C).

PREPARACIÓN DE ESPIRO- β -LACTAMAS

PREPARACIÓN DE LA 3-CLORO-1-(1-BENCIL)-5-OXA-1-AZAESPIRO[3.4]OCT-7-EN-2,6-DIONA (79)



En un matraz redondo de 100 mL. bajo una atmósfera de N_2 y con agitación magnética, se colocaron 0.66 g (3.55 mmol) de la *N*-bencilisomaleimida (**75**) y 0.16 mL (1.18 mmol) de trietilamina disueltos en 15 mL. de CH_2Cl_2 seco y se enfrió a $-70^\circ C$ utilizando un baño de hielo seco. En un segundo matraz redondo de 100 mL. se colocaron 0.34 mL (4.26 mmol) de cloruro de cloroacetilo disueltos en 10 mL. de CH_2Cl_2 seco y se enfrió también a $-70^\circ C$ utilizando un baño de hielo seco.

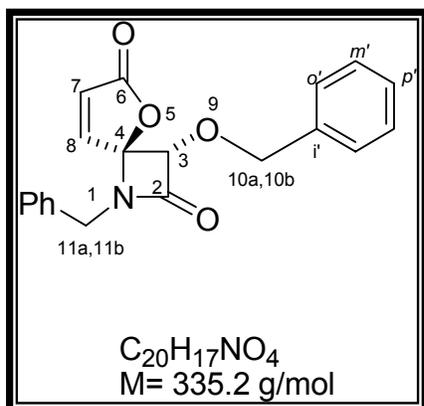
Después se agregó por goteo la solución del segundo matraz al primero, manteniendo la temperatura de $-70^\circ C$ durante 24h., transcurrido este tiempo se le evaporó el CH_2Cl_2 . Posteriormente, el producto se lavó con 20 mL. de una solución saturada de cloruro de sodio y después se calibró el pH con una solución de bicarbonato de sodio, se filtró con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se secó con $MgSO_4$; el producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna (silica gel-70-230, hexano-AcOEt, 90:10 y 85:15), obteniéndose 0.17 g (18%), de un polvo blanco con punto de fusión de $83^\circ C$.

RMN de ^1H (δ , ppm) .35-7.18 (aromáticos); 6.97 (d, $J=5.5$ Hz, H-8)
(400 MHz, CDCl_3) 6.11 (d, $J=5.5$ Hz, H-7); 5.14 (s, 1H, H-3); 4.61 (d, $J=15.01$ Hz, H-9a); 4.07 (d, $J=15.38$ Hz, H-9b).

RMN de ^{13}C (δ , ppm) 168.0 (C-6), 160.0 (C-2), 149.1 (C-8), 133.9
(100 MHz, CDCl_3) (*ipso*), 129.2 (*meta*), 128.8 (*orto*), 127.8 (*para*),
 125.9 (C-7), 96.3 (C-4), 64.3 (C-3), 44.5 (C-9).

IR (ν , cm^{-1}) CH_2Cl_2 3106.44 (C-H_{arom}), 1783.39 (CO_{ester}), 1608.27 (-
 CH₂-), 1444.21 (C=C), 701.81 (C-Cl).

PREPARACIÓN DE LA 3-BENCILOXI-1-(1-BENCIL)-5-OXA-1-AZAESPIRO[3.4]OCT-7-EN-2,6-DIONA (80)



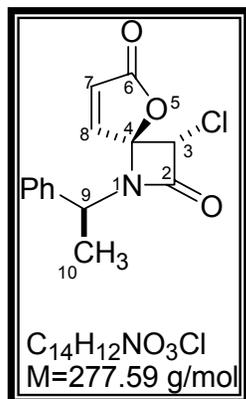
En un matraz redondo de 100 mL. bajo una atmósfera de N_2 y con agitación magnética, se colocaron 0.29 g (1.52 mmol) de la *N*-bencilisomaleimida (75) y 0.64 mL (4.57 mmol) de trietilamina disueltos en 15 mL. de CH_2Cl_2 seco y se enfrió a -70°C utilizando un baño de hielo seco.

En otro matraz redondo de 100 mL. se colocaron 0.48 mL (3.05 mmol) de cloruro de benciloxiacetilo disueltos en 10 mL. de CH₂Cl₂ seco y se enfrió también a -70°C utilizando un baño de hielo seco. Después se agregó por goteo la solución del segundo matraz al primero, manteniendo la temperatura de -70°C durante 24h., transcurrido este tiempo se le evaporó el CH₂Cl₂. Posteriormente, el producto se lavó con 20 mL. con una solución saturada de cloruro de sodio y después se calibró el pH con una solución de bicarbonato de sodio, se filtró con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se secó con MgSO₄ ; el producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna (silica gel-70-230, hexano-AcOEt, 85:15), obteniéndose 0.1036 g (20%), de un producto en forma de aceite.

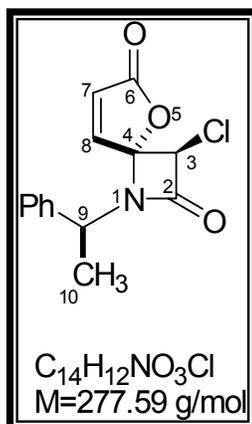
RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃)	.36-7.15 (m, 10H, arom); 6.73 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, H-8) 5.7 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, H-7); 5.0 (s, 1H, H-3); 4.77 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, H-10a); 4.46 (d, <i>J</i> =11.7 Hz, H-10b); 4.56 (d, <i>J</i> =15.04 Hz, H-11a); 3.95 (d, <i>J</i> =15.04 Hz, H-11b).
RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃)	168.7 (C-6), 163.1 (C-2), 149.2 (C-8), 135.9 (<i>ipso</i>), 134.5 (<i>ipso'</i>), 129.0 (<i>meta, meta'</i>), 128.6 (<i>orto, orto'</i>), 128.4 (<i>para, para'</i>), 124.1 (C-7), 97.5 (C-4), 89.8 (C-3), 75.0 (C-10), 43.7 (C-11)
IR (ν, cm⁻¹) CH₂Cl₂	2924.64 (C-H _{arom}); 1777.58 (CO _{ester}); 1604.62 (CO _{eter}), 1245.42 (C=C).

PREPARACIÓN DE LA (3S,4R,9S: 3R,4S,9S)-3-CLORO-1-(1-FENILETIL)-5-OXA-1-AZAESPIRO[3.4] OCT-7-EN-2,6-DIONA (81-82)

En un matraz redondo de 100 mL. bajo una atmósfera de N₂ y con agitación magnética, se colocaron 0.43 g (2.12 mmol) de la (S)-N-(1-feniletil)isomaleimida (**S-75**) y 0.07 mL (0.70 mmol) de trietilamina disueltos en 15 mL. de CH₂Cl₂ seco y se enfrió a -70°C utilizando un baño de hielo seco. En otro matraz redondo de 100 mL. se colocaron 0.16 mL (2.54 mmol) de cloruro de cloroacetilo disueltos en 10 mL. de CH₂Cl₂ seco y se enfrió también a -70°C utilizando un baño de hielo seco. Después se agregó por goteo la solución del segundo matraz al primero, manteniendo la temperatura de -70°C durante 24h., transcurrido este tiempo se le evaporó el CH₂Cl₂ . Posteriormente, el producto se lavó con 20 mL. con una solución saturada de cloruro de sodio y después se calibro el pH con una solución de bicarbonato de sodio, se filtró con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se seco con MgSO₄; el producto obtenido fue purificado por cromatografía en columna (silica gel-70-230, hexano-AcOEt, 95:5), obteniéndose 0.05 g (8%) de la mezcla de los isómeros en una proporción (3:2) los cuales fueron separados en cromatografía por placa, utilizando una mezcla 95:5 hexano-acetato de etilo con una gota de propanol por cada 10 mL de solución.

**(3R, 4S, 9S)**

RMN de ¹H (δ, ppm) (400 MHz, CDCl₃)	7.36-7.26 (m, 5H, arom); 6.82 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, H-8) 5.92 (d, <i>J</i> =5.85 Hz, H-7); 5.07 (s, 1H, H-3); 4.94 (q, <i>J</i> = 6.95 Hz, H-9); 1.67 (d, <i>J</i> = 6.95 Hz, H-10)
RMN de ¹³C (δ, ppm) (100 MHz, CDCl₃)	167.9 (C-6), 159.7 (C-2), 149.1 (C-8), 137.4 (<i>ipso</i>), 129.0 (<i>meta</i>), 129.0 (<i>para</i>), 127.8 (<i>orto</i>) 125.2 (C-7), 96.6 (C-4), 64.1 (C-3), 52.5 (C- 9), 18.3 (C-10).
IR (ν, cm⁻¹) CH₂Cl₂	3099.78 (C-H _{arom}), 2917.34 (COO), 1780.56 (CO ester), 1652.44 (-CH-), 1454.70 (C=C), 1347.48 (- CH ₃).



(3S, 4R, 9S)

RMN de 1H (δ, ppm) (400 MHz, $CDCl_3$)	7.2-7.4 (m, 5H, arom); 6.94 (d, $J=5.9$ Hz, H-8) 6.09 (d, $J=5.5$ Hz, H-7); 5.11 (s, 1H, H-3); 4.33 (q, $J=6.96$ Hz, H-9); 1.79 (d, $J=7.32$ Hz, H-10).
RMN de ^{13}C (δ, ppm) (100 MHz, $CDCl_3$)	168.0 (C-6), 160.0 (C-2), 149.6 (C-8), 140.1 (<i>ipso</i>), 129.2 (<i>meta</i>), 128.6 (<i>para</i>), 126.9 (<i>orto</i>), 125.6 (C-7), 96.0 (C-4), 64.0 (C-3), 55.0 (C-9), 20.4 (C-10).
IR (ν, cm^{-1}) CH_2Cl_2	3091.86 (C-H _{arom}), 1782.03 (CO _{ester}), 1648.77 (- CH-), 1494.85 (C=C), 1348.05 (-CH ₃).

8. REFERENCIAS

1. E. Alonso, C. D. Pozo y J. Gonzáles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 571.
2. J. W. Skiles y D. Mc Neil, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7277; (b) J. C. Sheehan, E. Chacko, Y. S. Lo, D. R. Ponzi y E. Sato, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4856.
3. L. Yong Chen, A. Zaks, S. Chakalamannil, S. Lo, D. R. Ponzi y E. Sato, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8341.
4. Maghar S. Manhas, D. R. Wagle, J. Chiang y A. K. Bose, *Heterocycles*, **1988**, 27, 1755.
5. C. Palomo, J. M. Aizpurua, I. Gandia, y M. Oiarbide, *Amino acids*, **1999**, 16, 321.
6. M. Kidwai, P. Sapra y K. R. Bhushan, *Current Medicinal Chemistry*, **1999**, 6, 195.
7. Van der Steen F. H y V. Koten G., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 7503.
8. M. S. Manhas, J. S. Chib, Y. H. Chiang y A. K. Bose, *Tetrahedron*, **1969**, 25, 4421.
9. M. Ikeda, T. Uchino, H. Ishibashi, Y. Tamura y M. Kido, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 758.
10. K. Bose y S. Garrat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1310.
11. K. Bose, S. Garrat y J. J. Pelosi, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 730.
12. W. Van Brabandt, Y. Dejaegher y N. De Kimpe, *Pure Appl. Chem*, **2005**, 77, 2061.
13. L. Troisi, E. Pindinelli, L. De Vitis, C. Granito y L. Ronzini, *Heterocycles*, **2005**, 65, 2871.

14. S. Kanwar y S. D. Sharma, *Journal of Chemical Research*, **2005**, 705.
15. D'Annibale, D. Nanni, C. Trogolo y F. Umani, *Organic Letters*, **2000**, 2, 401.
16. V. Barba, C. Hernández, S. Rojas-Lima, N. Farfán y R. Santillán, *Can. J. Chem.*, **1999**, 2025.
17. E. C. Lee, B. L. Hodous, E. Bergin, C. Shih y G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11586.
18. A. Weatherwax, C. J. Abraham y T. Lectka, *Organic Letters*, **2005**, 7, 3461.
19. C. del Pozo, A. Macias, F. López-Ortiz, M. A. Maestro, E. Alonso y J. González, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 535.
20. C. M. L. Delpiccolo, M. A. Fraga y E. G. Mata, *J. Comb. Chem.*, **2003**, 5, 208.
21. G. Cremonesi, P. D. Croce, F. Fontana, A. Forni y C. La Rosa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3371.
22. G. Csaky, R. Medel, M. C. Murcia, y J. Plumet, *Helvetica Chimica Acta*, **2005**, 88, 1387.
23. Hernández Hernández, Tesis, Químico Industrial, *Síntesis de β -lactamas 1,3,4-trisustituidas*, UAT, **1998**.
24. O. Tellez Zenteno, Trabajo de Investigación, Licenciado en Química, *Síntesis estereoselectiva de espiro- β -lactamas vía la reacción de cicloadición de Staudinger*, UAEH, **2002**.
25. L. Santillan Sid, Tesis, Licenciado en Química, *Síntesis diastereoselectiva de espiro- β -lactamas*, UAEH, **2003**.