

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-111769- -3	FECHA: 2015-06-04 14:29:10
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 10
ACT: 476 TRASTITULARSOLI	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS

Asunto: Radicación: 14-111769- -3
 Trámite: 11
 Evento: 378
 Actuación: 476
 Oficio: 6216
 Folios: 10

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/EP2012/073426				
Fecha de Presentación Internacional	23/11/2012				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Rad 14-111769-00000-0000	23/mayo/2014
Reivindicaciones:	Rad 14-111769-00000-0000	23/mayo/2014
Prioridad	Rad 14-111769-00000-0000	23/mayo/2014
EP 11190684.8	25/11/2011	

2. Análisis de la Prioridad

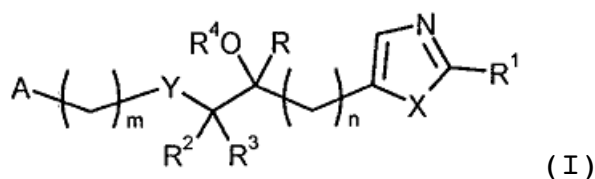
Se acepta la reivindicación de prioridad porque ésta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En este caso se encuentra el pago adicional de la tasa que cubre 1 reivindicación adicional, de tal forma que se estudiará el capitulo reivindicatorio completo.

Título de la solicitud: Derivados de alcohol heterocíclicos novedosos. Folio 1.

Objeto de la invención: El objeto de la presente solicitud de patente de invención se refiere a derivados de alcohol heterocíclicos de la fórmula (I).



El problema técnico planteado en la presente se refiere a la necesidad de desarrollar nuevos agentes fungicidas que presenten ventajas respecto a los conocidos en cuanto a espectro de acción, toxicidad, selectividad y cantidad de aplicación, entre otros. Para solucionar ese problema técnico la presente solicitud plantea derivados de alcohol heterocíclicos de la fórmula (I).

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A01N43/76; A01N43/78; C07D263/32; C07D277/24.

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28)

La descripción resulta ser insuficiente para el amplio alcance que tiene el capítulo reivindicatorio. Se le recuerda al solicitante que la descripción debe ser una divulgación suficiente y adecuada de la materia que se está reclamando, pero definitivamente el alcance de la misma, va mucho más allá de aquella materia que se encuentra enteramente soportada en la descripción.

En ese sentido, no se encuentra soporte técnico en la descripción para reclamar una extrapolación tan amplia dado que los ensayos presentados se refieren a trece compuestos específicos, y solo dos de ellos muestran un ensayo muy puntual de su superioridad en un modelo biológico particular, de modo tal que esta información es completamente insuficiente para explicar la amplia generalidad reclamada.

Se aclara que un sustituyente de H no se puede considerar equivalente a un sustituyente mucho más complejo y de esta manera los sustituyentes enteramente soportados en la descripción son los correspondientes a los compuestos ensayados.

La solicitante debe limitar el alcance del capítulo reivindicatorio y definir específicamente el compuesto de interés, indicando de manera específica el significado de cada uno de los sustituyentes.

Esta Oficina considera que la divulgación de la invención es incompleta, por lo tanto la descripción no cumplió con el requisito de claridad y divulgación completa de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486 y el art. 22 del Tratado PCT.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

En este sentido el capítulo reivindicatorio es demasiado amplio y no cumple con el requisito de concisión, sino que además es una generalización que no se encuentra enteramente soportada en la descripción. Son tantas las posibilidades de sustitución

para el compuesto de fórmula (I) que la descripción no lo divulga de manera suficientemente clara y completa. La solicitante debe definir específicamente la materia y el alcance de la invención a través de las características técnicas esenciales que se encuentran enteramente soportadas en la descripción, sírvase limitar el alcance de la invención.

Sírvase retirar frases y expresiones tales como “*alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo opcionalmente sustituidos, alquiltio, halógeno, haloalquilo, haloalquiltio haloalcoxi, alquilcarbonilo, trialkilsilicio, sales agroquímicamente activas, al menos*” etc. dado que son imprecisas y no permiten definir específicamente el objeto ni el alcance de la invención reclamada.

Se reitera que se debe limitar el alcance de la invención, definiendo específicamente la materia de interés, la cual a su vez debe estar enteramente sustentada en la descripción.

En consecuencia, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de concisión, claridad y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 5, 6, 8 y 9 no son patentables, de acuerdo con el Art 14.

El procedimiento de la reivindicación 3 corresponde a un uso. Es evidente que la llamada etapa de “*se aplican*” se refiere a la forma de utilizar el compuesto de interés. Se aclara que un procedimiento cuya única etapa es una aplicación, corresponde tan solo a una aplicación, y una aplicación es un uso aunque en su preámbulo se reclame como procedimiento.

En consecuencia, la reivindicación 3, no es patentable, de acuerdo con el Art 14.

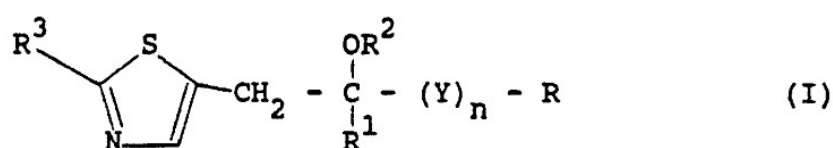
6. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de la solicitud prioritaria es 25 de noviembre de 2011 se realizó la búsqueda en el estado de la técnica y se encontraron los documentos relacionados a continuación que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

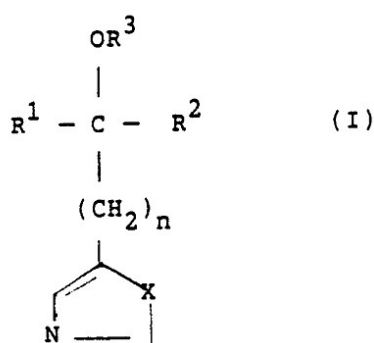
Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	EP0395175	Thiazole derivatives	1990-10-31
D2	EP0409418	Heterocyclic tertiary alcohols	1991-01-23
D3	EP2177496	New analogs of polysphorin and uses thereof for treating or preventing malaria	2010-04-21
D4	Murphy, 2005	Direct Conversion of N-Methoxy-N-methylamides (Weinreb Amides) to Ketones via a Nonclassical Wittig Reaction	Org. Lett., 2005, 7 (7), pp 1427–1429
D5	Hatcher 2011	Catalytic Asymmetric Addition of Thiols to Nitrosoalkenes	Org. Lett., 2011, 13 (15), pp

		Leading to Chiral Non-Racemic α -Sulphenyl Ketones	3810-3813 05-08-2011
D6	Arisawa 2010	Rhodium-Catalyzed Organothio Exchange Reaction of α -Organothioketones with Disulfides	Chemical and Pharmaceutical Bulletin Vol. 58 (2010) No. 10 P 1349-1352
D7	EP0112292	Plant-growth regulating and microbicial agents	1984-06-27

El documento D1 hace referencia a derivados fungicidas de fórmula (I)



El documento D2 hace referencia a derivados fungicidas de fórmula (I).



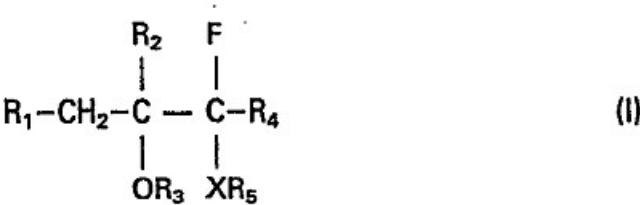
El documento D3 hace referencia a nuevos derivados análogos of polisporinas y su uso en el tratamiento de la malaria.

El documento D4 hace referencia a la conversión de N-Metoxi-N-metilamidas en derivados cetona mediante la reacción in situ con alquiliden-trifenil-fosforanos e hidrólisis de dicho producto.

El documento D5 hace referencia a sulfenilación organocatalítica asimétrica derivados de nitrosoalquenos in situ que produce cetonas quirales R-sulfeniladas no racémicas.

El documento D6 hace referencia a una reacción de intercambio organotio catalizada por rodio de α -Organotiocetonas con disulfuros.

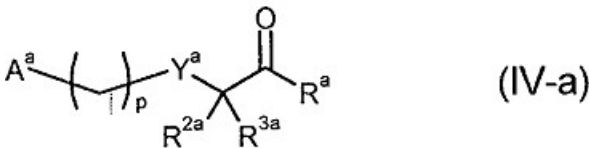
El documento D7 hace referencia a nuevos derivados de 1-fluoro-1-ariloxi-2-azolilmetil-2-alcanol de formula (I).



7 . Examen de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

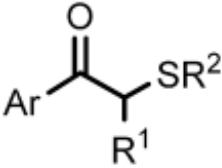
La reivindicación 10 divulga un compuesto de fórmula (IV-a).



Ver radicado 14-111769-00000-0000.

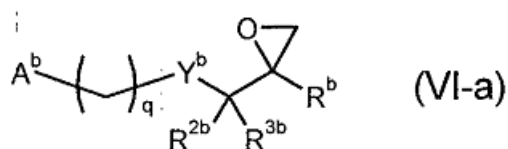
La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 10, y las reveladas en el estado de la técnica.

Solicitud	$ \begin{array}{c} A^a \quad \quad \quad O \\ \quad \quad \quad \\ (\quad)_p - Y^a - C - C - R^a \\ \quad \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad R^{2a} \quad R^{3a} \end{array} $
D3 Compuesto III y IX	$ \begin{array}{c} O \\ \\ Ar^1 - C - CH_3 \\ \\ OAr^2 \end{array} $ III
D4 Compuesto 20	$ \begin{array}{c} O \\ \\ PhO - C - Me \\ \\ Me \end{array} $ 20
D5 Compuesto 38	$ \begin{array}{c} O \\ \\ - C - CH_2 - \\ \\ SPh \end{array} $ 38

D6 Compuesto 5	 Ar = Ph, R1 = Me, R2 = m-MeOC₆H₄
---------------------------------	--

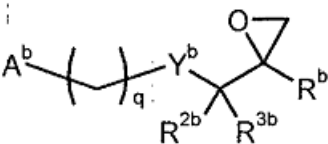
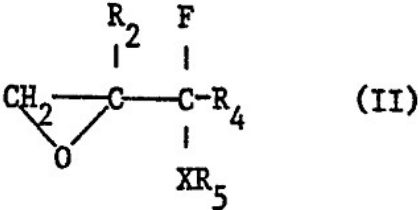
Los documentos D2 a D6 ya había dado a conocer cetonas iguales a las acá reclamadas. En consecuencia, la materia de la reivindicación 10 no es nueva según lo divulgado en cualquiera de los documentos D2 a D6.

La reivindicación 11 divulga un compuesto de fórmula (VI-a).



Ver radicado 14-111769-00000-0000.

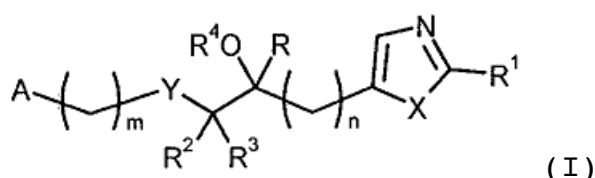
La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 11, y las reveladas en el estado de la técnica.

Solicitud	
D7 Reivindicación 6, ejemplo H1	 (II)

El documento D7 ya había dado a conocer derivados de oxirano iguales a las acá reclamados. En consecuencia, la materia de la reivindicación 11 no es nueva según lo divulgado en el documento D7.

Nivel Inventivo (Art 18 D486)

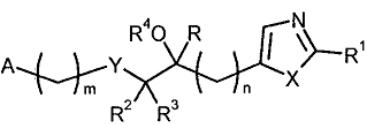
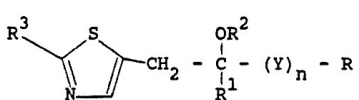
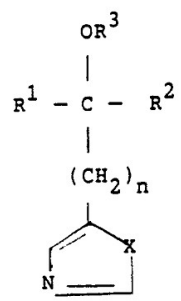
La reivindicación 1 se refiere a derivados de alcohol heterocíclicos de la fórmula (I).



en la que
X representa O o S
Y representa O, S, SO, SO₂, -CH₂-, o un enlace directo
m representa 0 o 1
n representa 0 o 1
R representa respectivamente alquilo, alquilenio, alquinilo, cicloalquilo...
R₁ representa H, SH, alquiltio, alcoxi, halógeno...
R₂ representa halógeno o alquilo opcionalmente sustituido
R₃ representa H, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido
R₄ representa H, alquilcarbonilo, alquilo, formilo o trialkilsililo opcionalmente sustituidos
R₂ y R₃ además pueden representar juntos alquilenio C₂-C₅ opcionalmente sustituido,
...
A representa arilo opcionalmente sustituido así como heteroarilo opcionalmente sustituido,

Ver radicado 14-111769-00000-0000.

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el estado de la técnica.

Características esenciales	D1 Ejemplos	D2 Reivindicaciones
		
X representa O o S Y representa O, S, SO, SO₂, -CH₂-, o un enlace directo m representa 0 o 1 n representa 0 o 1 R representa respectivamente alquilo, alquilenio, alquinilo, cicloalquilo... R₁ representa H, SH, alquiltio, alcoxi, halógeno... R₂ representa halógeno o alquilo opcionalmente sustituido R₃ representa H, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido R₄ representa H, alquilcarbonilo, alquilo, formilo o trialkilsililo opcionalmente sustituidos R₂ y R₃ además pueden representar juntos alquilenio C₂-C₅ opcionalmente sustituido,... A representa arilo opcionalmente sustituido así como heteroarilo opcionalmente sustituido,	R es un grupo fenilo opcionalmente sustituido R₁ es H, fenilo o un grupo alquilo opcionalmente sustituido R₂ es H, alquilo, alquilcarbonilo, alquenilo cicloalquilcarbonilo o bencilo. R₃ es H, halógeno, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, hidroxilo, ciano, nitro o alquilamino. Y es -CH₂O- -CH₂CH₂- n es 0 o 1	n es 0 o 1 X es S u O R₁ es alquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, cicloalquilo o alquilcicloalquilo R₂ es un grupo seleccionado de -(CH₂)_a-C≡C-A (II) or -(CH₂)_b-CH=CH-A (III) or -(CH₂)_c-A (IV) or -CH₂-O-(CH₂)_d-A (V) donde A es un grupo arilo, a varía entre 0-2, b entre 0-2, c entre 0-4, d entre 0-2 R₂ es haloalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilalquilo... R₃ es H, alquilo C₁-C₄, alquenilo...

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque cualquiera de ellos ya había dado a conocer derivados de alcanol heterocíclicos con actividad fungicida.

La diferencia entre cualquiera de los documentos D2 o D3 radica en que ninguno de ellos divulga una sustitución diferentes de H en la posición de los radicales R2 o R3.

El efecto técnico debido a dicha diferencia radica en que obtiene una mayor actividad según los ensayos presentados para los compuestos 2 y 22.

De este modo, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿cómo obtener derivados derivados de alcanol heterocíclicos con actividad fungicida más eficientes?

Sin embargo, modificaciones estructurales de este tipo son bien reconocidas por cualquier técnico medio en la materia, *no cambian el núcleo central para el cual ya se había reportado actividad fungicida* y se consideran optimizaciones rutinarias en el diseño de nuevas moléculas.

Pero además debe tenerse en cuenta que el efecto técnico se observa en un ensayo muy puntual en un modelo biológico específico y solo parados compuestos particulares. Esta Oficina considera que la evidencia técnica es insuficiente para pensar que la generalidad reclamada tenga el mismo comportamiento.

Así las cosas, se considera que la materia de la reivindicación 1 ya se encontraba sugerida desde cualquiera de los documento D1 o D2, no se encuentra evidencia técnica suficiente que sustenta los múltiples compuestos reclamados y la persona medianamente versada en la materia, tiene información suficiente a partir del estado d en la técnica y su conocimiento para plantear o poder diseñar pequeñas modificaciones estructurales sobre un núcleo central ya conocido, en un proceso de optimización rutinario, con la plena expectativa de éxito en cuanto a lograr mejoras en el desempeño en un modelo biológico determinado.

En consecuencia la materia objeto de la presente solicitud, se deriva de manera evidente del arte previo y carece de nivel inventivo. De forma análoga, los agentes que contienen el compuesto de formula (I) y el proceso de mezcla para preparar dichos agentes reivindicaciones 4 y 7, respectivamente, tampoco son inventivos. Así como tampoco son inventivos los derivados intermediarios de las reivindicaciones 10 y 11.

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP0395175	1-4, 7, 10 y 11	Nivel Inventivo
D2	EP0409418	1-4, 7, 10 y 11	Nivel Inventivo
D3	EP2177496	10	Novedad
D4	Murphy, 2005	10	Novedad
D5	Hatcher 2011	10	Novedad
D6	Arisawa 2010	10	Novedad
D7	EP0112292	11	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-06-09

Elaboró: Sandra Isabel Calderon Rodriguez
Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

Direct Conversion of *N*-Methoxy-*N*-methyamides (Weinreb Amides) to Ketones via a Nonclassical Wittig Reaction

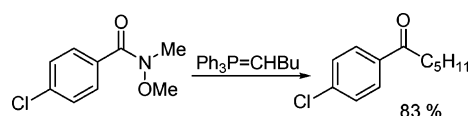
John A. Murphy,^{*,†} Aurélien G. J. Commeureuc,[†] Thomas N. Snaddon,[†] Thomas M. McGuire,[†] Tanweer A. Khan,[†] Kevin Hisler,[†] Mark L. Dewis,[‡] and Robert Carling[§]

Department of Pure and Applied Chemistry, University of Strathclyde, Thomas Graham Building, 295 Cathedral Street, Glasgow G1 1XL, U.K., International Flavors and Fragrances (IFF-R & D), 1515 State Highway 36, Union Beach, New Jersey 07735, and Merck, Sharp & Dohme Ltd., Neuroscience Research Centre, Terlings Park, Eastwick Road, Harlow, Essex CM20 2QR, U.K.

john.murphy@strath.ac.uk

Received February 17, 2005

ABSTRACT



N-Methoxy-*N*-methyamides (Weinreb amides) are converted efficiently into ketones by reaction with alkylidenetriphenylphosphoranes and in situ hydrolysis of the product.

The efficient manipulation of the carbonyl functional group is of pivotal importance in synthetic chemistry and crucial for the successful and efficient preparation of synthetic targets of varying complexity. An important and widely used transformation has proven to be the direct conversion of carbonyl compounds, at the carboxyl oxidation level, directly to the corresponding aldehydes and ketones. The development of *N*-methoxy-*N*-methyamides as carboxylate synthons¹ has admirably fulfilled this role, allowing the direct preparation of highly functionalized aldehydes and ketones upon reaction with appropriate organometallic nucleophiles.² The efficiency of this process has been attributed to the intermediacy of an exceptionally stable tetrahedral chelate,² which retards secondary addition of the nucleophile. The stability of the chelate has itself found elegant application in synthetic protocols,³ providing aldehydes and ketones in

latent form, allowing a second transformation to be performed chemoselectively in its presence.

(2) Recent representative examples include: (a) Kueth, J. T.; Comins, D. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 855. (b) Davis, F. A.; Chao, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2623. (c) Lee, K.-Y.; Kim, Y.-H.; Oh, C.-Y.; Ham, W.-H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4041. (d) Wallace, G. A.; Scott, R. W.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4145. (e) Smith, A. B., III; Beauchamp, T. J.; LaMarche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8654. (f) Trost, B. M.; Gunzner, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9449. (g) Ghosh, A. K.; Wang, Y.; Kim, J. T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8973. (h) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4307. (i) Crich, D.; Dudkin, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2263. (j) Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4552. (k) Crimmins, M. T.; Stanton, M. G.; Allwein, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5958. (l) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9328. (m) Cheung, A. K.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11584. (n) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14848. (o) Denmark, S. E.; Yang, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 15196. (p) Toda, N.; Ori, M.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 269. (q) Nicolaou, K. C.; Fylaktakidou, K. C.; Monenschein, H.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Mitchell, H. J.; Wei, H., -X.; Guntupalli, P.; Hepworth, D.; Sugita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15433. (r) Zanatta, S. D.; White, J. M.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1041. (s) Taillier, C.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2145. (t) Taillier, C.; Bellosta, V.; Meyer, C.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2149. (u) Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3704.

[†] University of Strathclyde.

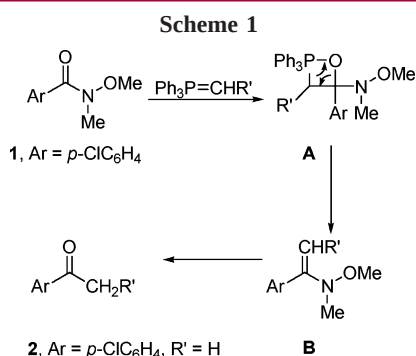
[‡] International Flavors and Fragrances.

[§] Merck, Sharp & Dohme Ltd.

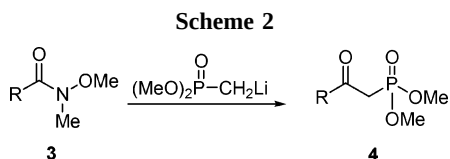
(1) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.

Although the transformation is extremely useful, the reactivity of the organometallic reagents that react with Weinreb amides must be taken into account when planning synthetic transformations. Reagents such as DIBAL-H, LiAlH_4 , Grignard and organolithium reagents are incompatible with a number of functional groups. It would be a significant advance if less aggressive conditions could be found for effecting the same transformations. Weinreb amides have also found use in chemoselective preparation of β -ketoesters^{4,5} or [β -keto-Weinreb amides]⁵ where ester enolates act as nucleophiles.

We now report a highly efficient conversion of *N*-methoxy-*N*-methylamides to related ketones by a route that avoids the highly reactive organometallic reagents; the conversion is effected upon reaction with alkylidenetriphenylphosphoranes (Scheme 1). The reaction is particularly



surprising in view of the completely different reaction of phosphonate anions with Weinreb amides. Thus, it is well-known^{2g,k} that phosphonate anion reacts with Weinreb amides **3** to form β -ketophosphonates **4**, a completely different outcome from that seen in our reactions (Scheme 2).



We propose a nonclassical Wittig reaction⁶ to account for our observed product. Taking **1** as an example, reaction of *N*-methoxy-*N*-methylamides would form oxaphosphetane **A**, which upon cycloreversion extrudes triphenylphosphine oxide affording putative enamine **B**. Mild hydrolysis of **B** would then give rise to methyl ketone **2**.

(3) For representative examples, see: (a) Krüger, J.; Hoffmann, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7499. (b) Evans, D. A.; Bender, S. L.; Morris, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2506.

(4) Turner, J. A.; Jacks, W. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4229.

(5) Sibi, M. P.; Christensen, J. W.; Kim, S.-G.; Eggen, M.; Stessman, C.; Oien, L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6209.

(6) (a) Murphy, P. J.; Brennan, J. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 1. (b) Murphy, P. J.; Lee, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3049.

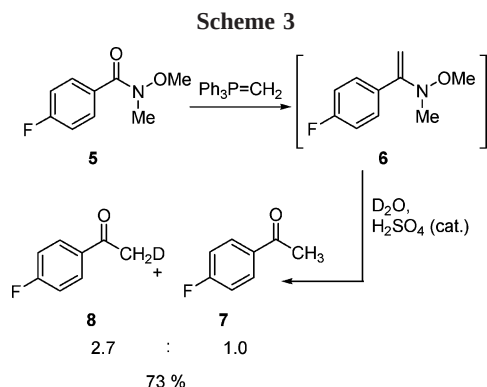
Preliminary studies carried out on 1-chlorobenzyl-4-(*N*-methoxy-*N*-methylamide) (**1**) under a variety of Wittig conditions indicated that best yields of 4-chloroacetophenone (**2**) were obtained when methylenetriphenylphosphorane (2.1 equiv), generated with *n*-BuLi, was allowed to react with **1** in THF.

To provide corroboratory evidence for such a pathway, we worked up the product from reaction of Weinreb amide **5**, with a D₂O and catalytic H₂SO₄ quench, followed by

Table 1. Reactions of Weinreb Amides with Phosphoranes

entry	weinreb amide	product	yield
1			91 %
2	1 , X = Cl	2 , X = Cl	83 %
3	5 , X = F	7 , X = F	72 %
4	9 , X = H	10 , X = H	75 %
5	11 , X = CN	12 , X = CN	
6			55 %
7	13 , X = H	14 , X = H	79 %
8	15 , X = OMe	16 , X = OMe	
9			75 %
10	17 Me	18 Me	
11			69 %
12	19 Me	20 Me	
13			50 %
14	21	22	
15			42 %
16	23	24	
17			63 %
18	25 , X = CH ₂ Br	26 , X = CH ₂ Br	68 %
19	27 , X = CH ₂ Cl	28 , X = CH ₂ Cl	51 %
20	29 , X = Cl	30 , X = Cl	
21			83 %
22	31 , X = Cl, R = C ₆ H ₁₁	32 , X = Cl, R = C ₆ H ₁₁	89 %
23	33 , X = F, R = C ₄ H ₉	33 , X = F, R = C ₄ H ₉	78 %
24	34 , X = H, R = C ₄ H ₉	34 , X = H, R = C ₄ H ₉	83 %
25			76 %
26	35 , X = Cl	36 , X = Cl	77 %
27	37 , X = H	37 , X = H	67 %
28			51 %
29	38	39	

normal workup procedures, affording a mixture of **8** and **7** in a 2.7:1 ratio (determined by ^1H NMR) (Scheme 3). No



evidence of polydeuteration was observed that would arise from exchange between **7** and D_2O under acidic conditions, thus providing viable evidence for the existence of **B**.

The scope of the reaction was then tested (Table 1).

Entries 7 and 8 show that the reaction succeeds well with α -branched Weinreb amides, although attempts to convert the amide of pivalic acid (not shown) have not yet proved successful. The reaction works well with aromatic Weinreb amides (entries 1–4, 14–20), α,β -unsubstituted examples (entry 9), and also with α -heterosubstitution (entry 8). Dual transformation can be achieved with aldehyde–amide substrates (entry 10). The reaction is also chemoselective, where a nitrile group (entry 4) and aliphatic halides (chloride, bromide) (entries 11–13) do not interfere with the reaction.

The reaction is not limited to methylenetriphenylphosphorane, with pentylenetriphenylphosphorane (entry 14), butylenetriphenylphosphorane (entries 15–17), and 3-phenylpropylenetriphenylphosphorane (entries 18–20) also giving excellent results. Also worthy of note is the successful

application of this reaction in an intramolecular fashion affording 4,4-dimethylcyclohexanone (51%, entry 21) upon treatment of the precursor phosphonium iodide with KHMDS in THF.

Wittig reactions on amides are known;⁷ however, these systems are usually subject to severe perturbation, in a conformational or electronic sense, limiting resonance contribution from the nitrogen lone pair. We speculate that the inductive effect from the oxygen of the *N*-OMe group locally perturbs this system, thus permitting reactivity in the manner described.

In conclusion, a new transformation of Weinreb amides is announced that permits the efficient synthesis of related ketones. The conditions of this reaction are much milder than the conventional route using organometallic reagents. Its chemoselectivity is particularly seen in the clean transformations of cyano- or halo-substituted substrates.

Acknowledgment. We thank EPSRC National Mass Spectrometry Service Centre, Swansea, for high-resolution mass spectra and EPSRC, Universities UK and University of Strathclyde, for funding of T.A.K.

Supporting Information Available: Typical experimental procedures for the reactions of Weinreb amides are provided together with spectroscopic data for the products. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL050337B

(7) For intermolecular examples, see: (a) Bohlmann, R.; Strehlke, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7249. (b) Kirby, A. J.; Komarov, I. V.; Wothers, P. D.; Feeder, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 785. (c) Bégué, J.-P.; Mesureur, D. *Synthesis* **1989**, 309. (d) Prasitpan, N.; Patel, J. N.; De Croos, P. Z.; Stockwell, B. L.; Manavalan, P.; Kar, L.; Johnson, M. E.; Currie, B. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1992**, 29, 335. For intramolecular examples, see: (e) Le Corre, M.; Hercouet, A.; Le Stanc, Y.; Le Baron, H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 5313. (f) Li, J. P.; Newlander, K. A.; Yellin, T. O. *Synthesis* **1988**, 73. (g) Eitel, M.; Pindur, U. *Synthesis* **1989**, 364. (h) Danieli, B.; Lesma, G.; Palmisano, G.; Passarella, D.; Silvani, A. *Tetrahedron* **1994**, 50, 6941. (i) Coulton, S.; Gilchrist, T. L.; Graham, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1193.

Catalytic Asymmetric Addition of Thiols to Nitrosoalkenes Leading to Chiral Non-Racemic α -Sulfenyl Ketones

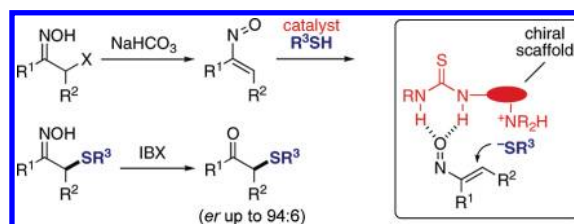
John M. Hatcher, Mark C. Kohler, and Don M. Coltart*

Department of Chemistry, Duke University, Durham, North Carolina 27708,
United States

don.coltart@duke.edu

Received May 15, 2011

ABSTRACT



The first asymmetric organocatalytic sulfenylation of in situ derived nitrosoalkenes leading to chiral nonracemic α -sulfenylated ketones is described. The transformation proceeds in an umpolung fashion, relative to enolate/azaenolate methods, and uses simple thiols, thereby obviating the need for electrophilic sulfur reagents.

The α -functionalization of ketones in an umpolung sense, wherein a nucleophilic species adds to an electrophilic α -carbon, provides an attractive alternative to enolate/azaenolate-based methods and is well suited to catalysis. We are currently exploring ways to achieve this through the use of activated alkenes (e.g., azo- and nitrosoalkenes) obtained by the oxidation of hydrazones and related compounds.¹ Recent reports by Jørgensen,² Deng,³ and Fu⁴ highlight the general importance of asymmetric sulfenylation reactions. Chiral nonracemic sulfur-containing compounds are important both bio-

logically⁵ and in a synthetic context⁶ through their use as chiral auxiliaries,⁷ ligands for metal catalysis,⁸ and organocatalysts.⁹ We reasoned that the umpolung strategy we are investigating could provide the basis for the development of a novel approach to the asymmetric synthesis of α -sulfenylated ketones. Such compounds are normally obtained from the addition of an electrophilic sulfur species to a preformed enolate/azaenolate.^{10,11} Unfortunately, no general and effective method is available to

(1) Hatcher, J. M.; Coltart, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4546–4547.

(2) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797.

(3) Liu, Y.; Sun, B.; Wang, B.; Wakem, M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 418–419.

(4) Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4568–4569.

(5) (a) Chatgililoglu, C.; Asmus, K.-D. *Sulfur-Centered Reactive Intermediates in Chemistry and Biology*; Springer: New York, 1991. (b) Bruice, T. C.; Benkovic, S. J. *Bioorganic Mechanisms*; Benjamin: New York, 1966; Vol. 1, Chapter 3.

(6) Toru, T.; Bolm, C. *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008.

(7) Roos, G. *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*; Elsevier Science: Amsterdam, 2001.

(8) Pellissier, H. *Chiral Sulfur Ligands: Asymmetric Catalysis*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, U.K., 2009.

(9) McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. In *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007; Chapter 10.

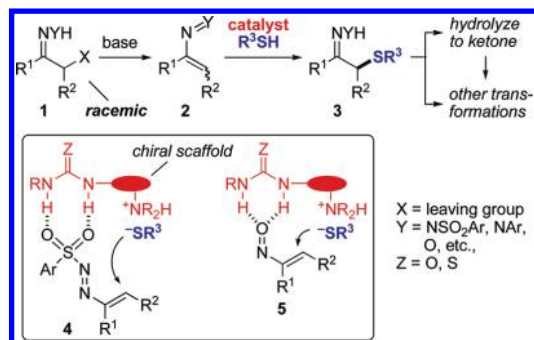
(10) For example, see: (a) Wladislaw, B.; Marzorati, L.; Di Vitta, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, *39*, 447–494. (b) Trost, B. M. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 363–382. (c) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 453–461. (d) Corey, E. J.; Knapp, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4687–4690. (e) Seebach, D.; Teschner, M. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1601–1616.

(11) For asymmetric methods employing chiral auxiliaries, see: (a) Enders, D.; Schäfer, T.; Mies, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10239–10252. (b) Youn, J.-H.; Hermann, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1987**, 159–161. For an asymmetric method employing a stoichiometric chiral ligand, see: (c) Yura, T.; Iwasawa, N.; Clark, R.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1986**, 1809–1812. For an asymmetric method employing a chiral sulfenylating reagent, see: (d) Hiroi, K.; Nishida, M.; Nakayama, A.; Nakazawa, K.; Fujii, E.; Sato, S. *Chem. Lett.* **1979**, 969–972.

(12) Use of the Enders SAMP/RAMP auxiliaries has proven effective in delivering α -sulfenylated SAMP/RAMP hydrazones (48–87% yield; dr = 95.5:4.5 to 98:2). However, complications during auxiliary removal result in low yields of the corresponding α -sulfenylated ketones or in compromised enantiomer ratios. See ref 11a.

conduct this transformation asymmetrically,^{11,12} and a catalytic asymmetric process has never been reported. In what follows, we describe the first catalytic asymmetric sulfenylation of in situ derived nitrosoalkenes, leading to chiral nonracemic α -sulfenylated ketones. This method reliably delivers high levels of asymmetric induction and occurs under mild and operationally simple conditions. Moreover, the transformation proceeds in an umpolung fashion, relative to conventional enolate/azaenolate methods, using simple thiols.

Scheme 1. Proposed Catalytic Asymmetric Umpolung Sulfenylation



N-Sulfonyl azo- and nitrosoalkenes undergo conjugate addition by certain nucleophiles.^{1,13} Addition of benzene thiol to α -chloro *N*-sulfonyl hydrazones can be achieved using Et_3N .^{13a} However, greater than 2 equiv of base are needed to ensure in situ formation of both the azoalkene intermediate and the corresponding ammonium thiolate. We theorized that if the activated olefin were generated ($1 \rightarrow 2$, Scheme 1) irreversibly¹⁴ prior to the thiolate addition step, then a catalytic amount of a chiral amine could be used, leading to an asymmetric sulfenylation reaction ($2 \rightarrow 3$). Moreover, a racemic halogen species (**1**) would be adequate as the olefin precursor. As potential catalysts for this

(13) For example, see: (a) Reese, C. B.; Sanders, H. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2719–2724. (b) Cacchi, S.; Misiti, D.; Felici, M. *Synthesis* **1980**, 147–149. (c) Sacks, C. E.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7372–7374. (d) Korboukh, I.; Kumar, P.; Weinreb, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10342–10343. (e) Ohno, M.; Torimitsu, S.; Naruse, N.; Okamoto, M.; Saki, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966**, 39, 1129–1134.

(14) Cf. Rosini, G.; Baccolini, G. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 826–828 and references therein.

(15) For example, see: (a) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 217–220. (b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743. (c) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187–1198. (d) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2008**, 7, 1967–1969. (e) Andres, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. *Chemistry* **2008**, 14, 5116–5119. (f) Tan, K. L.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1315–1317. (g) Lubkoll, J.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 6841–6844. (h) Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6048–6049. (i) Inokuma, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9413–9419. (j) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119–125. (k) Wang, J.; Li, H.; Yu, X.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4293–4296. (l) Wang, J.; Li, H.; Duan, W.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4713–4716. (m) McCooey, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 6367–6370. (n) Song, J.; Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483. (o) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672–12673.

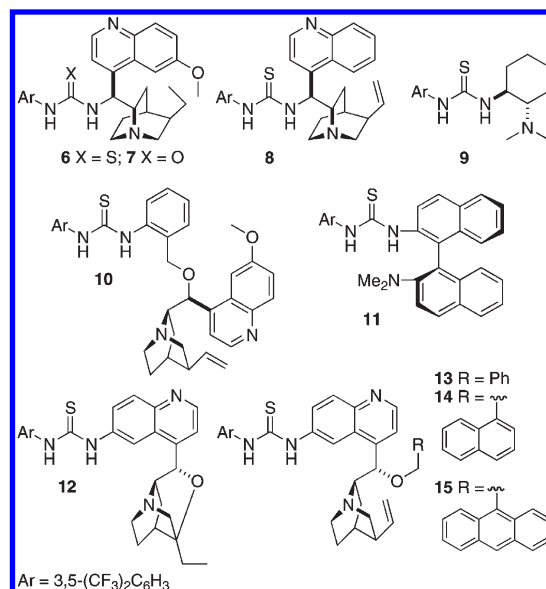
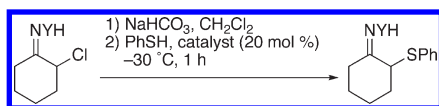


Figure 1. Amino (thio)urea catalysts **6–15**.

transformation, we were particularly interested in chiral amino (thio)ureas (cf. Figure 1). Such compounds should provide greater structural organization than simple chiral amines during the key bond-forming step as a result of hydrogen bonding (cf. **4** and **5**, Scheme 1) and facilitate intracomplex attack of the nucleophile.

The general structure of the catalysts we required for our work is well-known in the context of certain bifunctional catalysts, which have been used to facilitate a variety of transformations.¹⁵ Although our mechanistic proposal deviates from the mechanism that appears operative in those reports, the catalysts they employed provided us with an excellent starting point from which to launch our studies. Thus, we began by investigating the sulfenylation of α -chloro oxime **16** and α -chloro *N*-sulfonyl hydrazone **17** using the readily accessible compound **6**^{15a} as a potential asymmetric catalyst (Table 1). The intermediate nitroso- and azoalkenes, respectively, were generated by treatment with NaHCO_3 . Gratifyingly, compound **6** indeed catalyzed the formation of the desired product enantioselectively beginning from substrate **16**. However, no asymmetric induction resulted under the same conditions in the case of substrate **17**. The structurally related urea catalyst **7** was also tried with α -chloro oxime **16** but gave poorer asymmetric induction than its thiourea counterpart (**6**). Several other amino thioureas were tested as catalysts for the transformation (see Table 1), but only **14** and **15**³ showed a clear improvement in enantioselectivity over **6**. Notably, catalysts **14** and **15** were complementary to **6** with regard to the absolute sense of asymmetric induction, offering a convenient way of accessing either enantiomer of **18**.

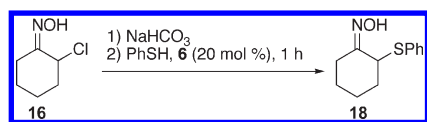
To further investigate the effect of temperature and solvent, the transformation between **16** and benzene thiol was studied using catalyst **6** (Table 2). Interestingly, no

Table 1. Survey of Conditions for Asymmetric α -Sulfenylation

entry	substrate (Y)	catalyst	product	er ^a	yield (%)
1	16 (O)	6	18	10:90	86
2	17 (NSO ₂ Tol)	6	19	49:51	74
3	16	7	18	32:68	82
4	16	8	18	14:86	84
5	16	9	18	77:23	78
6	16	10	18	56:44	70
7	16	11	18	53:47	72
8	16	12	18	91:9	84
9	16	13	18	90:10	82
10	16	14	18	94:6	86
11	16	15	18	94:6	84

^a Determined by chiral HPLC analysis.

improvement in asymmetric induction resulted at temperatures above or below $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entries 1–4).¹⁶ This was also true of the various solvents tried for the reaction at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entries 5–9), each of which gave inferior results in comparison to CH_2Cl_2 with regard to both asymmetric induction and yield.

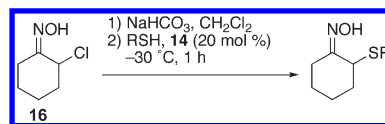
Table 2. Effect of Solvent and Temperature on the Asymmetric α -Sulfenylation of **16** Catalyzed by **6**

entry	solvent	temp ($^{\circ}\text{C}$)	er ^a	yield (%)
1	CH_2Cl_2	23	20:80	76
2	CH_2Cl_2	4	12:88	80
3	CH_2Cl_2	-30	10:90	86
4	CH_2Cl_2	-78	10:90	81
5	CHCl_3	-30	20:80	68
6	Et_2O	-30	26:74	24
7	MeCN	-30	25:75	23
8	toluene	-30	12:88	82
9	THF	-30	20:80	70

^a Determined by chiral HPLC analysis.

Since the best result of our study to this point was obtained using catalyst **14** in CH_2Cl_2 at $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, these conditions were used to investigate the scope of the reaction with various thiols (Table 3). Both electron-rich and -deficient systems reacted effectively. No trend could be ascertained in these initial studies with regard to asymmetric induction, and the

electronic properties of the thiols used. Interestingly, however, the two most sterically hindered thiols underwent the addition reaction with relatively low enantioselectivity (entries 7 and 8). Of the thiols examined, the best enantioselectivity resulted with the use of benzene thiol and 2-mercapthiophene (entries 1 and 2).

Table 3. Scope of the Asymmetric α -Sulfenylation Reaction with Various Thiols

entry	thiol (R =)	product	er ^a	yield (%)
1	Ph	18	94:6	86
2	2-Thienyl	20	93:7	84
3	4-F- C_6H_4	21	90:10	85
4	2-Thiazole	22	91:9	88
5	4-MeO- C_6H_4	23	89:11	82
6	4- CF_3 - C_6H_4	24	87:13	86
7	2,6-(Me) ₂ - C_6H_4	25	80:20	76
8	CPh_3	26	70:30	78
9	4- NO_2 - C_6H_4	27	69:31	79
10	3,4-(CF_3) ₂ - C_6H_4	28	65:35	86

^a Determined by chiral HPLC analysis.

We next turned our attention to investigating the scope of the reaction with different α -chloro oximes and benzene thiol (Table 4). The transformation extended to the use of other cyclic α -chloro oximes (entries 2 and 3), although the asymmetric induction was compromised somewhat for the five-membered system (**33**). We were pleased to find that the reaction could also be conducted in an asymmetric fashion with acyclic α -chloro oximes. In this case, the best results were obtained when there was a clear steric distinction between the α and α' substituents (cf. **42**). Presumably this is due to a bias for the formation of the most sterically favored olefin configuration of the nitrosoalkenes, during deprotonation of the α -chloro oximes.

Having established an effective catalytic asymmetric sulfenylation reaction, we investigated the hydrolysis of the product oximes to ensure that they could be converted to the corresponding α -sulfonyl ketones without compromising the integrity of the new stereogenic center. After some experimentation, we were led to the use of IBX,¹⁷ which allowed us to generate the α -sulfonyl ketones from the oximes without epimerization and in high yield (Table 4).

Initial investigations into the mechanism of the transformation were conducted as follows. First, to confirm that the nitrosoalkene was indeed formed and the putative electrophile in the reaction, a solution of **16** in CDCl_3 (distilled over CaH_2) was treated with saturated aqueous NaHCO_3 and then dried (MgSO_4). The product of this

(17) Bose, D. S.; Srinivas, P. *Synlett* **1998**, 977–978.(18) Francotte, E.; Merenyi, R.; Viehe, H. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1208–1218.

Table 4. Scope of the Asymmetric α -Sulfenylation Reaction with Various Thiols

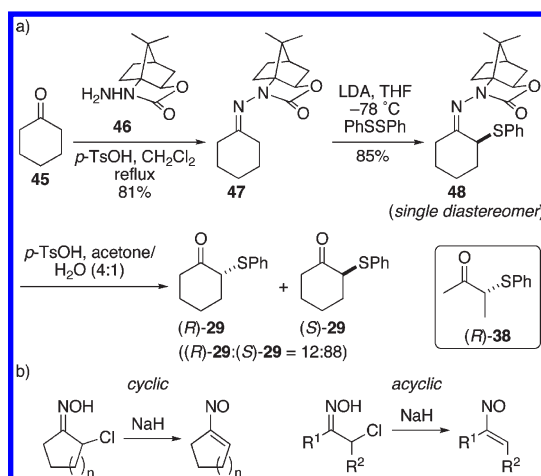
entry	α -chloro oxime	α -sulfonyl oxime	er ^a	yield (%)	α -sulfonyl ketone	er ^a	yield (%)
1			94:6	86		94:6	95
2			92:8	87		91:9	94
3			84:16	81		83:17	92
4			84:16	85		84:16	93
5			88:12	85		88:12	91
6			93:7	89		92:8	96

^a Determined by chiral HPLC analysis.

reaction exhibited ^1H NMR data consistent with the corresponding nitrosoalkene.¹⁸ In a second set of experiments, racemic **18** was prepared and combined with catalyst **14** in CH_2Cl_2 . The product composition was analyzed after 1 h and showed a 50:50 mixture of enantiomers, indicating that no enantiomeric enrichment had occurred. This supports the notion that, for the enantioselective transformation, asymmetric induction results during addition of the ammonium thiolate to the nitrosoalkene.

The absolute stereochemistry of the addition reaction was determined using our recently developed method for asymmetric ketone α -functionalization,¹⁹ as outlined in Scheme 2a. To do so, cyclohexanone was converted to *N*-amino cyclic carbamate (ACC) hydrazone **47** by condensation with ACC auxiliary **46**. Sulfenylation of this compound via the derived azaenolate gave **48** as a single diastereomer, and the crystal structure of this compound was obtained.²⁰ Hydrolysis of **48** then gave (*S*)-**29** as the major enantiomer,²¹ which was the opposite of that formed from the present

Scheme 2. (a) Determination of Absolute Stereochemistry; (b) Proposed Nitrosoalkenes Intermediates



umpolung sulfenylation method. Using a related approach, we were able to establish that the major enantiomer of the ketone (**38**) produced from α -chloro oxime **36** (Table 3, entry 4) also had the *R*-configuration at the new stereogenic center (see (*R*)-**38**, Scheme 2a).¹⁹ Since sulfenylation of both acyclic compound **36** and cyclic compound **16** gave the same sense of chirality at the newly formed stereogenic center, we assume that, like the cyclic α -chloro oximes, the acyclic systems also react via the nitrosoalkene in which the nitrogen and the α -alkyl substituent have the *E*-configuration about the carbon–carbon bond (cf. Scheme 2b).

In conclusion, we have developed the first catalytic asymmetric approach to the sulfenylation of in situ derived nitrosoalkenes, leading to chiral nonracemic α -sulfonylated ketones. The transformation proceeds in an umpolung fashion, relative to conventional enolate/azaenolate methods, using simple thiols and known derivatives of readily accessible cinchona alkaloids as catalysts. Further mechanistic studies of this transformation are underway, as are studies on the use of different electrophiles and nucleophiles, and the exploration and development of improved catalysts.

Acknowledgment. J.M.H. holds a C. R. Hauser Fellowship and M.C.K. a Burroughs-Wellcome Fellowship (Duke University). We thank Cyndie Seraphin (Duke University) for conducting certain experiments, and Christopher R. Brue and Dr. Kristin Kirschbaum (University of Toledo) for X-ray crystallography.

Supporting Information Available. Experimental procedures and analytical data for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(19) (a) Lim, D.; Coltart, D. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5207–5210. (b) Krenske, E. H.; Houk, K. N.; Lim, D.; Wengryniuk, S. E.; Coltart, D. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8578–8584.

(20) See the Supporting Information for details.

(21) Some epimerization occurred during hydrolysis.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS