

### **III. SÍNTESIS DE MONÓMEROS:**

**(S)-4-ALCOXICARBONIL-2-AZETIDINONAS**

### 3.1. Introducción y antecedentes

Se han desarrollado diferentes métodos para la síntesis de 2-azetidionas. La 2-azetidionona no sustituida fue obtenida por primera vez por Holley *et al.* (1949) a partir de esteres de la 8-alanina con un rendimiento de tan sólo 0,7%. Posteriormente, utilizando una nueva ruta de síntesis que partía del éster de *N*-bencil- $\beta$ -alanina, se pudo obtener la 2-azetidionona con rendimientos del 50%. El procedimiento parte del éster de *N*-bencil- $\beta$ -alanina, el cual se prepara a partir de esteres acrílicos y bencilamina, su ciclación con un reactivo de Grignard permite obtener la 2-azetidionona.

Existen varias rutas de síntesis que permiten obtener 8-lactamas sustituidas, ya sea en el carbono 3 ( $C_3$  o  $C_\alpha$  o en el carbono 4 ( $C_4$  o  $C_\beta$ ). Algunas 2-azetidionas  $\alpha,\alpha$ -disustituidas han sido sintetizadas a partir de cianoacetato de etilo disustituido por conversión de este en el aminoéster mediante hidrogenación catalítica (Testa *et al.*, 1958 y 1959). El aminoéster puede ciclarse por acción de un reactivo de Grignard obteniéndose directamente la lactama. Otra vía alternativa, consiste en obtener un clorhidrato del ácido 3-aminopropiónico  $C_\alpha$  sustituido a partir del aminoéster y ciclarlo mediante una base orgánica como amoniaco o trietilamina. Con relación a las 2-azetidionas sustituidas en  $C_4$ , la reacción de clorosulfonilisocianato con olefinas constituye una vía de síntesis de gran interés (Graf, 1963). La adición del isocianato al doble enlace de la olefina transcurre en condiciones suaves y no es necesario utilizar catalizador. Se obtiene una buena conversión incluso con solo un leve exceso de olefina. Por otro lado los solventes polares aumentan la velocidad de reacción. La eliminación hidrolítica del clorosulfonil isocianato debe realizarse controlando adecuadamente el pH para evitar la apertura del anillo de lactama. Diferentes autores han aplicado con éxito este método para la obtención de 2-azetidionas  $\beta$ -sustituidas (Graf, 1966; Durtst y O'Sullivan, 1970; Moriconi y Meyer, 1971; Hauser y Ellenberger, 1987). Sin embargo ninguno de los métodos descritos ha resultado apropiado para obtener 2-azetidionas  $\beta$ -sustituidas con grupos alcóxicarbonilos.

Nuestro interés en la síntesis de (5)-4-alcoxicarbonil-2-azetidionas radica en su utilidad como monómeros en la obtención de derivados del nylon 3 con grupos alcoxicarbonilo unidos estéreoregularmente al carbono fi de la unidad repetitiva del nylon 3. Estos nylons 3 modificados se obtienen por polimerización amónica por apertura del anillo de lactama (Vives *et al.*, 1989). Este tipo de poliamidas sintéticas no polipeptídicas presentan conformación helicoidal similar a la hélice  $\alpha$  característica de proteínas (Fernández-Santín *et al.*, 1984; Muñoz-Guerra *et al.*, 1989; Muñoz-Guerra, 1991) al igual que ocurre en poli( $\alpha$ -aminoácido)s (Fraser y McRae, 1973). Por todo ello, se ha pretendido encontrar un método general de síntesis que permita obtener estas lactamas ópticamente activas en cantidades suficientes para proceder a su posterior polimerización y estudio.

Además de la utilidad de las 2-azetidionas ópticamente activas como monómeros en la preparación de derivados del nylon 3, los miembros pequeños de la familia de  $\beta$ -lactamas pueden convertirse por oxidación en 4-acetoxi-2-azetidiona (Hart y Chih-Shone, 1986). Estas lactamas por tanto tienen cierto interés en la química de  $\beta$ -lactamas utilizadas como antibióticos, ya que las 4-acetoxi-2-azetidionas están reconocidas como los precursores idóneos en la síntesis de carbapenenos basada en la utilización de  $\beta$ -lactamas (Palomo *et al.*, 1989).

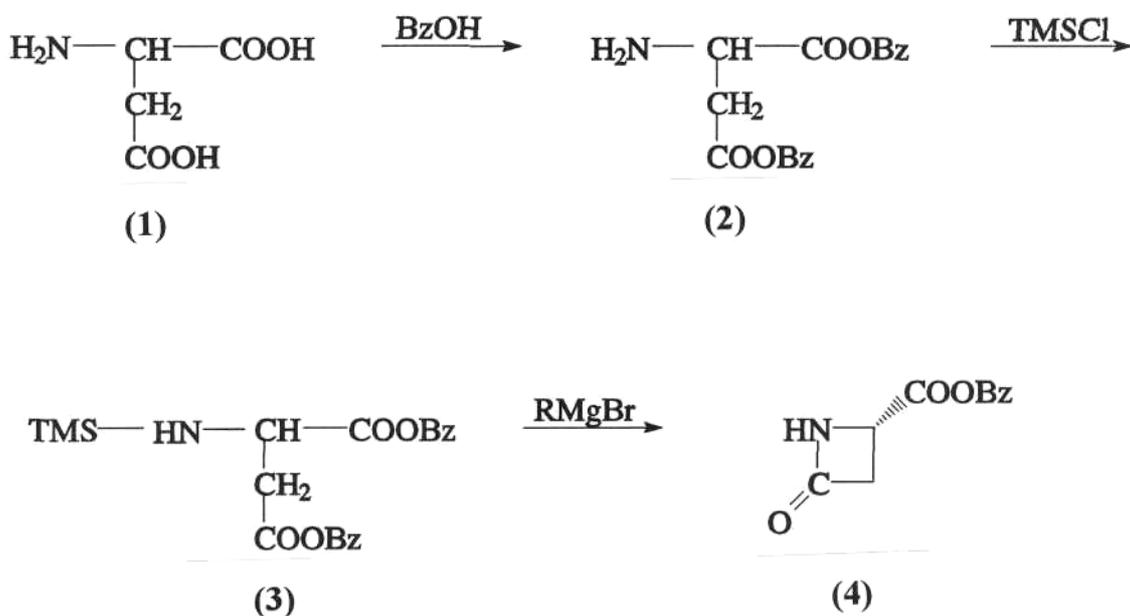
Existen numerosas rutas de síntesis que conducen a la obtención de  $\beta$ -lactamas; diversas revisiones de la literatura sobre el tema (Sheehan y Corey, 1957; Sammers, 1976; Isaacs, 1976; Hassner, 1983) revelan sin embargo que no hay descrito ningún método que permita obtener directamente derivados alcoxicarbonil monosustituídos. En este sentido Salzmann *et al.* (1980) han propuesto un método para la obtención de (S)-4-benciloxycarbonil-2-azetidiona a partir de la ciclación del éster dibencílico del ácido L-aspártico *N*-sililado, asistida por un reactivo de Grignard. Sin embargo cuando se ha aplicado este procedimiento a la síntesis de ésteres alquilo de la  $\beta$ -lactama no se han obtenido buenos resultados, de forma que el método queda restringido a los diésteres aromáticos del ácido L-aspártico. Para evitar las limitaciones encontradas en la ciclación de diésteres alquilo del ácido aspártico, en este trabajo se ha seguido una estrategia de síntesis que se basa en la transesterificación de

la (S)-4-benciloxycarbonil-2-azetidinona con el alcohol apropiado, empleando como catalizador tetrabutóxido de titanio (Seebach *et al*, 1982). Por esta vía, combinando adecuadamente la temperatura y el tiempo de reacción se consigue reemplazar el grupo bencilo de forma prácticamente completa, obteniéndose las 4-alcoxicarbonil-2-azetidinonas ópticamente puras. Los detalles de la ruta sintética, así como la caracterización completa de las lactamas obtenidas, se describen en el apartado siguiente.

## 3.2. Experimental

### 3.2.1. Obtención del compuesto (S)-4-benciloxicarbonil-2-azetidiona

Todos los monómeros utilizados en este trabajo, (5)-4-alcoxicarbonil-2-azetidionas, se han obtenido a partir de la (5)-4-benciloxicarbonil-2-azetidiona. Esta se preparó a partir del ácido L-aspartico siguiendo el método descrito por Salzmann *et al.* (1980) y posteriormente puesto a punto por Rodríguez-Galán *et al.* (1986). El proceso consta de cuatro etapas indicadas en el **Esquema 3.1** y que se describen a continuación:



**Esquema 3.1.** Etapas involucradas en la síntesis de la (S)-4-benciloxicarbonil-2-azetidiona.

### ***p*-Toluensulfonato del L-aspartato de dibencilo (1)**

En un balón se colocaron 90 g (0,68 moles) de ácido L-aspartico, 134 g (0,70 moles) de ácido/*p*-toluensulfónico monohidrato, 267 mL (2,58 moles) de alcohol bencílico y 200 mL de benceno. La mezcla se calentó a 80°C aproximadamente durante 12 horas, hasta que no se observó más formación de agua. Esta fue retirándose del medio de reacción como mezcla azeotrópica con benceno, con la ayuda de un receptor Dean & Stark. Se dejó enfriar la mezcla, se precipitó el producto con éter etílico, se filtró, y se lavó tres o cuatro veces con éter etílico. El sólido blanco obtenido se recristalizó en una mezcla isopropanol/cloroformo 3:1. Se obtuvieron 302 g de producto (rendimiento 92%), p.f. 155-156°C.

### **L-Aspartato de dibencilo (2)**

80 g del compuesto (1) se añadieron a un solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, la mezcla se mantuvo en agitación durante una hora. El aceite formado se extrajo con éter etílico, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y posteriormente se filtró. De la solución obtenida se eliminó el éter con ayuda de un rotavapor hasta llegar a peso constante. Se obtuvieron 50 g del compuesto (2) (rendimiento 97%).

### ***N*-Trimetilsilil-L-aspartato de dibencilo (3)**

Se disolvieron 50 g (0,16 moles) del compuesto (2) en 400 mL de éter. A la solución previamente enfriada a 0°C se le añadieron gota a gota y bajo atmósfera de nitrógeno 22,4 mL (0,18 moles) de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se agitó durante una hora manteniéndose la temperatura en su valor inicial. Posteriormente se añadieron 24,8 mL (0,18 moles) de trietilamina en 45 mL de éter. La mezcla se dejó agitando unas 14 horas y se filtró, bajo atmósfera de nitrógeno, separándose un precipitado blanco, correspondiente al clorhidrato de trietilamina. El filtrado se evaporó hasta peso constante. Se obtuvieron 57,2 g de producto (rendimiento 93%).

### **4-(*S*)-Benciloxycarbonil-2-azetidionona (4)**

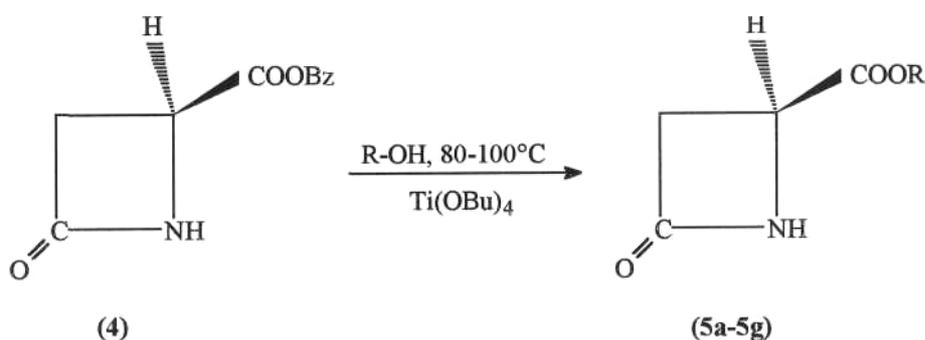
Esta etapa requiere la preparación previa de una solución valorada de cloruro de *terc*-butilmagnesio (Puntambeker y Zoellner, 1956). En un balón de tres bocas equipado con una columna de reflujo, una llave y un embudo de adición, se colocaron 9 g de magnesio y una

escama de iodo mientras se pasaba corriente de nitrógeno. El sistema se mantuvo conectado a una columna que contenía  $\text{CaCl}_2$ . En el embudo de adición se introdujo una disolución de 35 mL de 2-cloro-2-metilpropano en 250 mL de éter seco. La reacción se inició tras adicionar aproximadamente unos 50 mL de la disolución contenida en el embudo sobre el magnesio, manteniendo una fuerte agitación. El inicio de la reacción se puso de manifiesto por la aparición de burbujas en la mezcla reaccionante y por el cambio de color de la disolución de amarillo a gris debido a la desaparición del iodo. El balón se enfrió introduciéndolo en un baño de agua-hielo hasta que no hubo formación de burbujas. Seguidamente se retiró el baño y se adicionó gota a gota la disolución del cloruro de alquilo. Tras la adición, se dejó agitando la mezcla de reacción durante media hora. Se filtró utilizando una placa porosa y bajo corriente de nitrógeno, eliminándose de esta manera el magnesio que no había reaccionado. La solución de magnesiano se guardó bajo atmósfera de nitrógeno. Para determinar su concentración, el reactivo se valoró, bajo estricta atmósfera de nitrógeno, con una disolución 1N de alcohol *sec*-butílico en xileno utilizando como indicador 2,2'-biquinolina (Watson *et al.*, 1967).

Para la obtención de la 4-(*S*)-benciloxicarbonil-2-azetidina (**4**), se disolvieron 57,2 g (0,14 moles) de (**3**) en 280 mL de éter y tras enfriar a  $-8^\circ\text{C}$ , se añadieron gota a gota, bajo atmósfera de nitrógeno, 280 mL de una solución 0,48 molar de cloruro de *tert*-butilmagnesio previamente valorada. La mezcla se mantuvo a baja temperatura agitando durante dos horas y luego a temperatura ambiente durante unas 14 horas. Transcurrido este período la mezcla se hidrolizó a  $0^\circ\text{C}$  con una solución 1N de HCl saturada con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  hasta llegar a  $\text{pH}=2$ . La lactama se extrajo con éter y seguidamente con acetato de etilo. Tras evaporar los disolventes con ayuda del rotavapor la lactama cristalizó en la solución concentrada. Se filtró el sólido y por cristalización del aceite resultante con acetato de etilo/éter de petróleo o metanol se pudo obtener una cantidad adicional de producto. La lactama se recrystalizó en una mezcla de metanol/cloroformo 4:1. Se obtuvieron 19,7 g de producto (rendimiento 65%), p.f.  $139-140^\circ\text{C}$  ( $139-140^\circ\text{C}$ , Rodríguez-Galán *et al.*, 1986). La rotación óptica específica del producto fue de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-38,9^\circ$  ( $c=0,98$ ; en cloroformo) y  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-33,0^\circ$  ( $c=1,12$ ; en metanol) ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-35,7^\circ$  ( $c=1,12$ ; en metanol), Salzmann *et al.*, 1980).

### 3.2.2. Transesterificación de (S)-4-benciloxycarbonil-2-azetidiona con alcoholes alifáticos: procedimiento general

Las distintas  $\beta$ -lactamas se obtuvieron por transesterificación de (4) según el **Esquema 3.2**. El procedimiento general se detalla a continuación.



**Esquema 3.2.** Obtención de las 4-alcóxicarbonil-2-azetidionas ópticamente activas.

Para llevar a cabo la reacción se seleccionó un balón al que se adaptó una columna de reflujo y se purgó el equipo con nitrógeno. En el balón se dispusieron 2 g (10 mmol) del compuesto (4), el alcohol seleccionado, en exceso en todos los casos y 0,1 g (0,3 mmol) de tetrabutoxido de titanio (IV). La solución se agitó vigorosamente y se calentó a la temperatura seleccionada por un período de tiempo de entre dos y cuatro horas dependiendo del alcohol elegido. El curso de la transesterificación se siguió por cromatografía en capa fina, asumiéndose que la reacción había finalizado cuando no se observaron trazas de absorción UV indicativas de la presencia de (4). La mezcla de reacción se diluyó con dos volúmenes de cloroformo, se lavó sucesivamente con HCl 1N, con hidrógenocarbonato de sodio al 2% y con agua, con el fin de eliminar el catalizador. La fase clorofórmica extraída se secó con sulfato sódico anhidrido y posteriormente el desecante se separó por filtración. El líquido obtenido se concentró evaporando con ayuda de un rotavapor hasta obtener un aceite de color pardo. Este, seguidamente se destiló a vacío (0,02 tor) obteniéndose las lactamas (5a-5g) en forma de sólidos blancos, que fueron purificadas posteriormente por cristalización.

**(S)-4-Propoxicarbonil-2-azetidínona ( $\beta$ -lactama de *n*-propilo) (5a)**

La transesterificación de **(4)** con *n*-propanol (relación molar 1:15) se realizó según el procedimiento general, calentando la mezcla a 105°C durante dos horas. El producto se destiló a vacío en un horno de bolas, inicialmente a 70°C durante 15 min y seguidamente a 100°C durante 5 min, para eliminar los restos de alcohol y productos volátiles. Finalmente se destiló a 130°C, obteniéndose la lactama, la cual cristalizó al enfriarse el balón. El producto se recrystalizó en *n*-hexano. El rendimiento de la reacción fue del 77%. P.f. 38-39°C.  $[\alpha]_D^{25} = -38,5^\circ$  ( $c=0,88$ ; en cloroformo). Análisis elemental:

Calculado para C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	C 53,49	H 7,05	N 8,91
Experimental	C 53,48	H 7,03	N 8,91

IR (cm<sup>-1</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3292 (NH), 1773 (O-CO), 1741 (N-CO).

RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 6,24 (s, 1H, NH); 4,19 (2d, 1H, CHNH); 4,15 (t, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 1,68 (m, 2H, CO<sub>2</sub>O<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 0,96 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 171,05 (COO); 166,34 (CONH); 67,44 (OCH<sub>2</sub>); 47,32 (CONH-CH); 43,60 (CH<sub>2</sub>-CONH); 21,88 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 10,26 (CH<sub>3</sub>).

**(S)-4-Isopropoxicarbonil-2-azetidínona ( $\beta$ -lactama de isopropilo) (5b)**

La transesterificación de **(4)** con alcohol isopropílico (relación molar 1:15 se llevo a cabo calentando a 105°C durante un período de dos horas. La destilación a 120°C/0,02 tor permitió obtener el compuesto **(5b)** que posteriormente se cristalizó en *n*-hexano. El rendimiento de la reacción fue del 68%. P.f. 51-52°C.  $[\alpha]_D^{25} = -40,4^\circ$  ( $c=1,00$ ; en cloroformo). Análisis elemental:

Calculado para C <sub>7</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	C 53,49	H 7,05	N 8,91
Experimental	C 53,46	H 7,08	N 8,85

IR (cm<sup>-1</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3399 (NH), 1770 (O-CO), 1731 (N-CO).

RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 6,41 (s, 1H, NH); 5,09 (h, 1H, CO<sub>2</sub>CH); 4,14 (2d, 1H,

CHNH); 3,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 1,30 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (en CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 171,12 (COO); 167,27 (CONH); 70,07 (OCH); 47,94 (CONH-CH); 43,90 (CH<sub>2</sub>-CONH); 22,15 (CH<sub>3</sub>).

#### (5)-4-Isobutoxicarbonil-2-azetidínona (β-lactama de isobutilo) (5c)

Al igual que el compuesto (5b) pero realizando la reacción a 85 °C se obtuvo el compuesto (5c) con un rendimiento del 58%. P.f. 35-36°C. [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>-37,7° (c=0,99; en cloroformo). Análisis elemental:

Calculado para C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	C 56,13	H 7,65	N 8,18
Experimental	C 56,11	H 7,69	N 8,12

IR (cm<sup>-1</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3415 (NH), 1780 (O-CO), 1742 (N-CO).

RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6,45 (s, 1H, NH); 4,18 (2d, 1H, CHNH); 3,95 (d, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 1,95 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 0,95 (d, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (en CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 171,12 (COO); 166,69 (CONH); 71,60 (OCH<sub>2</sub>); 47,24 (CONH-CH); 43,40 (CH<sub>2</sub>-CONH); 27,57 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 18,86 (CH<sub>3</sub>).

#### (S)-4-(2,2'-Dimetil)propoxicarbonil-2-azetidínona (β-lactama de neopentilo) (5d)

La transesterificación de (4) se llevó a cabo a 100°C durante dos horas con alcohol neopentílico en relación molar 1:15. El producto se destiló a 135°C/0,02 tor. El rendimiento de la reacción fue del 75%. P.f. 43-44°C. [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>:-36,1° (c=1,01; en cloroformo). Análisis elemental:

Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	C 58,37	H 8,16	N 7,56
Experimental	C 58,48	H 8,13	N 7,53

IR (cm<sup>-1</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3403 (NH), 1774 (O-CO), 1733 (N-CO).

RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 6,16 (s, 1H, NH); 4,24 (2d, 1H, CHNH); 3,81 (s, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 3,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 0,89(s, 9H, 3CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (en CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 171,86 (COO); 167,15 (CONH); 75,34 (OCH<sub>2</sub>); 47,84 (CONH-CH); 44,00 (CH<sub>2</sub>-CONH); 31,91 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 26,89 (CH<sub>3</sub>).

**(S)-4-(3-Metil)butoHcarbonil-2-azetidionona ( $\beta$ -lactama de isoamilo) (5e)**

La transesterificación de **(4)** con alcohol isoamílico (relación molar 1:15) se llevó a cabo a 105°C durante dos horas. El producto se destiló a 140°C/0,02 tor obteniéndose **(5e)** con un rendimiento del 90%. P.f. 18-19°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -28,26° (c=1,00; en cloroformo). Análisis elemental:

Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	C 58,37	H 8,16	N 7,56
Experimental	C 58,09	H 8,36	N 7,24

IR (cm<sup>-1</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3308 (NH), 1773 (O-CO), 1745 (N-CO).

RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 6,34 (s, 1H, NH); 4,22 (t, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 4,17 (2d, 1H, CHNH); 3,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 1,69 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 1,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH); 0,92 (t, 3H, 2CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 171,12 (COO); 166,67 (CONH); 64,36 (OCH<sub>2</sub>); 47,23 (CONH-CH); 43,36 (CH<sub>2</sub>-CONH); 37,03 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 24,91 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>); 22,30 (CH<sub>3</sub>).

**(S)-4-Ciclopentoxicarbonil-2-azetidionona ( $\beta$ -lactama ciclopentilo) (5f)**

El compuesto **(5f)** se obtuvo por transesterificación de **(4)** con ciclopentanol (relación molar 1:15) durante dos horas y media a 85°C y posterior destilación a 150°C/0,02 tor. El rendimiento de la reacción fue del 56%. P.f. 43-44°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -36,1° (c=1,00; en cloroformo). Análisis elemental:

Calculado para C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>	C 59,00	H 7,15	N 7,64
Experimental	C 59,05	H 7,15	N 7,67

IR (cm<sup>-1</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3401 (NH), 1770 (O-CO), 1730 (N-CO).

RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 6,35 (s, 1H, NH); 5,23 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH); 4,14 (2d, 1H, CHNH); 3,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 1,70 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 171,37 (COO); 167,25 (CONH); 79,26 (OCH); 47,93 (CONH-CH); 43,89 (CH<sub>2</sub>-CONH); 33,06 (OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 24,14 (OCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**(S)-4-Ciclohexoxicarbonil-2-azetidiona ( $\beta$ -lactama de dclohexilo) (5g)**

La reacción de transesterificación de **(4)** con ciclohexanol se llevó a cabo a 105 °C durante tres horas. Por destilación a 155°C/0,02 tor se obtuvo el compuesto **(5g)** con un rendimiento del 56%. P.f. 65-66°C.  $[\alpha]_D^{25}$ : -30,8° (c=1,00; en cloroformo). Análisis elemental:

Calculado para C <sub>10</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	C 60,90	H 7,67	N 7,10
Experimental	C 60,82	H 7,56	N 7,06

IR (cm<sup>-1</sup>, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3404 (NH), 1773 (O-CO), 1731 (N-CO).

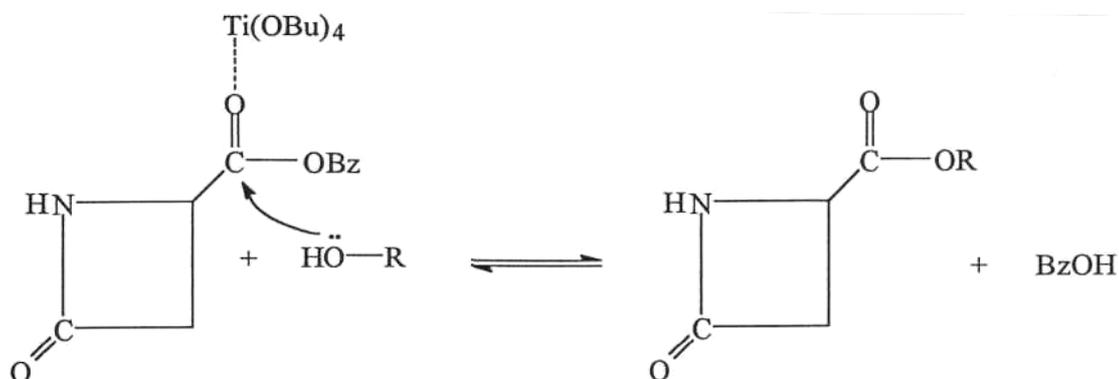
RMN <sup>1</sup>H (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 6,11 (s, 1H, NH); 4,85 (m, 1H, CO<sub>2</sub>CH); 4,16 (2d, 1H, CHNH); 3,15 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO); 1,47 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (en CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 170,47 (COO); 167,00 (CONH); 74,33 (OCH); 47,68 (CONH-CH); 43,73 (CH<sub>2</sub>-CONH); 31,36 (OCH-CH<sub>2</sub>); 25,13 (OCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 23,56 (OCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

### 3.3. Resultados y discusión

En la obtención de las  $\beta$ -lactamas se ha utilizado el compuesto de partida (*S*)-4-benciloxicarbonil-2-azetidionona. La síntesis de este implica el inconveniente que supone la ciclación del ácido aspártico. Sin embargo en la literatura existen numerosos ejemplos de ciclación de  $\beta$ -aminoácidos a azetidionas (Mukerjee y Srivastava, 1973; Isaacs, 1976). En el presente trabajo se ha seguido la ruta propuesta por Salzmann *et al.* (1980) en la que se realiza la ciclación de un diéster de aspartato *N*-sililado asistida por un reactivo de Grignard. Tal como apunta este último autor, dicha transformación forma parte de una ruta sintética empleada en la obtención de (+)-tienamicina, compuesto de probada actividad biológica como antibiótico. Es sabido, que el anillo tensionado de las  $\beta$ -lactamas es el responsable de la actividad antibiótica de ciertos compuestos. Debido a que la tensión del anillo desaparece cuando el mismo se abre, las  $\beta$ -lactamas tienen una reactividad muy diferente a la de las amidas ordinarias. En el presente estudio, las  $\beta$ -lactamas se han utilizado como monómeros en la preparación de derivados del nylon-3 por polimerización aniónica. Sin embargo, el método de ciclación descrito, sólo permite obtener  $\beta$ -lactamas que contienen grupos aromáticos en la cadena lateral (López-Carrasquero, 1995). Los intentos para aplicar este método a la síntesis de otras  $\beta$ -lactamas no han resultado satisfactorios. No obstante, la transesterificación de la (*S*)-4-benciloxicarbonil-2-azetidionona permite la obtención de los monómeros, (*S*)-4-alcoxicarbonil-2-azetidionas, deseados con rendimientos satisfactorios y con un alto grado de pureza óptica.

La transesterificación de sustratos funcionalizados asistida por titanatos, constituye un método eficaz para la obtención de una gran variedad de  $\beta$ -lactamas ya que es un método extremadamente suave. Cuando la (*S*)-4-benciloxicarbonil-2-azetidionona se trata con tetrabutóxido de titanio y un alcohol como disolvente, el  $\text{Ti}(\text{OBu})_4$  se coordina con el oxígeno del grupo carbonilo lateral. En esta situación, el carbono del carbonilo es más susceptible de ser atacado por el alcohol y se produce por tanto la sustitución nucleofílica, tal como se muestra en el **Esquema 3.3**.



**Esquema 3.3.** Ataque nucleofílico del alcohol en la reacción de transesterificación.

El método se basa en un equilibrio por lo que un exceso del alcohol empleado facilita la transesterificación. Además, la reacción se ve favorecida por el carácter de buen grupo saliente que presenta el grupo benzoxi. Transcurrida la reacción, se elimina con relativa facilidad el catalizador hidrolizando el titanato para dar  $(\text{TiO}_2)_{\text{ac}}$  y BuOH. Es importante destacar que las lactamas que se obtienen por el método descrito presentan un alto grado de pureza óptica, es decir, que durante el transcurso de la transesterificación no se produce racemización significativa. El grado de racemización puede estimarse por medidas de rotación óptica específica de muestras hidrolizadas con HCl 6N a 110°C durante 48 horas. Vives *et al.* (1989) utilizaron este procedimiento con la (*S*)-4-isobutoxicarbonil-2-azetidiona. Las medidas de rotación óptica específica mostraron que la racemización, durante el proceso de obtención de esta lactama puede considerarse despreciable.

En la **Tabla 3.1** se presentan algunas propiedades características de las lactamas obtenidas.

**Tabla 3.1.** (*S*)-4-Alcoxicarbonil-2-azetidionas.

Azetidinona	R <sup>a)</sup>	Rto(%)	Pf (°C)	[ $\alpha$ ] <sup>25</sup> <sub>D</sub> (°) <sup>b)</sup>
5a	- <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	77	38-39	-38,5
5b	- <i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	68	55-56	-40,4
5c	- <i>iso</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	58	35-36	-37,7
5d	- <i>neo</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	75	43-44	-36,1
5e	- <i>iso</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	90	18-19	-28,26
5f	-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	56	43-44	-36,1
5g	-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	56	65-66	-30,8

(a) Cadena lateral.

(b) Medidos en cloroformo.

La transesterificación se produce con un rendimiento satisfactorio del 70% como valor medio. Respecto a los puntos de fusión y tal y como ocurre con los miembros pequeños de la serie de  $\beta$ -aspartolactamas con grupos alquilo lineales (López-Carrasquero *et al.*, 1994), no se observa una regularidad, es decir, no hay en general un progresivo aumento del punto de fusión al aumentar el número de carbonos de la cadena alquímica. En el caso de los grupos alquilo ramificados, ello es debido a que no solamente influye la variación en el número de carbonos con que varía la cadena alquímica, sino también, las diferentes secuencias de enlaces con que estos están conectados.

Con respecto a las rotaciones ópticas específicas, la distinta constitución de los substituyentes, dificulta poder establecer una comparación entre los valores encontrados. No obstante, si consideramos los derivados isopropílico, isobutílico e isoamílico vemos que como es de esperar, el valor absoluto del poder rotatorio disminuye al aumentar el tamaño de la

cadena, ya que la influencia del centro quiral queda diluida. Lo mismo ocurre al comparar el derivado ciclopentílico con el ciclohexílico. Por otro lado, el valor medido para la (*S*)-4-propoxycarbonil-2-azetidiona (-38,5°) también es consistente con los valores encontrados para las lactamas de metilo (-41,4°), etilo (-39,7°) y butilo (-36,3°) (López-Carrasquero *et al.*, 1994).

La caracterización química se ha realizado por análisis elemental y espectroscopias de IR y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Los análisis elementales resultaron tener buena concordancia con los calculados. Las bandas características de IR del anillo de azetidiona aparecen a 3250-3450 (NH), 1770-1780 (N-CO) y 1730-1745  $\text{cm}^{-1}$  (O-CO). Los espectros de IR se registraron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  en donde las bandas correspondientes a los dos carbonilos aparecen bien separadas, situación que no siempre se da cuando los espectros se registran a partir de KBr. Las señales de  $^1\text{H}$  RMN correspondientes al anillo de azetidiona, y que son comunes a la serie de lactamas sintetizadas, son:

6,30-6,40 ppm (s, 1H, NH)  
4,14-4,24 ppm (2d, 1H, CH)  
3,15-3,33 ppm (m, 2H,  $\text{CH}_2$ )

El desdoblamiento que presenta la señal asignada al CH se debe al acoplamiento entre este protón y los protones del  $\text{CH}_2$ . En ninguno de los espectros registrados de estas lactamas se ha detectado acoplamiento entre el CH y el NH vecino. Por otro lado, la multiplicidad observada para la señal del  $\text{CH}_2$  se debe al acoplamiento geminal, entre ambos protones, al acoplamiento de cada uno de ellos con el protón del CH y al acoplamiento a larga distancia, a través del carbonilo, con el NH. EL resultado es un multiplete que analizado con detalle presenta dos grupos de ocho señales cada uno.

Las señales de  $^{13}\text{C}$  RMN correspondientes al anillo de las lactamas aparecen con los siguientes desplazamientos químicos:

166,3-167,3 ppm (N-CO)

47,2-48,0 ppm (CH)

43,3-44,0 ppm (CH<sub>2</sub>)

En todas las lactamas obtenidas se comprueba que el número de señales que aparece coincide con el número de carbonos espectroscópicamente distintos que hay en cada monómero. En el apartado 3.2, en donde se describe la parte experimental, se citan los datos espectroscópicos detallados para cada lactama. En las **Figuras 3.1, 3.2 y 3.3** se muestran, a modo de ejemplo, los espectros de los derivados propílico, isoamílico y ciclopentílico. Aunque las señales de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se asignan en todas las lactamas sin ningún tipo de ambigüedad, los espectros de correlación heteronuclear, HETCOR, permiten corroborar las asignaciones realizadas (**Figura 3.4(a)**). Por su parte el COLOC, espectro de correlación de acoplamiento a larga distancia, identifica de forma inequívoca las señales correspondientes a los carbonilos de éster y de amida. Así, para el derivado n-propílico, tal y como se muestra en la **Figura 3.4(b)**, el carbono carbonílico del éster tiene un acoplamiento con los protones de O-CH<sub>2</sub> y por su parte el carbono del grupo amida presenta acoplamiento con el CH<sub>2</sub>.

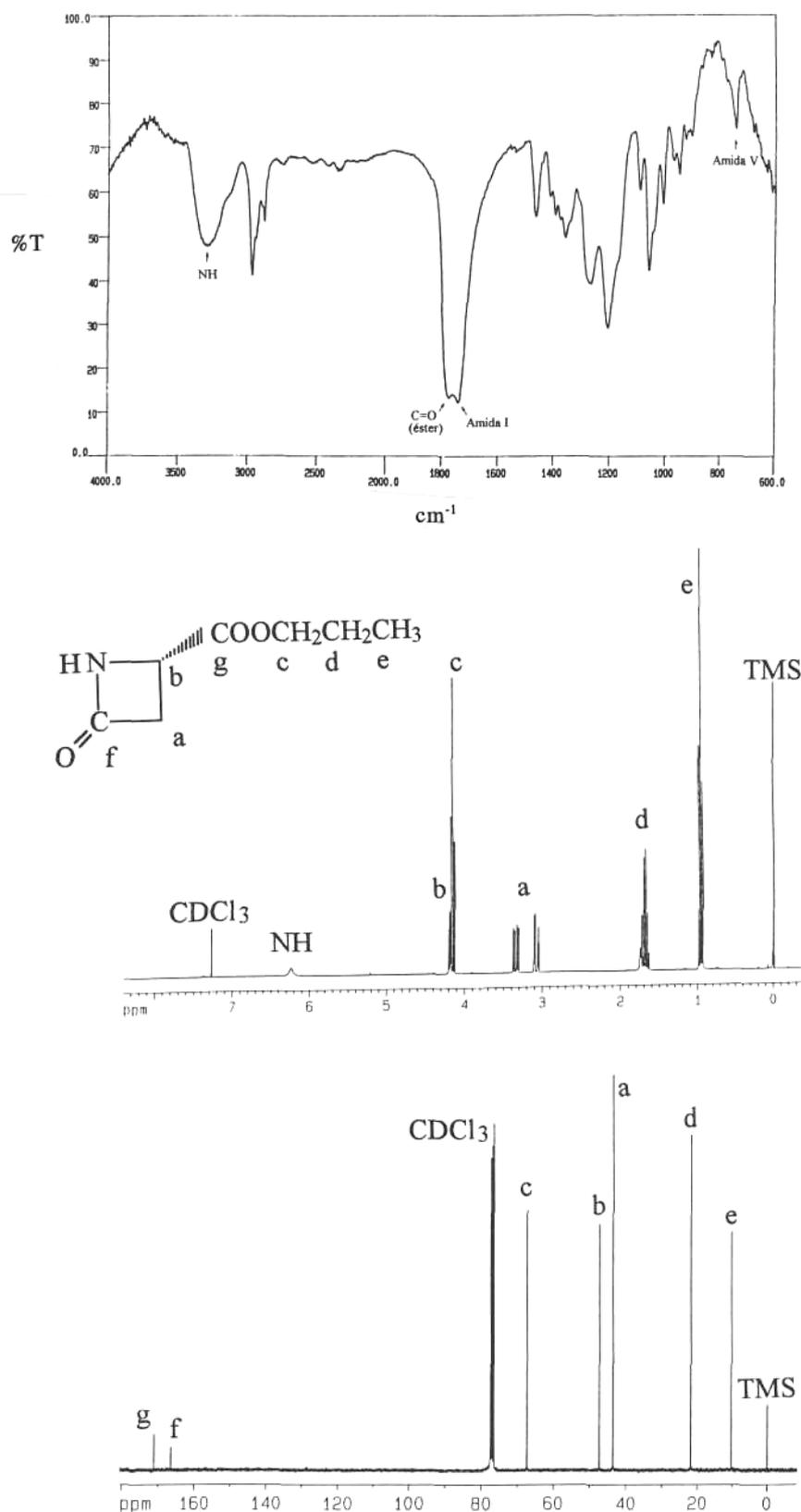
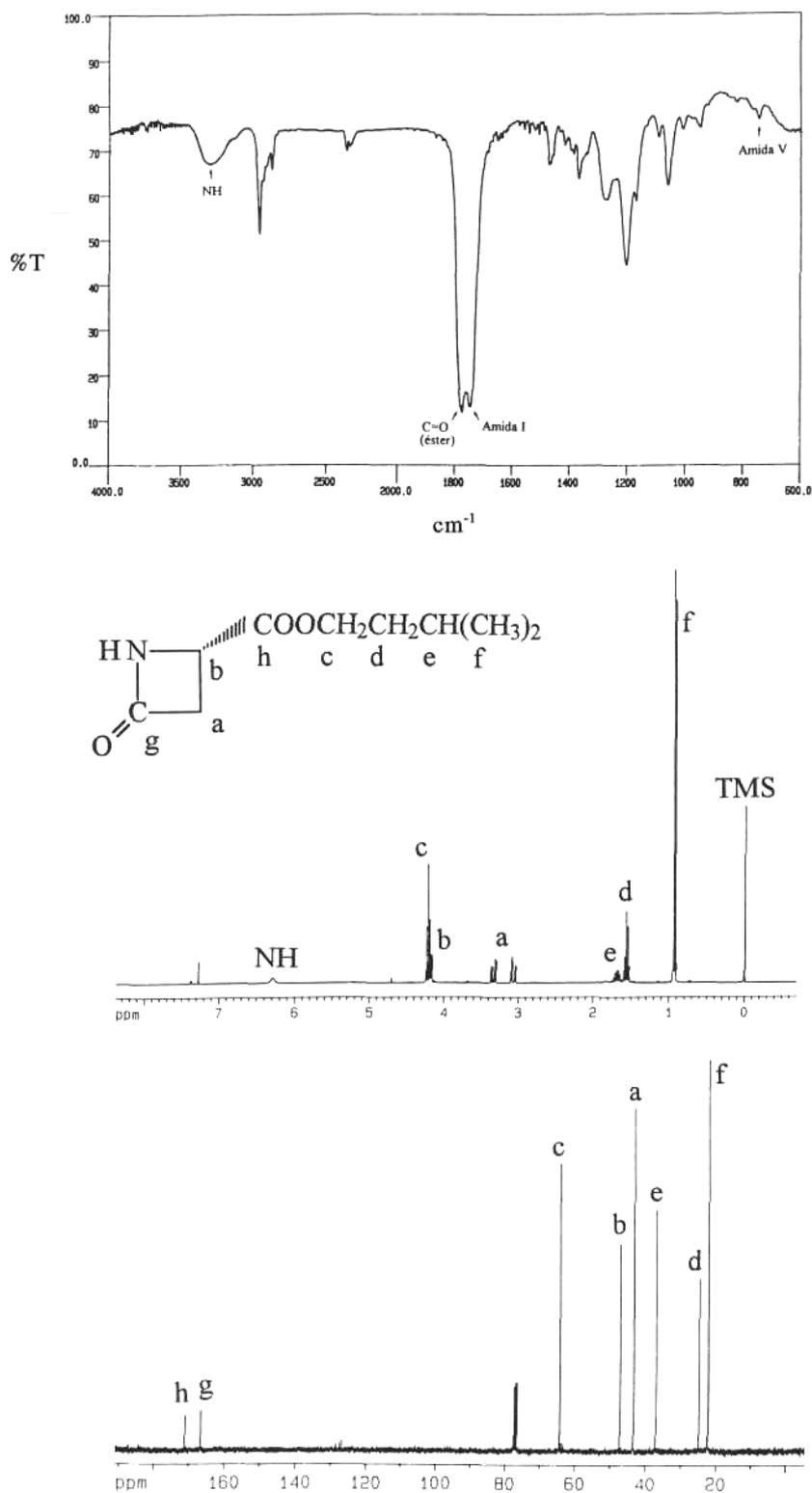
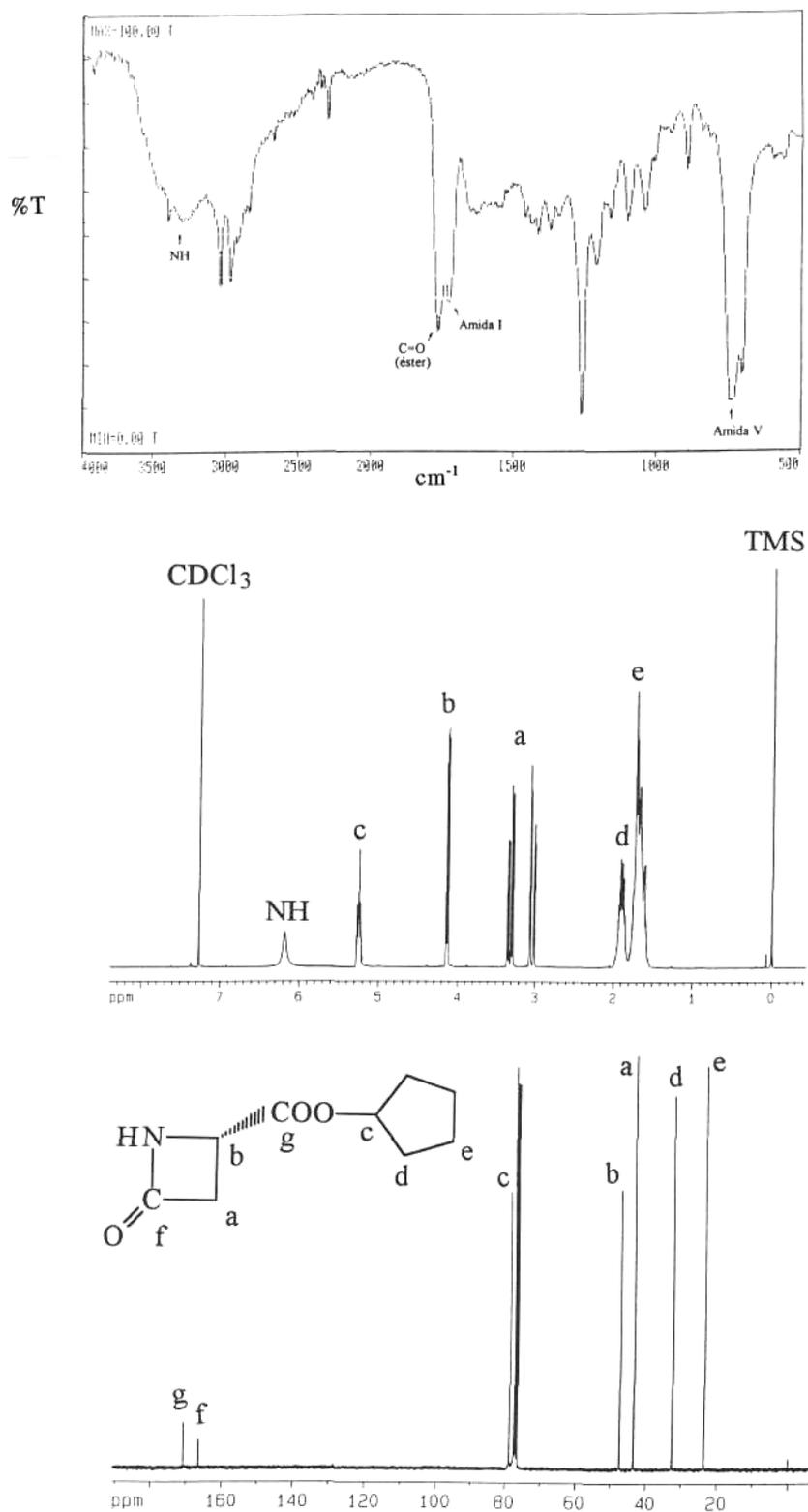


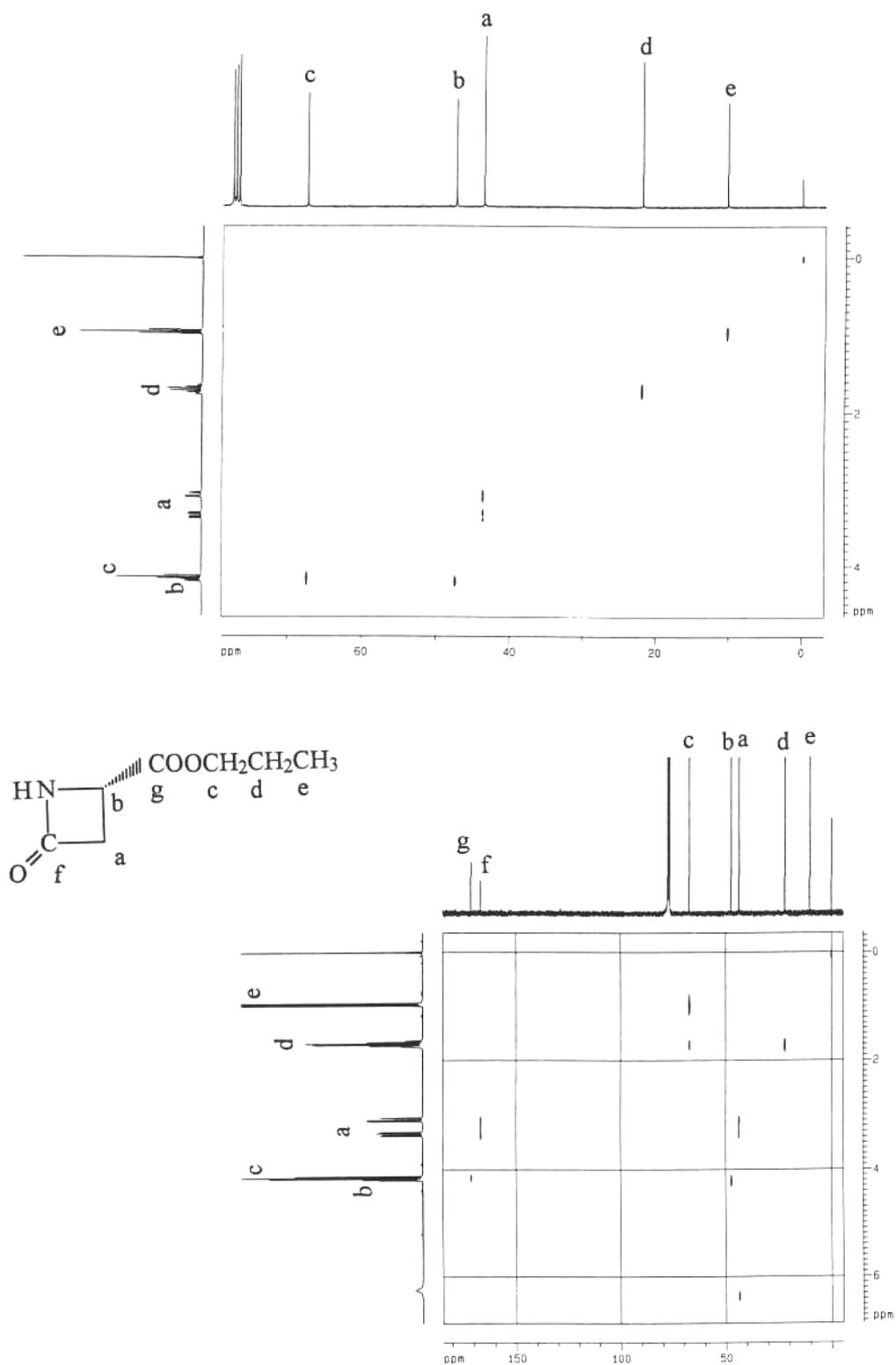
Figura 3.1. Espectros de IR y RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de la (S)-4-propoxycarbonil-2-azetidiona.



**Figura 3.2.** Espectros de IR y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la (*S*)-4-(3-metil)butoxycarbonil-2-azetidinona.



**Figura 3.3.** Espectros de IR y RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de la (S)-4-ciclopentoxycarbonil-2-azetidinona.



**Figura 3.4.** RMN de (*S*)-4-propoxicarbonil-2-azetidinona. (a) Espectro de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . (b) Espectro de correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de acoplamiento a larga distancia.

### 3.4. Conclusiones

1. La ciclación del ácido L-aspartico a (*S*)-4-benciloxycarbonil-2-azetidinona seguida de transesterificación de este compuesto en presencia de tetrabutóxido de titanio (IV) ha permitido obtener una serie de  $\beta$ -aspartolactamas con cadenas laterales ramificadas y cíclicas.
2. El método utilizado es eficaz y de aplicación general ya que las  $\beta$ -lactamas se obtienen con buenos rendimientos, alta pureza y en cantidades del orden de gramos.
3. La vía sintética utilizada permite obtener (*S*)-4-alcoxicarbonil-2-azetidinonas con alta pureza óptica. Estas lactamas son por tanto idóneas para la preparación de poli( $\alpha$ -alquil- $\beta$ -L-aspartato)s estereoregulares mediante polimerización aniónica por apertura de anillo.