

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
9 de febrero de 2012 (09.02.2012)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/017114 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 209/80 (2006.01) C07C 205/04 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070502

(22) Fecha de presentación internacional:
8 de julio de 2011 (08.07.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201031210 3 de agosto de 2010 (03.08.2010) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **BOTO CASTRO, Alicia** [ES/ES]; Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Avenida Astrof F. Sánchez, 3, E-38205 La Laguna (Tenerife) (ES). **GALLARDO NARANJO, Juan Antonio** [ES/ES]; Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, Avenida Astrof F. Sánchez, 3, E-38205 La Laguna (Tenerife) (ES). **ÁLVAREZ GONZÁLEZ, Eleuterio** [ES/ES]; Instituto de Investigaciones Químicas, Américo Vespucio, s/n, Isla de la Cartuja, E-41092 Sevilla (ES).

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: METHOD FOR OBTAINING AZETIDINE DERIVATIVES

(54) Título : PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE AZETIDINAS

(57) Abstract: The present invention relates to a method for synthesizing azetidine, which is based on radical scission reactions, which is more simple and direct than the methods customarily used. In the said method, a compound containing a substituted or unsubstituted C₂ alkyl is reacted with a nucleophile that contains a -CH=CH-Z, group in which Z may be an aryl or heteroaryl.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de azetidina basado en reacciones de escisión radicalarias, que es más sencillo y directo que los métodos utilizados habitualmente. En dicho procedimiento se hace reaccionar un compuesto que contiene un alquilo C₂ sustituido o sin sustituir, con un nucleófilo que contiene un grupo -CH=CH-Z, donde Z puede ser arilo o heteroarilo.



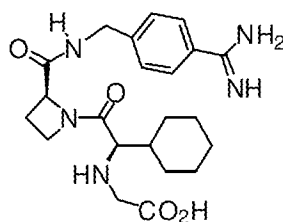
WO 2012/017114 A1

PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE AZETIDINAS

La presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de azetidina
basado en reacciones de escisión radicalarias, que es más sencillo y directo
que los métodos utilizados habitualmente. En dicho procedimiento se hace
reaccionar un compuesto que contiene un alquilo C₂ sustituido o sin sustituir,
con un nucleófilo que contiene un grupo -CH=CH-Z, donde Z puede ser arilo o
heteroarilo.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

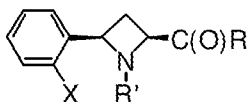
Las azetidinas son compuestos de mucho interés debido a su utilidad como
intermedios sintéticos y a sus actividades biológicas. En particular, los
derivados de ácidos azetidín carboxílicos (AzeOHs) resultan valiosos como
precursores de otros productos de interés, como derivados de prolina, alil
aminas quirales, pirrolidinas quirales, azepanos, etc [F. Couty, G. Evano,
Synlett, **2009**, 3050] y por ser componentes de varios fármacos y compuestos
bioactivos [WO2009-046859, WO2009-046859]. El ácido L-azetidín-2-
carboxílico (AzeOH) se ha usado en varios fármacos, como el inhibidor de
trombina melagatran.



melagatran

inhibidor de la trombina

Además, la rígida unidad del ácido ha sido incorporada a péptidos para
modular sus conformaciones y por tanto sus actividades biológicas [García-
López, González-Muñiz et al, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1704]. Algunos
derivados de ácidos azetidín carboxílicos presentan también grupos arilo (ej. 4-
aril-2-AzeOHs,) [Ghorai et al, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1105].

**4-aryl-2-AzeOHs**

X = Hal, O-alquilo,
NH-peptidilo, etc

R' = H, acilo, alquilo,
peptidilo, etc

R = alquilo, O-alquilo, OH,
NH₂, peptidilo, etc

- 5 Estos compuestos pueden servir como precursores de 2-aril azetidinas, una clase de análogos de nucleósidos con anillos de cuatro miembros. Por otra parte, el anillo aromático puede ser funcionalizado con grupos halo, alcoxilo, arilo, alquilo, etc. La introducción de esta unidad en péptidos (X = peptidilo) podría usarse para generar rigidez, liposolubilidad u otros rasgos, con el fin de
- 10 mejorar la actividad biológica.

Dado su interés como reactivos químicos o componentes de fármacos, existen distintos métodos de fabricación de azetidinas conocidos en el estado de la técnica, algunos de los cuales son aplicables a los ácidos azetidín carboxílicos

15 (AzOHs): [(a) De Kimpe et al, *Chem. Rev.* 2002, 102, 29; (b) Couty et al, *Mini-Rev. Org. Chem.* 2004, 1, 133; (c) Brandi et al, *Chem. Rev.* 2008, 108, 3988]. Hay que aclarar que cuando se emplea el término azetidina, no se contemplan las azetidín-2-onas (β -lactamas) que tienen métodos de síntesis específicos. En la mayoría de estos casos, las azetidinas se forman por sustitución nucleofílica

20 intramolecular (ciclación de alquil o bencilaminas, produciendo la salida de grupos halógeno, mesilato, tosilato, apertura de epóxidos, etc). También se forman por reacciones de haloaminación o selenoaminación de olefinas, adición de aminas sobre dobles enlaces conjugados con grupos carbonilo, adición de alilsilanos o vinil ésteres a iminas, o inserción de carbenos en

25 enlaces N-H.

Mención aparte supone la formación del anillo de cuatro miembros por formación de un enlace C-C, como la adición intramolecular de enolatos de ésteres y cetonas, así como otros aniones derivados de alquinitrilos, fosfonatos, etc sobre haluros de alquilo, mesilatos, triflatos, epóxidos, aldehidos, olefinas conjugadas con grupos carbonilo o atractores de electrones, etc. A veces los enlaces C-C se han generado mediante reacciones radicalarias.

En algunos casos las azetidinas se forman por reducción de β -lactamas, como en el caso de formación de algunas 2-aril azetidinas que son inhibidoras de la absorción de colesterol (WO2010018329). En otros casos, las azetidinas se forman mediante cicloadiciones (US2010069346).

En el caso de los ácidos azetidín carboxílicos, hay relativamente pocas metodologías sintéticas, en especial si los ácidos están sustituidos. La oferta comercial es escasa, y los productos disponibles son muy caros. De hecho, muchas patentes recientes se ocupan exclusivamente de desarrollar procesos de fabricación de AzeOHs [US20030149280, AU2008302746A1, WO2004035538]. Los ácidos 4-aril-2-azetidín carboxílicos son todavía más escasos [Foubelo, Yus et al *J. Org. Chem.* 2009]. Por ello, el desarrollo de métodos eficaces para su preparación a partir de materiales de partida baratos sería de interés para las empresas químicas y farmacéuticas.

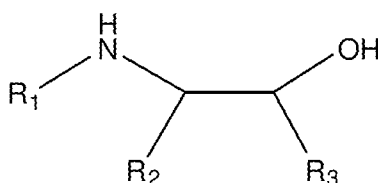
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención describe una metodología eficaz para la conversión directa de sustratos de fácil obtención en productos de alto valor añadido. Así, los derivados de serina pueden convertirse en ácidos 4-aril azetidín carboxílicos. El procedimiento utiliza un proceso secuencial que acopla una escisión radicalaria a una oxidación, a la que siguen la adición del nucleófilo y la ciclación. Este proceso transcurre en buenos rendimientos y las azetidinas diastereoméricas pueden separarse fácilmente. Además, la metodología puede

extenderse a otros sustratos como los amino azúcares. Así, una glucosamina peracetilada fue transformada en iminoazúcares sustituidos que son análogos de C-nucleósidos.

- 5 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de azetidinas que comprende:
- a) Tratamiento de un compuesto que contiene un grupo NH-Y-OH donde Y es un alquilo C₂ sustituido o sin sustituir, con un reactivo de escisión radicalaria en presencia de luz visible.
 - 10 b) enfriamiento de la mezcla obtenida en (a) y adición de un ácido de Lewis y de un nucleófilo que contiene un grupo -CH=CH-Z, donde Z se selecciona entre arilo o heteroarilo.

En una realización preferida, el compuesto que contiene un grupo -NH-Y-OH



- 15 es un compuesto de fórmula (I)

(I)

donde

R₁ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, -C(O)R₄ ó -C(O)OR₄, donde R₄ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo,

- 20 R₂ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, -C(O)OR₅, arilo o heteroarilo, donde R₅ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo,

R₃ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo.

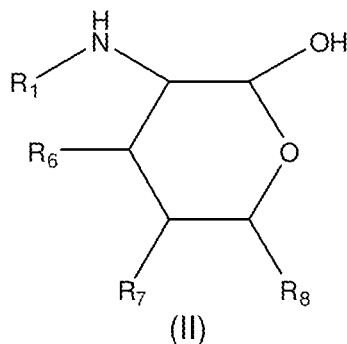
Preferiblemente, R₁ es -C(O)R₄, siendo R₄ arilo y más preferiblemente R₄ es fenilo.

25

Preferiblemente, R₂ es -C(O)OR₅, siendo R₅ alquilo C₁-C₄ o arilo y más preferiblemente, R₅ es metilo.

Preferiblemente, R_3 es H o alquilo.

En otra realización preferida, el compuesto que contiene un grupo $-NH-(Y)_2-OH$ es un compuesto de fórmula (II)



5

donde

R_1 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , $-C(O)R_4$ ó $-C(O)OR_4$, donde R_4 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo,

R_6-R_8 se seleccionan independientemente entre H, OH, alquilo C_1-C_6 , $-O-R_9$, $-OC(O)R_9$, $-CH_2-OC(O)R_9$, donde R_9 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo,

10

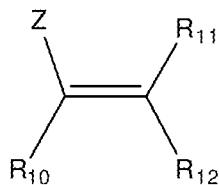
Preferiblemente, R_1 es $-C(O)R_4$, siendo R_4 un alquilo C_1-C_4 y más preferiblemente, R_4 es metilo.

15

Preferiblemente, R_6 y R_7 son $-OC(O)R_9$, siendo R_9 alquilo C_1-C_4 y más preferiblemente, R_9 es CH_3 .

En otra realización preferida, el nucleófilo de la etapa (b) es un compuesto de fórmula (III):

20



25

(III)

donde

Z se selecciona entre arilo o heteroarilo,

R₁₀ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, o arilo sustituido o sin sustituir,

R₁₁ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ o arilo sustituido o sin sustituir,

5 pudiendo formar un enlace con el grupo Z y

R₁₂ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ o arilo sustituido o sin sustituir.

Preferiblemente, Z es fenilo.

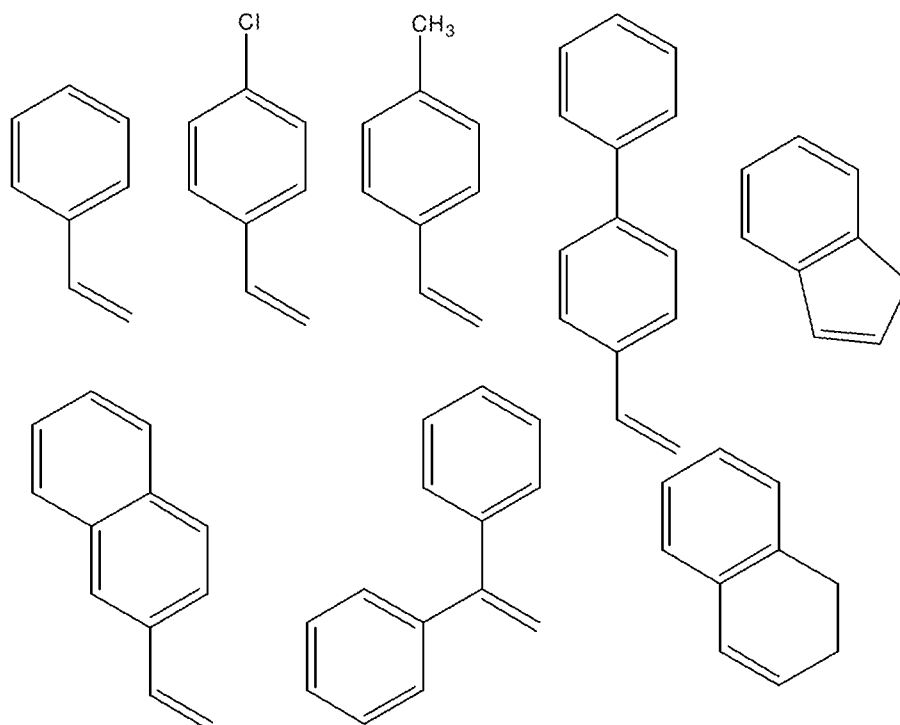
10 Preferiblemente, R₁₀ es H o fenilo.

Preferiblemente, R₁₁ es H o alquilo.

Preferiblemente, R₁₂ es H.

15

Más preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) se selecciona del siguiente grupo:



Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el enfriamiento de la etapa (b) se realiza en un rango de temperaturas de -78 °C a 3 °C, preferiblemente a 0 °C.

- 5 El procedimiento de la presente invención puede realizarse con diversos reactivos de escisión radicalaria como por ejemplo, pero sin limitarse a, tetraacetato de plomo, HgO/yodo o el sistema diacetoxiyodobenceno (DIB)/yodo, siendo preferible éste último.
- 10 El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo etc. Los grupos alquilo pueden
- 15 estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno (denominándose haloalquilo), hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminoalquilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcóxicarbonilo.

25 “Heteroarilo” se refiere a un arilo que posee al menos un heterociclo.

El procedimiento de la presente invención presenta varias ventajas respecto a los métodos conocidos:

- 30 (a) Permite la transformación directa de derivados de serina en azetidinas de alto valor añadido. En un proceso convencional la conversión

supondría varios pasos (escisión del grupo hidroximetilo de la serina, formación de un ión iminio, adición del nucleófilo, ciclación).

5 (b) Al ser una conversión directa, se evita la purificación de productos intermedios, lo que supone un ahorro en tiempo y materiales, así como una disminución de los residuos que hay que tratar. Para activar la escisión se usa una energía "limpia" como la luz solar u otro tipo de luz visible. Los reactivos usados son poco tóxicos, y se desactivan fácilmente al final. Por todo ello, el proceso puede considerarse que cumple con los criterios de "química verde" (más respetuosa con el
10 medio ambiente) respecto a los procesos convencionales.

(c) El procedimiento tiene rendimientos globales buenos o excelentes, lo que indica que cada etapa del mismo ha transcurrido con excelentes rendimientos.

15 (d) Se usan condiciones de reacción muy suaves, que permiten una gran variedad de grupos funcionales y sustituyentes en la molécula.

(e) Dado que supone la transformación de residuos de serina, este proceso puede ser aplicado a la modificación selectiva y directa de péptidos y depsipéptidos. Permitiría la introducción de dos unidades más rígidas (azetidina y anillo aromático), lo que podría servir para modular la
20 conformación y actividad del péptido.

(f) Finalmente, el proceso es muy versátil y puede ser aplicado a otros sustratos, por ejemplo, a partir de amino azúcares se pueden obtener azetidinas con cadenas polihidroxiladas (iminoazúcares de series poco
25 comunes).

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y
30 en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Fig. 1. Conformación propuesta para el intermedio carbenio 6 (R = Ph) antes del cierre de anillo.

5

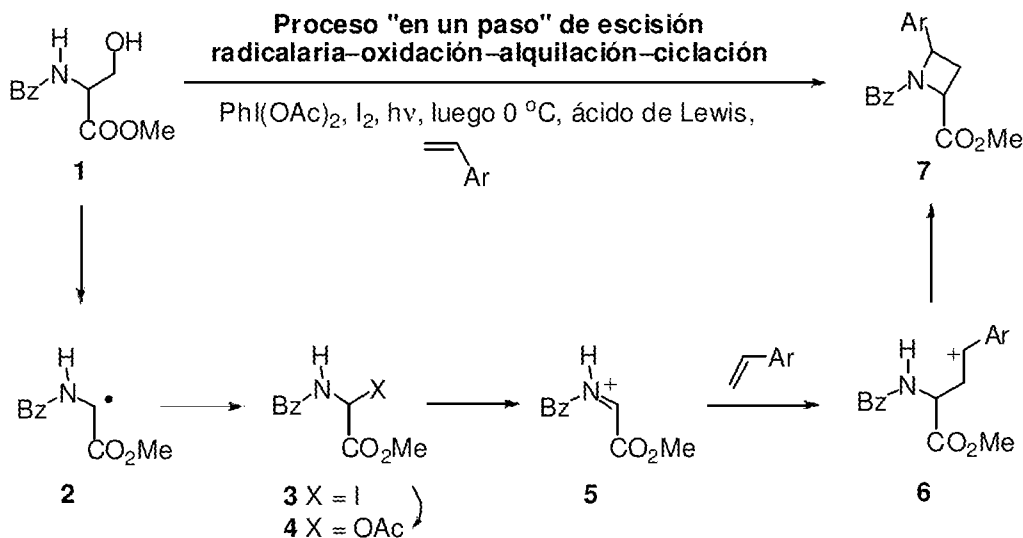
Fig. 2. Muestra la estructura cristalina del compuesto 32 obtenida por rayos X.

EJEMPLOS

10

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad del procedimiento de obtención de azetidinas descrito en la presente invención.

15

A. DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

20

El proceso se inicia mediante una descarboxilación radicalaria, al tratar al precursor **1** con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) y yodo. La descarboxilación da lugar a un C-radical **2** que reacciona con yodo para dar las α -yodoaminas **3**. El yodo es reemplazado por iones acetato que provienen del reactivo, para dar el *N,O*-acetal **4**. Este acetal está en equilibrio con el ión aciliminio **5**, que puede

ser atrapado por vinil arenos, para dar lugar al intermedio **6**. Luego el nitrógeno del grupo amida actúa como nucleófilo, dando lugar a la 4-aril azetidina **7**.

Se estudiaron diferentes condiciones de reacción para optimizar el proceso, usando distintos ácidos de Lewis, disolventes, temperaturas, tiempos de reacción y cantidades de reactivos. Bajo las condiciones optimizadas, el sustrato **1** fue tratado con DIB y yodo en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, en presencia de luz visible. Luego se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadieron el vinil areno y el ácido de Lewis (trifluoruro de boro o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo).

La reacción funcionó bien con diversos nucleófilos (reactivos **8-14**), dando lugar a las azetidinas **15-27** en buenos rendimientos globales (66-91%). Cuando se usó el nucleófilo impedido **14**, se aisló también el producto insaturado **28**, que podría formarse a partir del intermedio **6** o por apertura de la azetidina **27**.

Hay que destacar que la reacción da buenos resultados incluso cuando se generan productos altamente impedidos o tensionados, como en el caso de los sistemas policíclicos **25-26** y el compuesto diarílico **27**.

Vinil areno	Productos adición (%)	
8 X = H	15 (58%)	16 (20%)
9 X = Cl	17 (55%)	18 (16%)
10 X = Me	19 (45%) ^a	20 (21%) ^a
11 X = Ph	21 (62%) ^a	22 (29%) ^a
12	23 (46%) ^a	24 (29%) ^a
13 n = 0	25 (31%)	26 (42%)
14	27 (59%)	28 (11%)

^a Se usó TMSOTf como ácido de Lewis (en vez de BF₃OEt₂).

Tabla 1: nucleófilos de fórmula (III) y azetidinas obtenidas en los ejemplos.

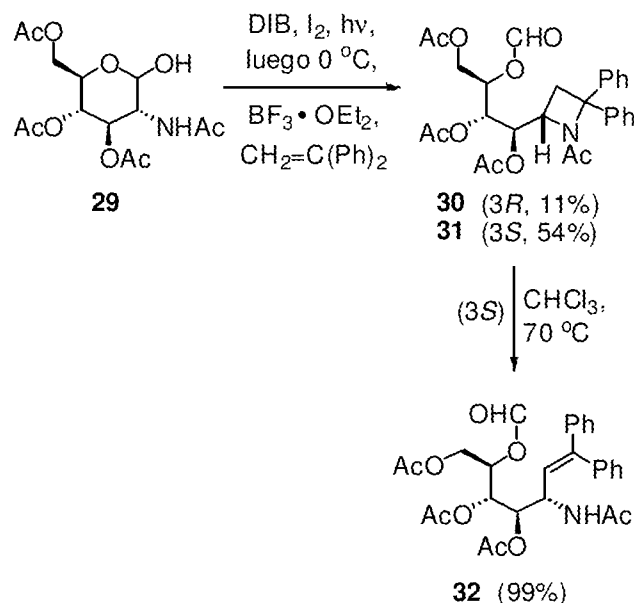
Es interesante comprobar que para cuando se usan los nucleófilos **8-12**, los
 5 productos mayoritarios son los 2,4-*cis* (compuestos **15**, **17**, **19**, **21** y **23**),
 aunque están más impedidos que los *trans* (productos **16**, **18**, **20**, **22** y **24**). Una
 posible explicación se encuentra en la figura 1, que muestra una conformación
 de mínima energía para el intermedio **6** (R = Ph) antes del cierre de anillo. En

esta conformación se reducen las interacciones estéricas no favorables, y cuando se produce la ciclación, se genera la azetidina 2,4-*cis* **15**. Con grupos arilo de mayor tamaño, las interacciones estéricas entre los grupos Ar y CO₂Me aumentan, y se reduce la diastereoselectividad (dr varía del 3:1 para **15:16** al 1.5:1 para **23:24**). En el caso del nucleófilo bicíclico **13**, el isómero mayoritario es el 2,4-*trans* **26**, que presenta menos congestión estérica.

El proceso es versátil y puede ser extendido a otros sustratos. Por ejemplo, el amino azúcar **29** fue tratado bajo las condiciones de escisión-alkilación-ciclación, usando al alqueno **14** como nucleófilo, para generar las azetidinas **30** y **31**. En el proceso se obtuvo una proporción 5:1 de diastereómeros, siendo el isómero (3*S*) el diastereómero mayoritario.

Las azetidinas **30** y **31** son iminoazúcares análogos de *C*-nucleósidos. Dado que hay pocas metodologías para obtener aril azetidinas altamente funcionalizadas, actualmente se está estudiando este proceso con otros sistemas de carbohidratos.

Las azetidinas diastereoméricas se separaron fácilmente por cromatografía. Para estudiar su uso como intermedios sintéticos quirales, la azetidina **31** se calentó para producir apertura del anillo, generando la alilamina **32** en rendimiento cuantitativo. El análisis de Rayos-X del compuesto **32** confirmó las estereoquímicas asignadas. En el siguiente esquema se muestra la conversión en un paso del aminoazúcar **29** en las azetidinas **30** y **31**, y la conversión térmica del producto **31** en la alilamina **32**. El análisis de Rayos-X de la estructura cristalina de **32** (figura 2) confirmó las estereoquímicas propuestas. La representación ORTEP muestra las elipsoides térmicas al nivel de probabilidad del 30%. Para mayor claridad, la mayoría de los H han sido omitidos.

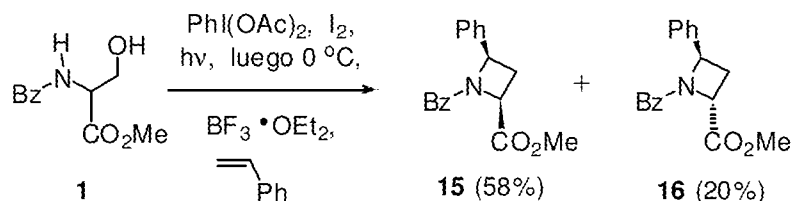


Procedimiento para la Secuencia de Escisión–Oxidación–Alquilación–

Ciclación. A una disolución del éster metílico de la *N*-benzoil serina **1** (50 mg, 0.22 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12 mL) se le añadió yodo (60 mg, 0.22 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (DIB) (180 mg, 0.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h a temperatura ambiente (26 °C) y bajo irradiación de luz visible. Luego se enfrió a 0 °C y se añadió el vinil areno (1.12 mmol), seguido por la adición gota a gota de BF₃•OEt₂ (85 µL, 0.67 mmol) o bien TMSOTf (120 µL, 0.67 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 4 h más; luego se vertió en una mezcla 1:1 (10 mL) de disolución acuosa al 10% de tiosulfato sódico y de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Tras extraer con CH₂Cl₂, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 90:10) dando los productos **15-28**.

B. SINTESIS Y CARACTERIZACION DE LAS AZETIDINAS OBTENIDAS POR EL PROCEDIMIENTO DE LA INVENCION

(2*S**,4*R**)-*N*-benzoil-4-fenil-2-azetidín carboxilato de metilo (**15**) y (2*R**,4*R**)-*N*-benzoil-4-fenil-2-azetidín carboxilato de metilo (**16**)



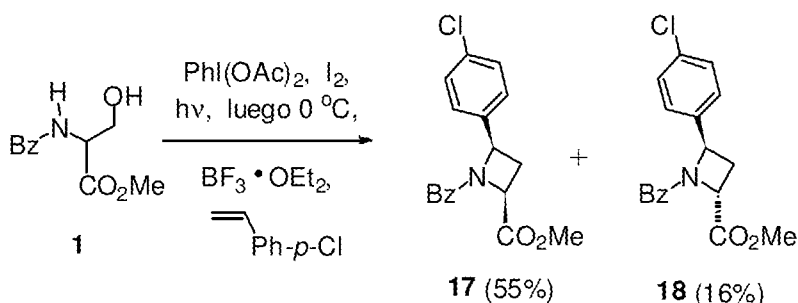
Se obtuvieron a partir del derivado de serina **1** usando estireno como nucleófilo y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis (58% del 2,4-*cis* **15** y 20% del 2,4-*trans* **16**).

- 5 Compuesto **15**: Sólido blanco, p.f. 74-75 °C (por evaporación del disolvente); IR 3030, 1742, 1652, 1276 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.12 (1H, ddd, $J = 11.6, 11.6, 13.6$ Hz), 2.54 (1H, ddd, $J = 2.8, 4.8, 13.6$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.59 (1H, dd, $J = 4.8, 11.4$ Hz), 5.32 (1H, dd, $J = 2.8, 11.6$ Hz), 7.37-7.40 (3H, m), 7.41-7.43 (4H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 32.4 (CH_2), 52.4 (CH_3), 56.5 (CH), 76.2 (CH), 125.8 (2 $\times$ CH), 127.6 (2 $\times$ CH), 128.0 (2 $\times$ CH), 128.5 (CH), 128.8 (2 $\times$ CH), 130.9 (CH), 133.1 (C), 139.7 (C), 157.0 (C), 172.5 (C). MS m/z (intensidad relativa) 295 (M^+ , 43), 236 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 72), 130 ($\text{M}^+ - \text{H} - \text{CO}_2\text{Me} - \text{COPh}$, 14), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 39). HRMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 295.1208, encontrado: 295.1212; calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$: 236.1075, encontrado: 236.1076. Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Observado: C, 73.39; H, 5.86; N, 4.54.
- 10
- 15

- Compuesto **16**: Sólido blanco, p.f. 63-64 °C (por evaporación del disolvente); IR 2956, 1738, 1650, 1283 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.19 (1H, ddd, $J = 5.7, 9.3, 14.8$ Hz), 2.48 (1H, ddd, $J = 3.8, 3.9, 14.0$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.44 (1H, dd, $J = 4.2, 5.6$ Hz), 5.46 (1H, dd, $J = 3.6, 9.3$ Hz), 7.34-7.45 (7H, m), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2, 7.4$ Hz), 8.06 (2H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 31.0 (CH_2), 52.5 (CH_3), 54.0 (CH), 73.8 (CH), 125.6 (2 $\times$ CH), 127.6 (2 $\times$ CH), 128.1 (2 $\times$ CH), 128.3 (CH), 128.7 (2 $\times$ CH), 131.0 (CH), 133.3 (C), 140.0 (C), 157.1 (C), 172.8 (C); MS m/z (intensidad relativa) 295 (M^+ , 19), 236 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$, 31), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 38); HRMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 295.1208, encontrado: 295.1216; calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$: 236.1075, encontrado:
- 20
- 25

236.1079. Anal. Calc. para $C_{18}H_{17}NO_3$: C, 73.20; H, 5.80; N, 4.74. Observado: C, 73.22; H, 5.86; N, 4.61.

- (2*S**,4*R**)-*N*-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-azetidín carboxilato de metilo (**17**) y
 5 (2*R**,4*R**)-*N*-benzoil-4-(4-clorofenil)-2-azetidín carboxilato de metilo (**18**)



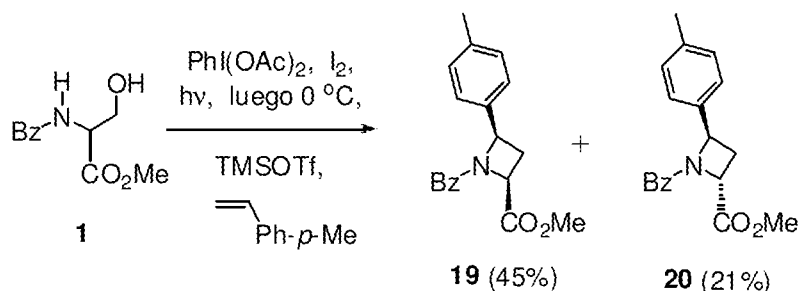
Se obtuvieron a partir del derivado de serina **1** usando 4-cloroestireno como nucleófilo y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis (55% del 2,4-*cis* **17** y 16% del 2,4-*trans* **18**).

- 10 Compuesto **17**: Sólido blanco, p.f. 117–118 °C (por evaporación del disolvente); IR 3008, 1742, 1652 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.07 (1H, ddd, $J = 11.6, 11.6, 13.7$ Hz), 2.52 (1H, ddd, $J = 2.8, 4.8, 13.7$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.58 (1H, dd, $J = 4.8, 11.5$), 5.31 (1H, dd, $J = 2.8, 11.8$ Hz), 7.35–7.41 (7H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.9$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 32.3 (CH_2),
 15 52.4 (CH_3), 56.4 (CH), 75.5 (CH), 127.2 (2 $\times$ CH), 127.5 (2 $\times$ CH), 128.1 (2 $\times$ CH), 129.0 (2 $\times$ CH), 131.0 (CH), 132.9 (C), 134.4 (C), 138.2 (C), 156.7 (C), 172.3 (C); MS m/z (intensidad rel) 331/329 (M^+ , 1/4), 272/270 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 14/40), 140/138 ($[\text{Cl(Ph)CH=CH}_2]^+$, 4/12), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 27); HRMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$, 331.0789/329.0819; observado,
 20 331.0773/329.0826; calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}^{37}\text{ClNO}$, 272.0656; observado, 272.0667. Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$: C, 65.56; H, 4.89; N, 4.25. Observado: C, 65.56; H, 4.88; N, 4.23.

- Compuesto **18**: Sólido blanco, p.f. 107–108 °C (por evaporación del disolvente);
 25 IR 3012, 1737, 1650 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.12 (1H, ddd, $J = 5.7, 9.6, 15.3$ Hz), 2.45 (1H, ddd, $J = 3.6, 3.6, 14.0$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.43 (1H, dd, $J =$

3.8, 5.7 Hz), 5.43 (1H, dd, $J = 3.4, 10.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 7.2, 7.4$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 30.9 (CH_2), 52.6 (CH_3), 54.0 (CH), 73.2 (CH), 127.0 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.1 ($2 \times \text{CH}$), 129.0 ($2 \times \text{CH}$), 131.1 (CH), 133.0 (C), 134.2 (C), 138.4 (C), 157.0 (C), 172.7 (C); MS m/z (intensidad rel) 331/329 (M^+ , 22/64), 272/270 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 18/55), 140/138 ($[\text{Cl}(\text{Ph})\text{CH}=\text{CH}_2]^+$, 13/42), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 81); HRMS calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$, 331.0789/329.0819; observado, 331.0799/329.0815; calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClNO}$, 272.0656/270.0686; observado, 272.0649/270.0684. Anal. Calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$: C, 65.56; H, 4.89; N, 4.25. Observado: C, 65.61; H, 4.96; N, 4.10.

(2*S,4*R**)-N-benzoil-4-(4-metilfenil)-2-azetidin carboxilato de metilo (19) y (2*R**,4*R**)-N-benzoil-4-(4-metilfenil)-2-azetidin carboxilato de metilo (20)**



Se obtuvieron a partir del derivado de serina **1** usando 4-metilestireno como nucleófilo y TMSOTf como ácido de Lewis (45% del 2,4-*cis* **19** y 21% del 2,4-*trans* **20**).

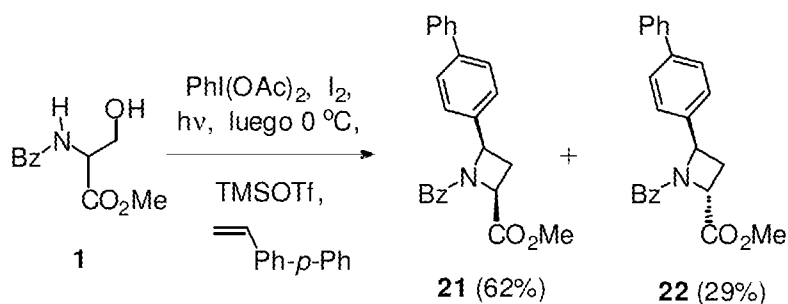
Compuesto **19**: Sólido blanco, p.f. 102–103 °C (por evaporación del disolvente); IR 3012, 1741, 1651 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.11 (1H, ddd, $J = 11.6, 11.7, 13.3$ Hz), 2.38 (3H, s), 2.50 (1H, ddd, $J = 2.8, 4.8, 13.6$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.57 (1H, dd, $J = 4.5, 11.5$ Hz), 5.28 (1H, d, $J = 2.8, 11.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (2H, dd, $J = 6.1, 7.4$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 6.6, 7.2$ Hz), 8.01 (2H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 21.1 (CH_3), 32.4 (CH_2), 52.3 (CH_3), 56.6 (CH), 76.1 (CH), 125.9 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 130.8 (CH), 133.2 (C), 136.7 (C), 138.3 (C), 157.0

(C), 172.6 (C); MS m/z (intensidad rel) 309 (M^+ , 37), 250 ($M^+ - \text{COOCH}_3$, 22), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 36); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 309.1365; observado, 309.1371; calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$ 250.1232; observado, 250.1227. Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. Observado: C, 73.80; H, 6.46; N, 4.30.

Compuesto **20**: Sólido blanco, p.f. 117–118 °C (por evaporación del disolvente); IR 3011, 1737, 1649, 1514 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.19 (1H, ddd, $J = 5.7$, 9.4, 15.0 Hz), 2.39 (3H, s), 2.45 (1H, ddd, $J = 3.8$, 3.8, 14.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.45 (1H, dd, $J = 4.2$, 5.5 Hz), 5.44 (1H, dd, $J = 3.5$, 9.4 Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J = 7.2$, 7.8 Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 6.0$, 8.4 Hz), 8.06 (2H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 21.1 (CH_3), 31.0 (CH_2), 52.4 (CH_3), 54.0 (CH), 73.8 (CH), 125.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.4 ($2 \times \text{CH}$), 130.9 (CH), 133.3 (C), 137.0 (C), 138.1 (C), 157.2 (C), 172.9 (C); MS m/z (intensidad rel) 310 ($M^+ + \text{H}$, 6), 309 (M^+ , 28), 250 ($M^+ - \text{COOCH}_3$, 20), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 38); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 309.1365; observado, 309.1364; calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$ 250.1232; observado, 250.1241. Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. Observado: C, 73.61; H, 6.27; N, 4.39.

20

(2*S,4*R**)-N-benzoil-4-(*p*-bifenil)-2-azetidín carboxilato de metilo (21) y (2*R**,4*R**)-N-benzoil-4-(*p*-bifenil)-2-azetidín carboxilato de metilo (22)**



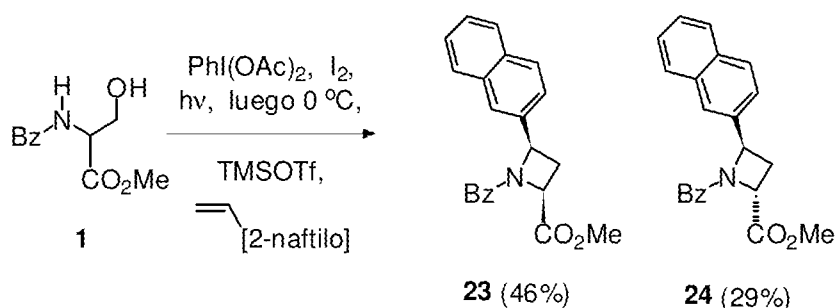
Se obtuvieron a partir del derivado de serina **1** usando 4-fenilestireno como nucleófilo y TMSOTf como ácido de Lewis (62% del 2,4-*cis* **21** y 29% del 2,4-*trans* **22**).

25

Compuesto **21**: Sólido blanco, p.f. 126–127 °C (por evaporación del disolvente); IR 3018, 1742, 1649, 1488 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.18 (1H, ddd, $J = 11.5$, 11.5, 13.7 Hz), 2.60 (1H, ddd, $J = 2.9$, 4.9, 13.7 Hz), 3.81 (3H, s), 4.64 (1H, dd, $J = 4.8$, 11.5 Hz), 5.38 (1H, dd, $J = 2.8$, 11.7 Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 7.4$, 7.5 Hz), 7.41 (2H, dd, $J = 7.0$, 7.6 Hz), 7.46 (2H, dd, $J = 7.0$, 7.5 Hz), 7.48 (1H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 7.4$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 32.4 (CH_2), 52.4 (CH_3), 56.5 (CH), 76.0 (CH), 126.3 (2 $\times$ CH), 127.1 (2 $\times$ CH), 127.5 (2 $\times$ CH), 127.6 (2 $\times$ CH), 128.0 (2 $\times$ CH), 128.5 (CH), 128.8 (2 $\times$ CH), 130.9 (CH), 133.1 (C), 138.6 (C), 140.6 (C), 141.6 (C), 156.9 (C), 172.5 (C); MS m/z (intensidad rel) 371 (M^+ , 33), 312 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 18), 266 ($\text{M}^+ - \text{COPh}$, 6), 180 ($\text{M}^+ - \text{BzN}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$, 78), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 56); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 371.1521; observado, 371.1523; calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}$, 312.1388; observado, 312.1386. Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 77.61; H, 5.70; N, 3.77. Observado: C, 77.43; H, 5.98; N, 3.66.

Compuesto **22**: Sólido blanco, p.f. 117–118 °C (por evaporación del disolvente); IR 3011, 1738, 1649 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.26 (1H, ddd, $J = 5.7$, 9.4, 14.0 Hz), 2.52 (1H, ddd, $J = 3.8$, 7.6, 14.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.45 (1H, dd, $J = 4.0$, 5.6 Hz), 5.52 (1H, dd, $J = 3.5$, 9.5 Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.4$, 7.4 Hz), 7.42 (2H, dd, $J = 7.4$, 7.6 Hz), 7.44–7.48 (4H, m), 7.50 (1H, dd, $J = 7.4$, 7.4 Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.11 (2H, d, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 31.0 (CH_2), 52.5 (CH_3), 54.0 (CH), 73.8 (CH), 126.1 (2 $\times$ CH), 127.1 (2 $\times$ CH), 127.6 (4 $\times$ CH), 127.6 (CH), 127.7 (2 $\times$ CH), 128.1 (2 $\times$ CH), 128.8 (2 $\times$ CH), 131.0 (CH), 133.3 (C), 138.9 (C), 140.6 (C), 141.4 (C), 156.8 (C), 172.8 (C); MS m/z (intensidad rel) 371 (M^+ , 100), 312 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 33), 266 ($\text{M}^+ - \text{COPh}$, 24), 180 ($\text{M}^+ - \text{BzN}=\text{CHCOOCH}_3$, 17), 105 (COPh^+ , 18), 77 (Ph^+ , 6); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 371.1521; observado, 371.1519; calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}$, 312.1388; observado, 312.1384. Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 77.61; H, 5.70; N, 3.77. Observado: C, 77.61; H, 5.98; N, 3.70.

(2*S,4*R**)-*N*-benzoil-4-(2-naftil)-2-azetidín carboxilato de metilo (23) y (2*R**,4*R**)-*N*-benzoil-4-(2-naftil)-2-azetidín carboxilato de metilo (24)**



Se obtuvieron a partir del derivado de serina **1** usando 2-vinilnaftaleno como nucleófilo y TMSOTf como ácido de Lewis (46% del 2,4-*cis* **23** y 29% del 2,4-*trans* **24**).

Compuesto **23**: Sólido blanco, p.f. 107–108 °C (por evaporación del disolvente); IR 3013, 1739, 1652 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz) δ_H 2.22 (1H, ddd, *J* = 11.5, 11.5, 13.7 Hz), 2.61 (1H, ddd, *J* = 2.8, 4.8, 13.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.64 (1H, dd, *J* = 4.8, 11.5 Hz), 5.48 (1H, dd, *J* = 2.8, 11.5 Hz), 7.39 (2H, dd, *J* = 7.2, 7.8 Hz), 7.46 (1H, dd, *J* = 7.2, 7.5 Hz), 7.51–7.53 (3H, m), 7.86–7.90 (3H, m), 7.91 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.06 (2H, d, *J* = 8.2 Hz); ¹³C RMN (125.7 MHz) δ_C 32.3 (CH₂), 52.4 (CH₃), 56.6 (CH), 76.4 (CH), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 127.6 (2 × CH), 127.8 (CH), 128.1 (3 × CH), 128.7 (CH), 130.9 (CH), 133.2 (2 × C), 133.3 (C), 137.0 (C), 156.9 (C), 172.6 (C); MS *m/z* (intensidad rel) 345 (M⁺, 22), 286 (M⁺ – COOCH₃, 19), 105 (COPh⁺, 100), 77 (Ph⁺, 36); HRMS calc. para C₂₂H₁₉NO₃, 345.1365; observado, 345.1367; calc. para C₇H₅O, 105.0340; observado, 105.0344. Anal. Calc. para C₂₂H₁₉NO₃: C, 76.50; H, 5.54; N, 4.06. Observado: C, 76.44; H, 5.68; N, 3.69.

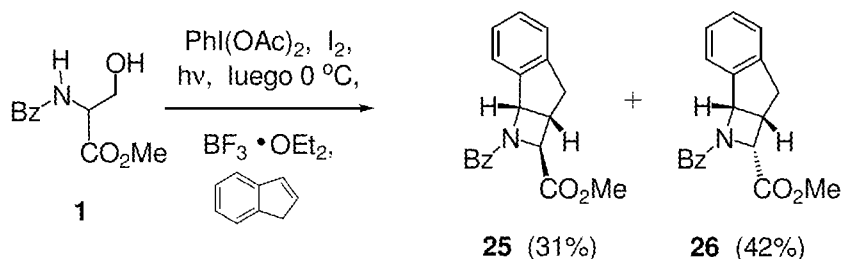
Compuesto **24**: Sólido blanco, p.f. 97–98 °C (por evaporación del disolvente); IR 3013, 1737, 1649, 1438 cm⁻¹; ¹H RMN (500 MHz) δ_H 2.28 (1H, ddd, *J* = 5.6, 9.3, 14.2 Hz), 2.54 (1H, ddd, *J* = 3.8, 3.8, 14.0 Hz), 3.83 (3H, s), 4.46 (1H, dd, *J* = 4.0, 5.6 Hz), 5.63 (1H, dd, *J* = 3.5, 9.2 Hz), 7.41 (2H, dd, *J* = 7.2, 7.7 Hz), 7.46–7.53 (4H, m), 7.84–7.87 (3H, m), 7.90 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.08 (2H, d, *J* =

7.1 Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 31.0 (CH_2), 52.5 (CH_3), 54.0 (CH), 74.0 (CH), 123.3 (CH), 124.7 (CH), 126.3 (CH), 126.5 (CH), 127.6 ($2 \times \text{CH}$), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.1 ($2 \times \text{CH}$), 128.7 (CH), 131.0 (CH), 133.1 (C), 133.2 (C), 133.4 (C), 137.3 (C), 157.1 (C), 172.9 (C); MS m/z (intensidad rel) 345 (M^+ , 48), 286 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 10), 240 ($\text{M}^+ - \text{COPh}$, 8), 154 ($[\text{naftil-CH=CH}_2]^+$, 52), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 75); HRMS calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$, 345.1365; observado, 345.1357; calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{NO}$, 286.1232; observado, 286.1220. Anal. Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 76.50; H, 5.54; N, 4.06. Observado: C, 76.67; H, 5.78; N, 3.82.

10

(2*R,2*aS**,7*bS**)-N-benzoil-2,2*a*,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]azete-2-carboxilato de metilo (25), (2*S**,2*aS**,7*bS**)-N-benzoil-2,2*a*,3,7*b*-tetrahidro-1*H*-indeno[1,2-*b*]azete-2-carboxilato de metilo (26).**

15



20

Se obtuvieron a partir del derivado de serina **1** usando indeno como nucleófilo y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis (31% del 2,4-*cis* **25** y 42% del 2,4-*trans* **26**).

25 Compuesto **25**: Aceite, IR 3020, 1740, 1664 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.97 (1H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 5.1, 15.9$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 6.9, 15.8$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.10 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 5.73 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.37 (2H, dd, $J = 7.2, 7.9$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 7.2, 7.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 34.8 (CH_2), 37.4 (CH), 52.4 (CH_3), 57.0 (CH), 78.7 (CH), 124.9 (CH), 125.5 (CH), 127.2 (CH), 127.5 ($2 \times \text{CH}$), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.3 (CH), 130.8 (CH), 133.4 (C), 141.3 (C), 141.5 (C), 157.5 (C), 172.9 (C); MS m/z (intensidad rel) 307 (M^+ , 2), 248 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$,

30

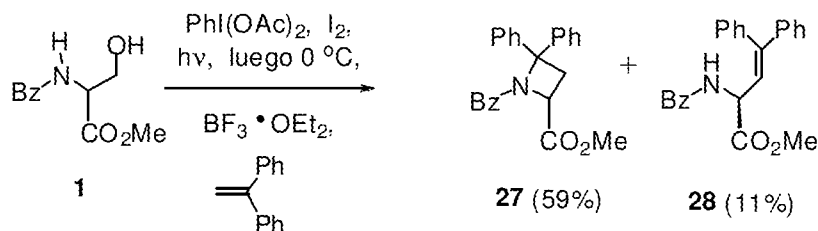
20), 202 ($M^+ - \text{COPh}$, 21), 186 ($M^+ - \text{H} - \text{CH}_3 - \text{COPh}$, 24), 116 ($M^+ - \text{BzN}=\text{CHCOOCH}_3$, 86), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 31); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 307.1208; observado, 307.1209; calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}$, 248.1075; observado, 248.1067. Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56.

5 Observado: C, 74.22; H, 5.61; N, 4.47.

Compuesto **26**: Sólido blanco, p.f. 161–162 °C (por evaporación del disolvente); IR 3013, 1732, 1650 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.92 (1H, dd, $J = 8.0, 16.1$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 9.4, 16.1$ Hz), 3.36 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.68 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.68 (1H, d, $J = 6.2$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.28–7.34 (4H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 31.9 (CH_2), 39.1 (CH), 52.3 (CH_3), 55.9 (CH), 80.7 (CH), 125.3 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (CH), 127.5 ($2 \times \text{CH}$), 127.9 ($2 \times \text{CH}$), 129.9 (CH), 130.7 (CH), 133.3 (C), 140.8 (C), 144.0 (C), 158.4 (C), 172.4 (C); MS m/z (intensidad rel) 307 (M^+ , 6), 276 ($M^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 4), 203 ($M^+ + \text{H} - \text{COPh}$, 7), 202 ($M^+ - \text{COPh}$, 24), 105 (COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 47); HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$, 307.1208; observado, 307.1197; calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, 203.0946; observado, 203.0947. Anal. Calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 74.25; H, 5.58; N, 4.56. Observado: C, 74.37; H, 5.71; N, 4.48.

20

***N*-benzoil-4,4-difenilazetidín-2-carboxilato de metilo (27) y *N*-benzamido-4,4-difenilbut-3-enoato de metilo (28).**

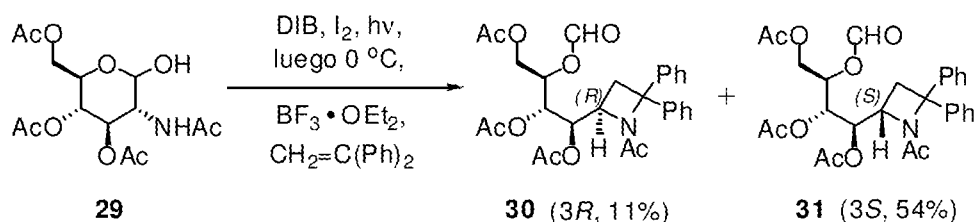


25 Se obtuvieron a partir del derivado de serina **1** usando 2,2-difenileteno como nucleófilo y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como ácido de Lewis (59% de **27** y 11% de la vinilglicina **28**).

Compuesto **27**: Amorfo; IR 3019, 1740, 1655, 1484 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 2.64 (1H, dd, $J = 11.5, 13.7$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 4.7, 13.7$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.18 (1H, dd, $J = 4.6, 11.4$ Hz), 7.30-7.55 (14H, m), 8.23 (2H, d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 34.6 (CH_2), 52.4 (CH_3), 54.2 (CH), 82.0 (C), 125.3 (2
5 $\times$ CH), 125.7 (2 $\times$ CH), 127.7 (2 $\times$ CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.3 (2 $\times$ CH),
128.5 (2 $\times$ CH), 129.0 (2 $\times$ CH), 131.2 (CH), 142.8 (C), 144.0 (C), 155.8 (C),
172.7 (C); MS m/z (intensidad rel) 371 (M^+ , 6), 312 ($\text{M}^+ - \text{COOCH}_3$, 19), 266
($\text{M}^+ - \text{COPh}$, 66), 191 ($\text{M}^+ - \text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2$, 64), 180 ($[\text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2]^+$, 52), 105
(COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 44); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 371.1521; observado,
10 371.1515; calc. para $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$, 105.0340; observado, 105.0341. Anal. Calc. para
 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 77.61; H, 5.70; N, 3.77. Observado: C, 77.56; H, 5.74; N, 3.62.

Compuesto **28**: Sólido blanco, p.f. 168-169 $^{\circ}\text{C}$ (por evaporación del disolvente);
IR 3439, 3020, 1740, 1665, 1510 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz) δ_{H} 3.73 (3H, s),
15 5.25 (1H, dd, $J = 6.7, 9.6$ Hz), 5.98 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 6.6$ Hz),
7.14-7.23 (5H, m), 7.27-7.37 (7H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 7.5, 7.6$ Hz), 7.66 (2H,
d, $J = 7.2$ Hz); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 52.8 (CH_3), 53.1 (CH), 121.7 (CH),
127.2 (2 $\times$ CH), 127.6 (2 $\times$ CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (2 $\times$ CH), 128.5
(2 $\times$ CH), 128.6 (2 $\times$ CH), 129.8 (2 $\times$ CH), 131.8 (CH), 133.8 (C), 138.5 (C),
20 141.3 (C), 147.8 (C), 166.5 (C), 171.8 (C); MS m/z (intensidad rel) 371 (M^+ , 11),
339 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{OH}$, 13), 266 ($\text{M}^+ - \text{COPh}$, 86), 191 ($\text{M}^+ - \text{Ph}_2\text{C}=\text{CH}_2$, 82), 105
(COPh^+ , 100), 77 (Ph^+ , 59); HRMS calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 371.1521; observado,
371.1522; calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$, 266.1181; observado, 266.1190; calc. para
 $\text{C}_7\text{H}_5\text{O}$, 105.0340; observado, 105.0340; Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 77.61;
25 H, 5.70; N, 3.77. Observado: C, 77.57; H, 5.58; N, 3.81.

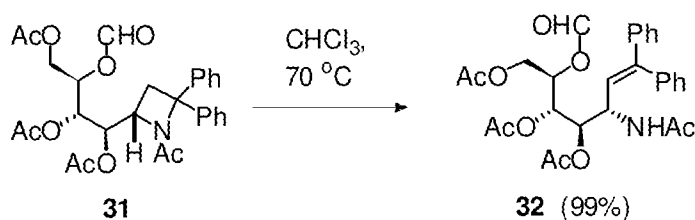
Síntesis de los iminoazúcares (1*R*,2*S*,3*R*)-1-[(*R*)-1-acetil-4,4-difenil-2-azetidini]-1,2,4-triacetoxi-3-(formiloxi)butano (30) y (1*R*,2*S*,3*R*)-1-[(*S*)-1-acetil-4,4-difenil-2-azetidini]-1,2,4-triacetoxi-3-(formiloxi)butano (31):



- 5 La glucosamina 2,3,4,6-tetraacetilada **29** (200 mg, 0.58 mmol) fue sometida al proceso de escisión-oxidación-alkilación-ciclación, tal como se ha descrito anteriormente, dando lugar a los productos **30** (32 mg, 11%) y **31** (158 mg, 54%).
- 10 **Compuesto 30:** Sólido blanco, p.f. (descomposición al calentar); $[\alpha]_D = -3.6^\circ$ ($c = 0.007$); IR 3024, 1739, 1677 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ_{H} 1.87 (3H, s), 1.95 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.59 (1H, dd, $J = 4.1, 13.5$ Hz), 3.09 (1H, s), 4.07 (1H, dd, $J = 7.0, 12.4$ Hz), 4.26 (1H, dd, $J = 2.9, 12.3$ Hz), 4.98 (1H, dd, $J = 3.8, 8.4$ Hz), 5.29 (1H, ddd, $J = 0.8, 2.8, 7.0$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J = 3.8, 6.8$ Hz), 7.19–7.28 (10H, m), 7.92 (1H, s); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 20.5 (CH₃), 20.7 (CH₃), 20.9 (CH₃), 21.9 (CH₃), 33.9 (CH₂), 50.3 (CH), 62.1 (CH₂), 68.9 (CH), 69.4 (CH), 73.3 (CH), 81.5 (C), 125.4 (2 × CH), 125.7 (2 × CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (2 × CH), 128.8 (2 × CH), 143.2 (C), 144.4 (C), 159.8 (C), 169.6 (C), 170.3 (C), 170.4 (C); MS m/z (intensidad relativa) 466 ($\text{M}^+ + \text{H} - \text{AcO}$, 14), 250 ($[\text{N}-[3,3\text{-difenilaliliden]acetamida} + \text{H}]^+$, 30), 191 ($[\text{N}-[3,3\text{-difenilaliliden]acetamida} - \text{NHAc}]^+$, 100); HRMS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{NO}_7$: 466.1866, encontrado: 466.1851; calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$: 250.1232, encontrado: 250.1231.
- 15
- 20
- 25 **Compuesto 31:** Sólido blanco, p.f. (descomposición al calentar); $[\alpha]_D = -4.1^\circ$ ($c = 0.017$); IR 3024, 1733, 1679 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.94 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.04 (6H, s), 2.82 (1H, dd, $J = 2.6, 13.3$ Hz), 3.04 (1H, s), 4.08

(1H, dd, $J = 5.4, 12.6$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 2.7, 12.6$ Hz), 5.01 (1H, dd, $J = 2.8, 8.5$ Hz), 5.21 (1H, ddd, $J = 2.6, 5.6, 7.8$ Hz), 5.47 (1H, dd, $J = 2.7, 8.0$ Hz), 7.16–7.21 (4H, m), 7.22–7.27 (6H, m), 7.89 (1H, s); ^{13}C RMN (125.7 MHz) δ_{C} 20.6 (2 x CH_3), 20.9 (CH_3), 22.0 (CH_3), 34.0 (CH_2), 50.2 (CH), 61.7 (CH_2), 68.2 (CH), 68.7 (CH), 72.6 (CH), 81.2 (C), 125.4 (2 x CH), 125.6 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 143.0 (C), 144.3 (C), 157.2 (C), 159.5 (C), 170.0 (C), 170.5 (C); MS m/z (intensidad relativa) 527 ($\text{M}^+ + 2\text{H}$, <1), 480 ($\text{M}^+ - \text{OCHO}$, 4), 466 ($\text{M}^+ - \text{AcO}$, 15), 250 ($[\text{N}-[3,3\text{-difenilaliliden]acetamida} + \text{H}]^+$, 31), 191 ($[\text{N}-[3,3\text{-difenilaliliden]acetamida} - \text{NHAc}]^+$, 100); HRMS calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_9$: 527.2155, encontrado: 527.2136; calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}$: 250.1232, encontrado: 250.1238.

Apertura de anillo de la azetidina 31 y formación de (2R,3S,4R,5S)-5-acetamido-1,3,4-triacetoxi-2-(formiloxi)-7,7-difenil-6-hepteno (32).



15

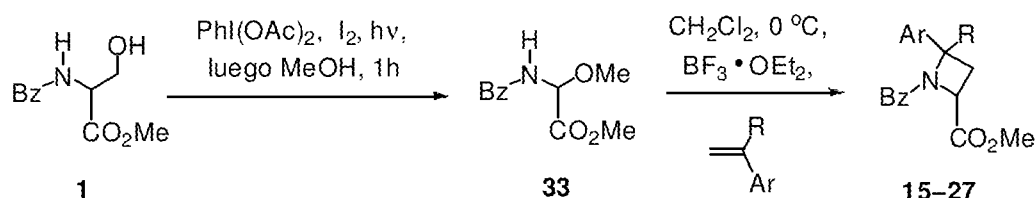
La azetidina **31** (50 mg) se disolvió en CHCl_3 (2 mL) y se calentó a 60°C durante 1 h, dando lugar a la alil amina **32** (50 mg, >99%) como un sólido cristalino blanco (p.f. $208\text{--}209^\circ\text{C}$, por evaporación del disolvente): $[\alpha]_{\text{D}} = -45.3^\circ$ ($c = 0.006$); IR 3434, 3022, 1742, 1679 cm^{-1} ; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 1.79 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 3.99 (1H, dd, $J = 3.2, 12.6$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 6.6, 12.3$ Hz), 4.21 (1H, dd, $J = 2.5, 12.6$ Hz), 5.04 (1H, ddd, $J = 6.8, 9.2, 9.2$ Hz), 5.17 (1H, m), 5.19 (1H, dd, $J = 4.4, 6.9$ Hz), 5.34 (1H, dd, $J = 4.3, 6.5$ Hz), 5.76 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 5.88 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.16–7.18 (2H, m), 7.23–7.24 (2H, m), 7.26–7.29 (3H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.88 (1H, s); ^{13}C RMN (125.7 MHz) $\delta =$ 20.3 (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.6 (CH_3), 23.2 (CH_3), 26.3 (CH), 48.9 (CH), 61.5 (CH_2), 68.9 (CH), 69.0 (CH), 72.9 (CH), 122.8 (CH), 127.6 (2 x CH), 127.8 (CH), 128.0

25

(CH), 128.2 (2 × CH), 128.4 (2 × CH), 129.8 (2 × CH), 138.2 (C), 141.8 (C), 146.8 (C), 159.5 (C), 169.0 (C), 169.6 (C), 170.3 (C), 170.4 (C); MS m/z (intensidad relativa) 525 (M^+ , <1), 191 (*N*-[3,3-difenilaliliden]acetamida – NHAc, 100). HRMS calc. para $C_{28}H_{31}NO_9$: 525.1999, encontrado: 525.2004; calc. para $C_{15}H_{11}$: 191.0861, encontrado: 191.0860.

Análisis de Rayos-X: $C_{28}H_{31}NO_9$, $M_r = 525.54$. Se usó un cristal acicular incoloro ($0.31 \times 0.24 \times 0.16 \text{ mm}^3$) obtenido por cristalización con AcOEt/*n*-hexano, que se cubrió con perfluoropolieter y se montó en una fibra de cristal que se fijó a la cabeza del goniómetro bajo una corriente de nitrógeno frío [$T = 173(2) \text{ K}$]. La recolección de datos fue realizada en un difractómetro Bruker-Nonius X8APEX-II CCD, usando una radiación monocromática $\lambda(\text{Mo } K_{\alpha 1}) = 0.71073 \text{ \AA}$, por medio de barridos ω y φ ; sistema ortorrómbico, grupos espaciales $P2_12_12_1$ (no. 19), $a = 9.3895(13) \text{ \AA}$, $b = 14.956(2) \text{ \AA}$, $c = 19.305(2) \text{ \AA}$, $V = 2711.1(6) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $\rho_{\text{calcd}} = 1.288 \text{ gcm}^{-3}$, $F(000) = 1112$, $\mu = 0.096 \text{ mm}^{-1}$. 24978 reflexiones medidas, de las cuales 3059 fueron únicas ($R_{\text{int}} = 0.0393$). La unidad asimétrica de la estructura está formada por una molécula de **32**.

Debido a un elevado su en el parámetro Flack, se promediaron los pares de Friedel durante el refinamiento de la estructura (comando MERG 4) Por tanto, la configuración absoluta de los nuevos centros quirales fue asignada usando como referencia la de otros centros cuya estereoquímica conocida se mantuvo invariable. Se emplearon 350 parámetros refinados, final $R_1 = 0.0373$, para reflexiones con $I > 2\sigma(I)$, $wR_2 = 0.1040$ (datos totales), GOF = 1.059. El max/min residual de la densidad electrónica: $+0.380 / -0.247 \text{ e.\AA}^{-3}$. La representación corresponde a un dibujo ORTEP que muestra las elipsoides térmicas en el nivel de probabilidad del 30%. La mayoría de los átomos de H han sido omitidos para mayor claridad.

C. COMPARACIÓN CON EL MÉTODO EN DOS PASOS**2-Benzamido-2-metoxiacetato de metilo (33).**

5

Método A (mostrado en el esquema): El derivado de serina **1** fue transformado en el producto **33** de acuerdo al método descrito por Boto, Hernández et al [J. Org. Chem. **2007**, 72, 7260]. Para ello, el derivado de serina **1** (223 mg, 1 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (14 mL) y se trató con DIB (805 mg, 2.5 mmol) y yodo (254 mg, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (26 °C) bajo irradiación con luz visible. Tras 3 h, se inyectó metanol seco (1 mL) y la disolución se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución acuosa saturada de tiosulfato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío, dando lugar al producto **33** puro (207 mg, 93%).

Método B: Alternativamente, ácido hipúrico comercial (195 mg, 1 mmol) se disuelve en metanol seco y se le añade una cantidad catalítica de ácido (ácido sulfúrico en metanol, ó ácido toluensulfónico ó ácido canforsulfónico). Tras agitar durante 20 h, se vierte lentamente la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, enfriada a 0 °C con hielo. Cuando cesa el desprendimiento de CO₂, se agita y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, y se seca y concentra como antes, dando lugar al producto **33** puro (215 mg, 97%).

25

Adición de vinilarenos al metoxi derivado 33, dando lugar a las azetidinas 15-27. A una solución a solution del metoxi derivado **33** (112 mg, 0.5 mmol) en diclorometano seco (8 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno se le añadió el

vinil areno (5 mmol) y luego se inyectó gota a gota $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.38 mL, 1.5 mmol) o TMSOTf (270 μL , 1.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 4 h. Luego se vertió en una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó y concentró de la forma habitual, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano–AcOEt) para dar las azetidinas, en los rendimientos mostrados en la

Vinil areno	Productos adición (%)		(%) global dos pasos escisión + adición	
8 X = H	15 (65%)	16 (24%)	15 (60%)	16 (22%)
9 X = Cl	17 (56%)	18 (14%)	17 (52%)	18 (13%)
10 X = Me	19 (45%) ^a	20 (23%) ^a	19 (41%)	20 (21%)
11 X = Ph	21 (55%) ^a	22 (26%) ^a	21 (51%)	22 (24%)
12	23 (48%) ^a	24 (34%) ^a	23 (45%)	24 (32%)
13	25 (31%)	26 (46%)	25 (29%)	26 (43%)
14	27 (56%)	28 (8%)	27 (52%)	28 (7%)

^a Se usó TMSOTf como ácido de Lewis (en vez de BF_3OEt_2).
siguiente tabla.

Tabla 2: rendimiento en la obtención de distintas azetidinas utilizando distintos nucleófilos de fórmula (III)

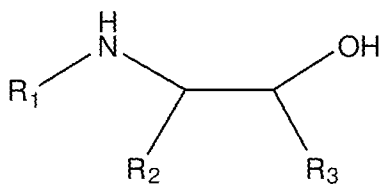
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de azetidinas que comprende:

- 5 a) Tratamiento de un compuesto que contiene un grupo -NH-Y-OH donde Y es un alquilo C₂ sustituido o sin sustituir, con un reactivo de escisión radicalaria en presencia de luz visible.
- b) enfriamiento de la mezcla obtenida en (a) y adición de un ácido de Lewis y de un nucleófilo que contiene un grupo -CH=CH-Z, donde Z se selecciona entre arilo o heteroarilo.

10

2. Procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto que contiene un grupo -NH-Y-OH es un compuesto de fórmula (I)



(I)

15

donde

R₁ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, -C(O)R₄ ó -C(O)OR₄, donde R₄ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo,

R₂ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, -C(O)OR₅, arilo o heteroarilo, donde R₅ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo,

20

R₃ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, O-alquilo C₁-C₆, arilo o heteroarilo.

3. Procedimiento según la reivindicación 2 donde R₁ es -C(O)R₄, siendo R₄ arilo.

25

4. Procedimiento según la reivindicación 3 donde R₄ es fenilo.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 donde R_2 es $-C(O)OR_5$, siendo R_5 alquilo C_1-C_4 o arilo.

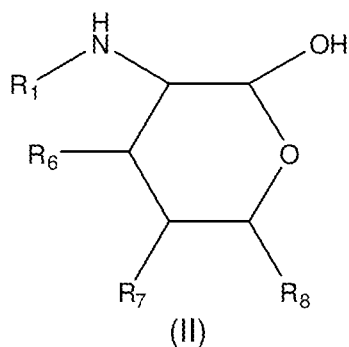
6. Procedimiento según la reivindicación 5 donde R_5 es metilo.

5

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 donde R_3 es H o alquilo.

10

8. Procedimiento según la reivindicación 1 donde el compuesto que contiene un grupo $-NH-Y-OH$ es un compuesto de fórmula (II)



donde

R_1 se selecciona entre H, alquilo C_1-C_6 , $-C(O)R_4$ ó $-C(O)OR_4$, donde R_4 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo,

15

R_6-R_8 se seleccionan independientemente entre H, OH, alquilo C_1-C_6 , $-O-R_9$, $OC(O)R_9$, $-CH_2-OC(O)R_9$, donde R_9 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , arilo o heteroarilo,

20

9. Procedimiento según la reivindicación 8 donde R_1 es $-C(O)R_4$, siendo R_4 un alquilo C_1-C_4 .

10. Procedimiento según la reivindicación 9 donde R_4 es metilo.

25

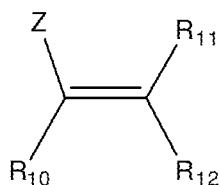
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 donde R_6 y R_7 son $-OC(O)R_9$, siendo R_9 alquilo C_1-C_4 .

12. Procedimiento según la reivindicación 11 donde R_9 es CH_3 .

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde el nucleófilo de la etapa (b) es un compuesto de fórmula (III):

5

10



(III)

donde

15

Z se selecciona entre arilo o heteroarilo,

R_{10} se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o arilo sustituido o sin sustituir,

R_{11} se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o arilo sustituido o sin sustituir, pudiendo formar un enlace con el grupo Z y

R_{12} se selecciona entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o arilo sustituido o sin sustituir.

20

14. Procedimiento según la reivindicación 13 donde Z es fenilo.

15. Procedimiento según la reivindicación 14 donde R_{10} es H o fenilo.

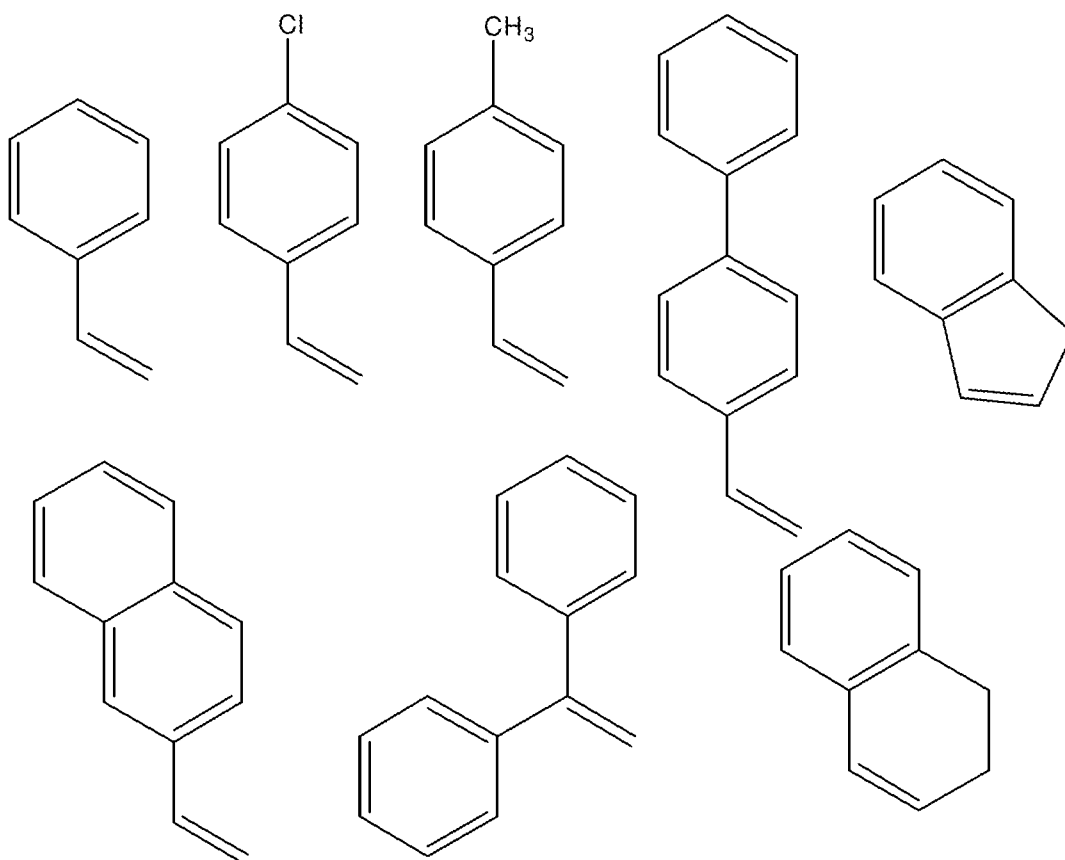
25

16. Procedimiento según la reivindicación 15 donde R_{11} es H o alquilo.

17. Procedimiento según la reivindicación 16 donde R_{12} es H.

30

18. Procedimiento según la reivindicaciones 13 a 17 donde el compuesto de fórmula (III) se selecciona del siguiente grupo:



5 19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el enfriamiento de la etapa (b) se realiza en un rango de temperaturas de -78 °C a 3 °C.

20. Procedimiento según la reivindicación 19 en el que el enfriamiento de la etapa (b) se realiza a 0 °C.

10

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el reactivo de escisión radicalaria es diacetoxiyodobenceno y yodo.

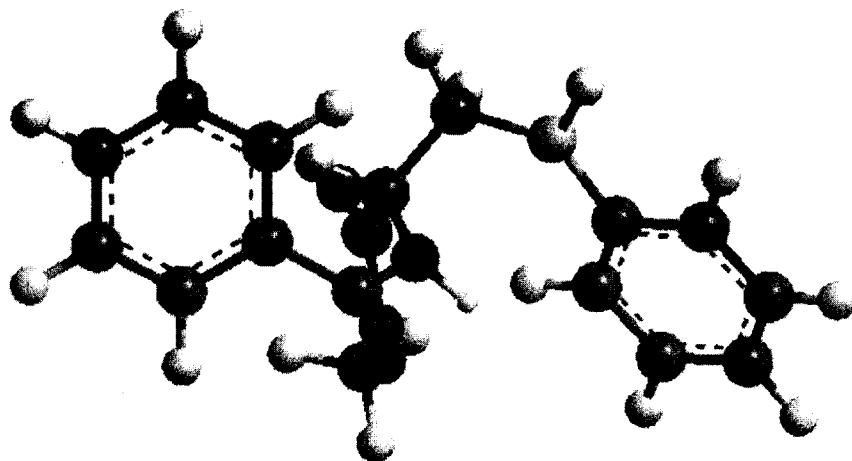


FIG. 1

2/2

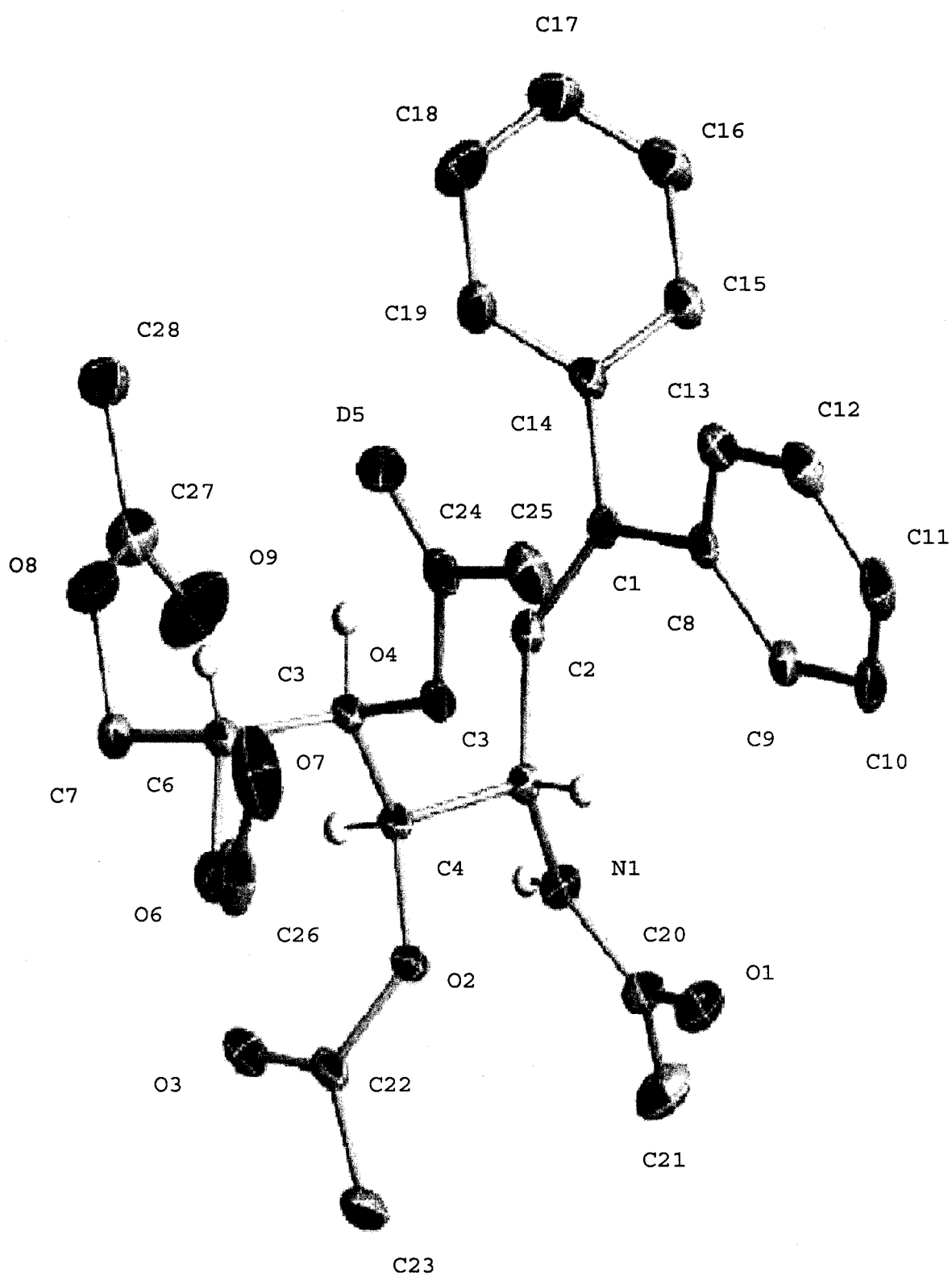


FIG. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070502

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C209/80 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NPL, BIOSIS, CAS.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Boto, A. et al. "Synthesis of Unnatural Amino Acids from Serine Derivatives by β -fragmentation of Primary Alkoxy Radicals". Journal of Organic Chemistry, 2007, Vol. 72, pages 7260-7269. See abstract; page 7261; page 7263, column 1, paragraph 2; table 2, entry 4; table 3, entry 1; page 7267, column 1, paragraph 3; page 7267, column 2, paragraphs 3 and 4.	1-21
A	Boto, A. et al. "One-pot Conversion of α -Amino Acids into β -Amino Aldehydes or 2-Acetoxyazetidines: Application to the Synthesis of Modified Peptides". Synlett, 2010, N° 4, pages 659-663. See abstract, Scheme 2.	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
22/11/2011

Date of mailing of the international search report
(16/12/2011)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
N. Martín Laso

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3493278

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070502

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Yoda, H. et al. "Novel and practical asymmetric synthesis of an azetidine alkaloid, panaresidin B". Tetrahedron Letters, 2003, Vol. 44, pages 977-979. See page 978, Scheme 1.	1-21
A	US 5695969 (MONSANTO COMPANY & G. D. SEARLE & CO.) 09.12.1997. See column 1, paragraph 1; columns 16 and 17, example 9.	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2011/070502

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US5695969 A	09.12.1997	CA2091668 AC	17.09.1993
		JP6038780 A	15.02.1994
		EP0624652 AB	17.11.1994
		US5401645 A	28.03.1995
		EP1132370 A	12.09.2001
		AT206763 T	15.10.2001
		DK0624652 T	12.11.2001
		ES2164653 T	01.03.2002
		PT624652 E	28.03.2002
		DE69330905 T	08.08.2002
-----	-----	-----	-----

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2011/070502

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C209/80 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, C07D

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, XPESP, NPL, BIOSIS, CAS.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	Boto, A. et al. "Synthesis of Unnatural Amino Acids from Serine Derivatives by β -fragmentation of Primary Alkoxy Radicals". Journal of Organic Chemistry, 2007, Vol. 72, páginas 7260-7269. Ver resumen; página 7261; página 7263, columna 1, párrafo 2; tabla 2, entrada 4; tabla 3, entrada 1; página 7267, columna 1, párrafo 3; página 7267, columna 2, párrafos 3 y 4.	1-21
A	Boto, A. et al. "One-pot Conversion of α -Amino Acids into β -Amino Aldehydes or 2-Acetoxyazetidines: Application to the Synthesis of Modified Peptides". Synlett, 2010, Nº 4, páginas 659-663. Ver resumen, Esquema 2.	1-21

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
22/11/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
16 de diciembre de 2011 (16/12/2011)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
N. Martín Laso
Nº de teléfono 91 3493278

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2011/070502

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	Yoda, H. et al. "Novel and practical asymmetric synthesis of an azetidine alkaloid, panaresidin B". Tetrahedron Letters, 2003, Vol. 44, páginas 977-979. Ver página 978, Esquema 1.	1-21
A	US 5695969 (MONSANTO COMPANY & G. D. SEARLE & CO.) 09.12.1997. Ver column 1, párrafo 1; columnas 16 y 17, ejemplo 9.	1-21

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070502

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US5695969 A	09.12.1997	CA2091668 AC	17.09.1993
		JP6038780 A	15.02.1994
		EP0624652 AB	17.11.1994
		US5401645 A	28.03.1995
		EP1132370 A	12.09.2001
		AT206763 T	15.10.2001
		DK0624652 T	12.11.2001
		ES2164653 T	01.03.2002
		PT624652 E	28.03.2002
		DE69330905 T	08.08.2002
-----	-----	-----	-----